



Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

Marcadores de estrés oxidativo y su relación con las complicaciones microvasculares en pacientes con diabetes *mellitus* de tipo 2
Markers of oxidative stress and its relationship with microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus

Javier de Jesús Vasconcelos Ulloa¹, Julio Alberto Robledo Vázquez², Ariel Francisco Rangel Gutiérrez¹, Josefina Ruiz Esparza Cisneros¹, Victor García-González^{1,3}, Raul Díaz-Molina^{3,4}

¹Facultad de Medicina y Nutrición. Universidad Autónoma de Baja California. Mexicali, Baja California. México. ²Clínica de Medicina Familiar Mesa de Olay. Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE). Tijuana, Baja California. México. ³Laboratorio Multidisciplinario de Estudios Metabólicos y Cáncer. Facultad de Medicina y Nutrición. Universidad Autónoma de Baja California. Mexicali, Baja California. México. ⁴Departamento de Educación e Investigación. Servicios de Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social para el Bienestar (IMSS-BIENESTAR). Mexicali, Baja California. México

Resumen

Introducción: la diabetes *mellitus* de tipo 2 (DMT2) constituye una alteración metabólica caracterizada por hiperglucemia crónica asociada a un aumento del estrés oxidativo (EO), definido como el desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y la capacidad antioxidante.

Objetivo: evaluar y comparar las concentraciones séricas de marcadores de EO en pacientes con DMT2, diferenciando entre aquellos con y sin complicaciones microvasculares.

Material y métodos: estudio observacional, transversal y analítico. Se incluyó a pacientes diagnosticados con DMT2 y a un grupo de control aparentemente sano. A todos los participantes se les realizaron evaluaciones antropométricas, así como determinaciones bioquímicas y de estrés oxidativo.

Resultados: se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con DMT2 y el grupo control en cuanto a índice de masa corporal (IMC), glucosa, triglicéridos, colesterol-LDL, colesterol-VLDL, hemoglobina glucosilada, malondialdehído (MDA), productos avanzados de la oxidación de proteínas (PAOP), óxido nítrico (NO), capacidad antioxidante total (CAT) e índice de estrés oxidativo (IEO). Al analizar los subgrupos de pacientes con DMT2 según el número de complicaciones microvasculares, se detectaron diferencias significativas en IMC, glucosa, triglicéridos, colesterol-VLDL y hemoglobina glucosilada. Asimismo, al comparar pacientes sin complicaciones con aquellos que presentaron una o dos complicaciones microvasculares, se identificó una diferencia significativa en los niveles de CAT.

Conclusiones: los biomarcadores MDA y PAOP muestran especial utilidad clínica en el monitoreo del estado redox en pacientes con DMT2, especialmente ante complicaciones microvasculares, lo que respalda su potencial inclusión en estrategias terapéuticas y nutricionales personalizadas.

Palabras clave:

Estrés oxidativo.
DMT2. Complicaciones microvasculares. Radicales libres.

Recibido: 24/12/2024 • Aceptado: 18/08/2025

Contribución de los autores: J. J. V.: diseño del estudio, metodología, experimentación, análisis, redacción, preparación del manuscrito. J. A. R.: metodología, supervisión. A. R.: metodología. J. R. E.: análisis estadístico. V. G.: análisis de datos, revisión del manuscrito. R. D.: diseño del estudio, metodología, análisis formal, preparación y edición del manuscrito.

Agradecimientos: el primer autor agradece al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (Conahcyt) de México el apoyo brindado durante la investigación a través de una beca para estudios de posgrado.

Financiación: el presente trabajo fue financiado por la Facultad de Medicina Mexicali de la Universidad Autónoma de Baja California, en la Ciudad de Mexicali, Baja California, México.

Declaración de disponibilidad de datos: los datos estarán disponibles previa solicitud.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Vasconcelos Ulloa JJ, Robledo Vázquez JA, Rangel Gutiérrez AF, Ruiz Esparza Cisneros J, García-González V, Díaz-Molina R. Marcadores de estrés oxidativo y su relación con las complicaciones microvasculares en pacientes con diabetes *mellitus* de tipo 2. Nutr Hosp 2025;42(6):1183-1192

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.05685>

Correspondencia:

Raul Díaz Molina. Laboratorio Multidisciplinario de Estudios Metabólicos y Cáncer. Facultad de Medicina y Nutrición. Universidad Autónoma de Baja California. Av. Juan de la Barrera, 322; Colonia Primero de Diciembre. Mexicali 21260, Baja California. México
e-mail: rauldiaz@uabc.edu.mx

Abstract

Introduction: type 2 diabetes *mellitus* (T2DM) is a metabolic disorder characterized by chronic hyperglycemia, associated with increased oxidative stress (OS), defined as the imbalance between the production of reactive oxygen species (ROS) and antioxidant capacity.

Aim: to evaluate and compare serum concentrations of OS markers in patients with T2DM, differentiating between those with and without microvascular complications.

Materials and methods: an observational, cross-sectional, and analytical study. Patients diagnosed with T2DM and an apparently healthy control group were included. All participants underwent anthropometric assessments, as well as biochemical and oxidative stress determinations.

Results: statistically significant differences were observed between the T2DM group and the control group in terms of body mass index (BMI), glucose, triglycerides, LDL cholesterol, VLDL cholesterol, glycosylated hemoglobin, malondialdehyde (MDA), advanced protein oxidation products (PAOP), nitric oxide (NO), total antioxidant capacity (TAC), and oxidative stress index (OSI). When analyzing subgroups of patients with T2DM according to the number of microvascular complications, significant differences were detected in BMI, glucose, triglycerides, VLDL cholesterol, and glycosylated hemoglobin. Likewise, when comparing patients without complications with those who had one or two microvascular complications, a significant difference in CAT levels was identified.

Conclusions: the biomarkers MDA and PAOP show particular clinical utility in monitoring the redox status in patients with T2DM, especially in the presence of microvascular complications, which supports their potential inclusion in personalized therapeutic and nutritional strategies.

Keywords:
Oxidative stress.
T2DM. Microvascular
complications. Free
radicals.

INTRODUCCIÓN

La diabetes *mellitus* de tipo 2 (DMT2) es una enfermedad metabólica de etiología multifactorial, caracterizada por hiperglucemia crónica, resultado de una secreción insuficiente de insulina, de resistencia a su acción o una combinación de ambos mecanismos fisiopatológicos (1,2).

A nivel global, se estima que la DMT2 es una de las principales causas de insuficiencia renal, infarto agudo de miocardio, evento cerebrovascular, ceguera y amputación de extremidades inferiores. En la población mundial de adultos de entre 20 y 79 años, se estima que el 10,5 % padecen esta enfermedad. Se proyecta que para el año 2030, esta cifra alcanzará los 643 millones de personas, y para el año 2045 podría ascender hasta los 783 millones (3).

En México, según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2022, la prevalencia de la diabetes diagnosticada fue del 12,6 %, mientras que la de la no diagnosticada alcanzó el 5,8 %. En conjunto, esto representa una prevalencia total del 18,3 % (equivalente a 14,6 millones de personas). Esta situación refleja un aumento sostenido desde 2006, cuando la prevalencia era del 14,4 % (4).

Esta enfermedad incrementa el riesgo de complicaciones crónicas, particularmente las de tipo microvascular, que son una de las principales causas de morbilidad en personas con DMT2. Entre los órganos blanco más afectados se encuentran la retina, los riñones y el sistema nervioso periférico. Las principales complicaciones de la diabetes incluyen retinopatía, nefropatía y neuropatía, cuya aparición está estrechamente vinculada con la duración de la enfermedad, el mal control glucémico y la presencia de comorbilidades como hipertensión arterial y dislipidemia (5).

Las complicaciones microvasculares observadas en la diabetes *mellitus* de tipo 2 están asociadas a un proceso fisiopatológico conocido como estrés oxidativo (EO), inducido por la hiperglucemia crónica y la resistencia a la insulina. Esta condición favorece diversas alteraciones metabólicas, entre ellas la activación de la vía del poliol, la formación de productos de glicosilación avanzada (PGA), la activación de la proteína-quinasa C (PKC)

y el incremento de la vía de las hexosaminas. Tales mecanismos conducen a una sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ERO), superando la capacidad antioxidante del organismo y generando un desequilibrio redox que contribuye a la progresión del daño microvascular (6-9).

Diversos estudios han respaldado el uso de biomarcadores para evaluar el EO en pacientes con DMT2. Por ejemplo, Jakuš y cols. (2014) reportaron concentraciones elevadas de PGA, productos avanzados de la oxidación de proteínas (PAOP), lipoperoxidos e interleucina 6 (IL-6) en pacientes con y sin complicaciones vasculares, en comparación con controles sanos, destacando su asociación con el riesgo de complicaciones crónicas (10). Por su parte, el estudio de Sifuentes-Franco y cols. (2018) evidenció una disminución significativa de la actividad de enzimas antioxidantes en pacientes con complicaciones microvasculares, particularmente retinopatía y neuropatía, destacando el papel del EO como mediador del daño celular en tejidos específicos (11). La capacidad antioxidante total (CAT) y los niveles séricos de óxido nítrico (NO) se han propuesto como biomarcadores integrales para evaluar el estado redox sistémico y la función endotelial en individuos con DMT2. Se ha reportado que las alteraciones de los niveles de CAT y NO se asocian a un entorno proinflamatorio y un mayor grado de daño vascular. Estos hallazgos respaldan el uso de dichos parámetros como herramientas complementarias para la estratificación del riesgo metabólico y vascular, permitiendo una mejor caracterización del perfil clínico en esta población (12,13).

Estos hallazgos subrayan la relevancia clínica de los biomarcadores antioxidantes y prooxidantes en el monitoreo del estrés oxidativo (EO) y en el diseño de estrategias terapéuticas y nutricionales personalizadas para pacientes con diabetes *mellitus* de tipo 2 (DMT2). En particular, resulta fundamental identificar aquellos biomarcadores con mayor utilidad para el pronóstico, prevención y seguimiento de las complicaciones microvasculares. En este contexto, el presente estudio comparó los niveles séricos de los biomarcadores de EO en pacientes con DMT2, diferenciando entre quienes presentan o no complicaciones microvasculares, con el objetivo de establecer su potencial como herramientas clínicas para monitorear el estado redox y evaluar

intervenciones antioxidantes, contribuyendo así al desarrollo de estrategias más eficaces de atención integral en esta población.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional de tipo transversal y analítico.

POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Pacientes con DMT2 diagnosticados bajo los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), que acudieron para su seguimiento y control a la consulta del programa “MIDE” de la Clínica de Medicina Familiar Mesa de Otay del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), localizado en la ciudad de Tijuana, Baja California, México.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Pacientes de 18 a 75 años con diagnóstico de DMT2, independientemente del tiempo transcurrido desde su diagnóstico, con base en los criterios de la ADA, con y sin las complicaciones microvasculares propias de esta patología. Sin ingesta de antioxidantes en los últimos 3 meses. Sin comorbilidades asociadas, excepto hipertensión arterial (HTA) y dislipidemias controladas. Se conformaron 3 grupos de estudio con un mínimo de 12 pacientes por grupo. En uno de ellos se incluyó a los pacientes diagnosticados de diabetes *mellitus* de tipo 2 sin complicaciones microvasculares. En el segundo grupo se incluyó a los pacientes con diabetes con una sola complicación microvascular de cualquier tipo. El tercer grupo se formó con los pacientes que presentaron 2 complicaciones microvasculares. Los pacientes que conformaron los grupos de estudio contaban con su expediente médico de la Clínica de Medicina Familiar Mesa de Otay del ISSSTE, de donde se obtuvieron los datos antropométricos y clínicos necesarios.

El grupo de control fue formado por sujetos aparentemente sanos, sin historia familiar o personal de diabetes, que por invitación acudieron al Centro de Diagnóstico de la Facultad de Medicina de Mexicali para su valoración. La determinación de su inclusión en el grupo de control se hizo con base en los resultados de la entrevista médica y las medidas antropométricas (peso, talla e IMC).

El presente estudio se desarrolló en apego a los principios de la Declaración de Helsinki, las disposiciones legales de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, y la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, la cual establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Con base en esta normativa se diseñó un formato de consentimiento informado, el cual fue firmado por todos los participantes del estudio.

DETERMINACIÓN DE COMPLICACIONES MICROVASCULARES

Los instrumentos empleados para el diagnóstico de la retinopatía fueron la lámpara de hendidura, un instrumento que proporciona una fuente de luz intensa y focalizada, y un sistema óptico binocular de aumento que permite la visualización detallada de las estructuras anteriores y posteriores del ojo. Además se empleó una lupa biconvexa que, en combinación con la lámpara de hendidura, permite una visualización estereoscópica indirecta de la retina central y periférica. Previo al examen, se llevó a cabo la midriasis farmacológica para facilitar la visualización del fondo ocular. Para ello se utilizó tropicamida al 1 % para inducir la dilatación pupilar. El fármaco se administró en forma de gotas oftálmicas tópicas, aproximadamente 15 a 30 minutos antes del examen, y su combinación permitió una dilatación pupilar adecuada para la evaluación del fondo de ojo. El estudio fue realizado por el oftalmólogo en turno perteneciente a la Clínica de Medicina Familiar Mesa de Otay del ISSSTE, localizada en la ciudad de Tijuana, Baja California, México.

Para el diagnóstico de la nefropatía diabética se utilizó la estimación de la tasa de filtración glomerular (TFGe) mediante la fórmula de Cockcroft-Gault, la cual permite calcular el aclaramiento estimado de creatinina en plasma (mL/min), parámetro utilizado como marcador indirecto de la función glomerular. En esta fórmula se consideran el sexo, la edad, el peso corporal y los niveles séricos de creatinina. La fórmula de Cockcroft-Gault para hombres es: TFGe = [(140 – Edad en años) x Peso en kg] x [1 / (72 x Creatinina sérica (mg/dL))], y para mujeres es: TFGe = [(140 – Edad en años) x Peso en kg] x [0,85 / (72 x Creatinina sérica (mg/dL))]. En la fórmula aplicada a mujeres hay una modificación donde se multiplica por un factor de corrección de 0,85; esto se justifica por el menor volumen de masa muscular en comparación con los hombres, lo que influye en la producción de creatinina. Los pacientes se clasificaron en los diferentes estadios de gravedad de la enfermedad renal según los criterios establecidos por la *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) de la *National Kidney Foundation* (NKF) (14).

La neuropatía se diagnosticó con base en la historia clínica y evaluación mediante el uso del cuestionario *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI). Este cuestionario es una herramienta validada y ampliamente utilizada para la detección de la neuropatía periférica distal en los pacientes con sospecha clínica, especialmente en la población con diabetes *mellitus*. Este instrumento consta de 15 ítems y está enfocado en la presencia de síntomas en las extremidades inferiores (por ejemplo, entumecimiento, hormigueo, sensación de calor o ardor y pérdida de la sensibilidad, entre otros). Cada respuesta afirmativa compatible con neuropatía se suma para obtener un puntaje total. Un puntaje ≥ 7 se considera indicativo de neuropatía clínica significativa. La otra parte de la evaluación consistió en un examen clínico realizado por un profesional de salud capacitado. Los componentes evaluados en este examen se califican según los criterios establecidos, considerando un puntaje clínico ≥ 2,5 como indicativo de neuropatía periférica.

Finalmente, los resultados combinados del cuestionario MNSI y del examen clínico permitieron clasificar a los pacientes como positivos o negativos para neuropatía.

MEDICIÓN DE PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS

Los datos antropométricos que fueron evaluados son peso, estatura e índice de masa corporal (IMC). El peso y la estatura se cuantificaron mediante una báscula y estadímetro marca BAME 140 K, con ayuno de 12 h, ropa ligera y descalzos. El índice de masa corporal (IMC) se calculó dividiendo el peso corporal en kg por el cuadrado de la estatura en metros (IMC = peso [kg] / estatura² [m²]).

OBTENCIÓN DE MUESTRAS DE SUERO Y PLASMA SANGUÍNEO

La colección de muestras sanguíneas para las pruebas bioquímicas y de estrés oxidativo se realizó en la Clínica de Medicina Familiar Mesa de Otay del ISSSTE, en la ciudad de Tijuana, Baja California, México. A los pacientes que aceptaron ingresar al estudio se les citó con ayuno de 12 horas para la extracción sanguínea, que se realizó mediante punción de la vena antecubital. La muestra se depositó en un tubo sin anticoagulante (7 mL) y en un tubo con EDTA como anticoagulante (para la determinación de hemoglobina glucosilada y creatinina). Para la obtención de suero sanguíneo se permitió la coagulación por 30 minutos; posteriormente se centrifugó a 4500 rpm durante 10 minutos. El suero se distribuyó en tubos para microcentrifuga. Las pruebas bioquímicas se realizaron el mismo día de la extracción. Las determinaciones de los marcadores de estrés oxidativo se realizaron en un máximo de una semana, manteniendo las muestras a -70 °C hasta su procesamiento.

CUANTIFICACIÓN DE PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

Las pruebas bioquímicas que se realizaron tanto a los pacientes del grupo de control como a los del grupo de estudio fueron las siguientes: glucosa, colesterol total (CT), colesterol-HDL (CHDL), triglicéridos, hemoglobina glucosilada (HbA1c) y creatinina. La cuantificación de las concentraciones séricas de glucosa, triglicéridos, colesterol total, CHDL y creatinina se realizaron mediante pruebas comerciales de química líquida (SPINREACT, S.A., Girona, España) a través del analizador de química clínica Erba Chem 7 (Erba Diagnostics Mannheim GmbH, Manneheim, Alemania) y de acuerdo con las indicaciones del fabricante. El colesterol-VLDL (CVLDL) se calculó con la fórmula triglicéridos/5, mientras que el colesterol-LDL (CLDL) se estimó mediante la ecuación de Friedewald (CLDL = CT–CHDL–CVLDL). La hemoglobina glucosilada se determinó mediante un método comercial basado en una resina de intercambio iónico (Stanbio Laboratory, Boerne, Texas, EE. UU.).

CUANTIFICACIÓN DE MARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO

Se realizaron las cuantificaciones séricas de los siguientes marcadores de estrés oxidativo: malondialdehído (MDA), productos avanzados de oxidación de proteínas (PAOP), capacidad antioxidante total (CAT), óxido nítrico (NO), capacidad oxidante total (COT) e índice de estrés oxidativo (IEO). La cuantificación de estos marcadores se realizó mediante técnicas manuales y espectrofotométricas de acuerdo con los siguientes métodos: determinación de MDA por el método del N-metil-2-fenil-indol (15), PAOP mediante el método de la cloramina-T (16), NO por el método de Greiss (17), CAT por el método del radical catión ABTS+ (18), COT mediante el método de la o-dianisidina (3,3'-dimetoxibenzidina) (19), e IEO de acuerdo con la siguiente fórmula (20): [COT (mmol Eq a H2O2/L) / CAT (mmol Eq a Trolox/L)] * 100 = IEO.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se expresaron como media ± desviación estándar cuando presentaron una distribución normal; en caso de distribución no normal se utilizaron la mediana y los rangos intercuartílicos. Para la búsqueda de diferencias entre grupos se utilizó un valor de significancia (α) de p < 0,05. Se compararon las medias a través de una ANOVA de un factor y la prueba de Tukey para datos con distribución normal; para la comparación de datos con distribución no normal se utilizó la prueba de la U de Mann-Whitney o la de Kruskal-Wallis según la cantidad de grupos comparados. Se utilizó el programa IBM SPSS Statistic, versión 23,0 (IBM Corp., Armonk, New York, EE. UU.).

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 40 pacientes con DMT2, de los cuales 20 eran de sexo masculino y 20 de sexo femenino; la edad promedio de estos pacientes fue de 58,4 ± 7,1 años; presentaron un peso promedio de 74,6 ± 13,1 kg, una talla promedio de 160,52 ± 10,46 cm y un IMC promedio de 28,81 ± 3,48 kg/m² (Tabla I). De los 40 pacientes con diabetes, 16 no presentaron complicaciones microvasculares al momento de su inclusión en el estudio; el grupo de pacientes que presentaron una complicación microvascular tuvieron la siguiente distribución: 11 con neuropatía y uno con nefropatía; mientras, el grupo de pacientes con dos complicaciones microvasculares mostraron la siguiente distribución: nueve con retinopatía/neuropatía y tres con nefropatía/neuropatía. Por otro lado, el grupo de control se formó con 14 sujetos, siete de sexo masculino y siete de sexo femenino, con una edad promedio de 54,07 ± 6,59 años, un peso promedio de 70,1 ± 15,4 kg, una talla promedio de 166,57 ± 10,16 cm y un IMC promedio de 24,99 ± 3,34 kg/m² (Tabla I).

Los datos antropométricos y los parámetros bioquímicos de los pacientes con diabetes y los controles se muestran en la

Tabla I. Datos demográficos y bioquímicos del grupo de control y del grupo de pacientes con DM

Parámetros	Grupo de control (n = 14)	Grupo de DM (n = 40)	p
Edad (años)	54,07 ± 6,59	58,40 ± 7,07	0,050†
Género	M = 7 F = 7	M = 20 F = 20	
Peso (kg)	70,10 ± 15,43	74,75 (23,13) ^a	0,256*
Talla (cm)	166,57 ± 10,16	160,52 ± 10,46	0,067†
IMC (kg/m²)	24,99 ± 3,34	28,81 ± 3,48	0,001†
Glucosa (mg/dL)	91,50 ± 6,86	121,17 ± 34,93	0,000†
Triglicéridos (mg/dL)	68,28 ± 22,34	132,75 ± 43,15	0,000†
Colesterol total (mg/dL)	176,42 ± 25,37	152,5 (45,50) ^a	0,065*
CHDL (mg/dL)	52,42 ± 10,46	50 (15,75) ^a	0,471*
CLDL (mg/dL)	109,67 ± 28,00	84,90 ± 27,73	0,006†
CVLDL (mg/dL)	13,62 ± 4,43	26,55 ± 8,63	0,000†
HbA1c (%)	5,73 ± 0,64	7,41 ± 1,05	0,000†

Se presentan los promedios ± desviación estándar, excepto en los casos indicados con (a), los cuales corresponden a la mediana y el rango intercuartílico. Para el cálculo del valor de p se utilizó la prueba U de Mann-Whitney (*) y la prueba t de Student (†), de acuerdo con el tipo de distribución que presentaron los resultados de cada paciente (normal o no normal). M: masculino; F: femenino; DM: diabetes mellitus; IMC: índice de masa corporal; CHDL: colesterol-HDL; CLDL: colesterol-LDL; CVLDL: colesterol-VLDL; HbA1c: hemoglobina glucosilada.

tabla I, donde se puede observar que no hay diferencia significativa en cuanto a edad, peso, talla, colesterol total y CHDL. Por otro lado, se puede observar que entre ambos grupos existen diferencias significativas en las variables IMC (p = 0,001), glucosa (p = 0,000), triglicéridos (p = 0,000), CLDL (p = 0,006), CVLDL (p = 0,000) y hemoglobina glucosilada (p = 0,000).

Los resultados de la cuantificación sérica de los marcadores de estrés oxidativo se muestran en la tabla II, en la que se

aprecia que existe diferencia significativa entre el grupo de control y los pacientes con diabetes en los marcadores de MDA (p = 0,000), PAOP (p = 0,002), NO (p = 0,000), CAT (p = 0,000) e IEO (p = 0,004).

La tabla III muestra los datos demográficos y bioquímicos correspondientes a los pacientes con diabetes de tipo 2 agrupados con base en el número de complicaciones microvasculares que presentaron al momento de su inclusión en el estudio. No se

Tabla II. Parámetros de estrés oxidativo del grupo control y del grupo de pacientes con DMT2

Parámetros	Grupo control (n = 14)	Grupo de DMT2 (n = 40)	p
MDA (µmol/L)	1,35 (1,53) ^a	4,39 ± 1,41	0,000
PAOP (µmol/	6,9 (1,34) ^a	9,14 ± 2,67	0,002
NO (µmol/L)	20,36 ± 11,96	42,9 (14,65) ^a	0,000
CAT (mmol Eq Trolox/L)	0,83 (0,32) ^a	1,62 ± 0,39	0,000
COT (µmol Eq H ₂ O ₂ /L)	9,34 ± 3,30	10,55 (9,28) ^a	0,465
IEO (unidad arbitraria)	1,01 ± 0,28	0,63 (0,37) ^a	0,004

Se presentan los promedios ± desviación estándar, excepto en los casos indicados con (a), los cuales corresponden a la mediana y el rango intercuartílico. Para el cálculo del valor de p se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. MDA: malondialdehído; PAOP: productos avanzados de la oxidación de proteínas; CAT: capacidad antioxidante total; NO: óxido nítrico; COT: capacidad oxidante total; IEO: índice de estrés oxidativo.

encontraron diferencias estadísticas significativas al comparar estas determinaciones.

En la tabla IV se muestran los niveles séricos de los marcadores de estrés oxidativo en los pacientes con diabetes agrupados de acuerdo con la cantidad de complicaciones microvasculares que presentaron. La comparación de los valores entre los pacientes con diabetes sin complicaciones y los grupos de pacientes que presentan una o dos complicaciones microvasculares, muestra una diferencia significativa en la variable CAT ($p = 0,002$).

La tabla V muestra la comparación de los marcadores de estrés oxidativo entre el grupo de control y los pacientes con DMT2 agrupados según el número de complicaciones microvasculares. Se observan diferencias estadísticamente significativas en varios parámetros. Los niveles de MDA fueron significativamente más altos en todos los grupos de pacientes en comparación con el grupo de control: sin complicaciones ($p = 0,000$), con una complicación ($p = 0,000$) y con dos complicaciones ($p = 0,000$), indicando un aumento del daño por peroxidación lipídica asociado al estado hiperglucémico. De forma similar, los PAOP se encontraron significativamente más elevados en los pacientes diabéticos sin complicaciones ($p = 0,004$), con una complicación ($p = 0,021$) y con dos complicaciones ($p = 0,045$) que en los controles. En cuanto al marcador de NO, se identificó un aumento significativo en los pacientes con una y dos complicaciones microvasculares ($p = 0,000$ en ambos casos), mientras que no

se encontraron diferencias significativas entre los controles y los pacientes sin complicaciones ($p = 0,175$). La CAT presentó diferencias significativas en todos los grupos de pacientes respecto al grupo de control ($p = 0,000$ en todos los casos), además de mostrar diferencias significativas al comparar pacientes sin complicaciones con aquellos con una complicación ($p = 0,020$) o dos complicaciones ($p = 0,000$).

Por otro lado, la COT mostró una diferencia significativa únicamente entre el grupo de control y los pacientes con una complicación ($p = 0,004$), sin diferencias significativas en el resto de las comparaciones. Finalmente, el IEO fue significativamente distinto en el grupo sin complicaciones respecto al grupo de control ($p = 0,034$), sin observarse diferencias significativas en las demás comparaciones.

Se realizaron pruebas de correlación entre los parámetros bioquímicos y los marcadores de estrés oxidativo. En la tabla VI se muestran únicamente los coeficientes de correlación que presentaron una $p < 0,05$. Como se puede observar, se obtuvieron valores de correlación positivos en las variables de MDA con PAOP, con un $r = 0,357$ ($p = 0,024$); por otro lado, también se encontró correlación del NO con las variables de glucosa, triglicéridos, CVLDL y CAT, mostrando respectivamente los siguientes valores: $r = 0,484$ ($p = 0,002$), $r = 0,571$ ($p = 0,000$), $r = 0,571$ ($p = 0,000$) y $r = 0,382$ ($p = 0,015$); así mismo, CAT mostró una correlación negativa con respecto a la variable CHDL, con una $r = -0,330$ ($p = 0,037$).

Tabla III. Datos demográficos y bioquímicos en pacientes diabéticos agrupados por número de complicaciones microvasculares

Parámetros	Grupo 1 (n = 16) Sin Comp	Grupo 2 (n = 12) Una Comp	Grupo 3 (n = 12) Dos Comp	p
Edad (años)	55,95 ± 7,05	59,67 ± 5,36	60,41 ± 8,10	0,195*
Genero	M = 6, F = 10	M = 5, F = 7	M = 9, F = 3	
Peso (kg)	77,28 ± 12,60	68,98 ± 13,17	76,62 ± 13,15	0,212*
Talla (cm)	162,87 ± 10,32	156,75 ± 12,35	161,16 ± 8,15	0,307*
IMC (kg/m²)	29,15 ± 4,01	27,93 ± 3,09	29,25 ± 3,21	0,588*
Glucosa (mg/dL)	117,5 (30,25) ^a	98 (65,50) ^a	120,5 ± 34,79	0,765 [†]
Triglicéridos (mg/dL)	110,50 (40,25) ^a	137,08 ± 36,09	132,5 (66,50) ^a	0,723 [†]
Colesterol total (mg/dL)	155,25 ± 30,82	169,16 ± 23,68	141,5 (66,50) ^a	0,272 [†]
CHDL (mg/dL)	54,93 ± 12,78	50,16 ± 11,66	42 (12,0) ^a	0,147 [†]
CLDL (mg/dL)	79,38 ± 26,51	91,58 ± 18,64	85,58 ± 36,43	0,525*
CVLDL (mg/dL)	22,10 (8,05) ^a	22,41 ± 7,21	26,5 (13,30) ^a	0,723 [†]
HbA1c (%)	7,06 ± 1,22	7,9 ± 1,04	7,36 ± 0,61	0,103*

Se presentan los promedios ± desviación estándar, excepto en los casos indicados con (a), los cuales corresponden a la mediana y el rango intercuartílico. Para el cálculo del valor de p se utilizó la prueba ANOVA de un factor (*) y la prueba de Kruskal-Wallis (†), de acuerdo con el tipo de distribución que presentaron los resultados de cada paciente (normal o no normal). M: masculino; F: femenino; Comp: complicaciones microvasculares; CHDL: colesterol-HDL; CLDL: colesterol-LDL; CVLDL: colesterol-VLDL; HbA1c: hemoglobina glucosilada.

Tabla IV. Parámetros de estrés oxidativo en pacientes diabéticos agrupados por número de complicaciones microvasculares

Parámetros	Grupo 1 (n = 16) Sin Comp	Grupo 2 (n = 12) Una Comp	Grupo 3 (n = 12) Dos Comp	p
MDA (μmol/L)	4,48 ± 1,15	4,75 ± 1,55	3,91 ± 1,57	0,341*
PAOP (μmol/	9,08 ± 2,29	9,25 ± 3,02	9,13 ± 3,00	0,986*
NO (μmol/L)	40,3 ± 8,71	47,35 (13,84) ^a	43,03 (20,40) ^a	0,235 [†]
CAT (mmol Eq Trolox/L)	1,37 ± 1,91	1,81 ± 0,38	1,77 ± 0,43	0,002*
COT (μmol Eq H ₂ O ₂ /L)	7,97 (8,68) ^a	15,49 ± 8,31	10,55 ± 5,48	0,167 [†]
IEO (unidad arbitraria)	0,66 (0,43) ^a	0,85 ± 0,44	0,59 ± 0,23	0,341 [†]

Se presentan los promedios ± desviación estándar, excepto en los casos indicados con (a), los cuales corresponden a la mediana y el rango intercuartílico. Para el cálculo del valor de p se utilizaron la prueba ANOVA de un factor (*) y la prueba de Kruskal-Wallis (†), de acuerdo con el tipo de distribución que presentaron los resultados de cada paciente (normal o no normal). MDA: malondialdehído; PAOP: productos avanzados de la oxidación de proteínas; CAT: capacidad antioxidante total; NO = óxido nítrico; COT: capacidad oxidante total; IEO: = índice de estrés oxidativo; Comp: complicaciones microvasculares.

Tabla V. Comparación de los datos de estrés oxidativo entre pacientes diabéticos agrupados por número de complicaciones microvasculares

Grupos de comparación	MDA	PAOP	NO	CAT	COT	IEO
Controles vs. 0 Comp	0,000*	0,004*	0,175 [†]	0,000*	0,934*	0,034*
Controles vs. 1 Comp	0,000*	0,021*	0,000*	0,000*	0,004 [†]	0,220 [†]
Controles vs. 2 Comp	0,000*	0,045*	0,000*	0,000*	0,086 [†]	0,465 [†]
0 Comp vs. 1 Comp	0,171 [†]	0,364 [†]	0,086*	0,020 [†]	0,104*	0,430*
0 Comp vs. 2 Comp	0,451 [†]	0,581 [†]	0,353*	0,000 [†]	0,853*	0,486*
1 Comp vs. 2 Comp	0,712 [†]	0,811 [†]	0,564*	0,259 [†]	0,145 [†]	0,093 [†]

*Prueba U de Mann-Whitney; †Prueba t de Student. Significancia estadística si valor de $p < 0,05$. MDA: malondialdehído; PAOP: productos avanzados de la oxidación de proteínas; CAT: capacidad antioxidante total; NO: óxido nítrico; COT: capacidad oxidante total; IEO: índice de estrés oxidativo; Comp: complicaciones microvasculares.

Tabla VI. Correlación de marcadores de estrés oxidativo y parámetros bioquímicos en pacientes con DMT2 (n = 40) agrupados por número de complicaciones microvasculares

Parámetros correlacionados	r	Valor de p
PAOP-Malondialdehído	0,357	0,024
NO-Glucosa	0,484	0,002
NO-Triglicéridos	0,571	0,000
NO-CAT	0,382	0,015
NO-CVLDL	0,571	0,000
CAT-CHDL	-0,330	0,037

Se utilizó la prueba de correlación de Pearson para un valor de p con significancia estadística de $< 0,05$. r: coeficiente de correlación; NO: óxido nítrico; PAOP: productos avanzados de la oxidación de proteínas; CAT: capacidad antioxidante total; CHDL: colesterol-HDL; CVLDL: colesterol-VLDL.

DISCUSIÓN

En patologías como la diabetes mellitus se ha encontrado un incremento de la producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno que se relacionan con el desbalance del sistema oxidante-antioxidante, lo cual se ha identificado como un punto de partida para el desarrollo de complicaciones microvasculares — como neuropatía, nefropatía y retinopatía— en los pacientes con diabetes (21). En relación con la concentración sérica de productos avanzados de la oxidación de proteínas (PAOP), en el presente estudio se encontró una diferencia significativa al comparar dichas concentraciones entre pacientes con diabetes y sujetos aparentemente sanos, como se observa en la tabla II y la tabla VI. Este hallazgo concuerda con lo informado por Bansal y cols. (22) e Heidari y cols. (23), quienes demostraron una diferencia significativa en los valores de PAOP en un grupo de pacientes con diabetes con y sin complicaciones en comparación con un grupo de control. Por su parte, Conti y cols. (24) también encontraron una tendencia al incremento en los niveles de PAOP en pacientes con diabetes en comparación con sujetos aparentemente sanos,

siendo aquellos con complicaciones renales los que manifes-aron los mayores niveles del biomarcador. En nuestro estudio, los niveles séricos de PAOP también se compararon entre pacientes con cero, una y dos complicaciones microvasculares, sin eviden-ciar ninguna diferencia significativa (Tabla IV). Estos datos con-cuerdan con otras investigaciones donde tampoco encontraron diferencias significativas en las concentraciones de PAOP entre grupos de pacientes con diabetes con diferentes complicaciones (25). Cabe destacar que algunos autores han propuesto que el análisis de proteínas oxidadas es un marcador que vincula a la DMT2 con el desarrollo de complicaciones (26).

Por otro lado, y con respecto a la lipoperoxidación, nuestros resultados muestran en los pacientes con diabetes un incre-mento del MDA con respecto al grupo de control (Tabla II), lo cual coincide con diversos estudios clínicos donde encontraron diferencia en las concentraciones séricas de este marcador en pacientes con diabetes *mellitus* de tipo 2 frente a un grupo de sujetos aparentemente sanos (22,27,28). El MDA y otras molé-culas producto de la oxidación de lípidos se han implicado como agentes causales en los procesos citotóxicos iniciados por la exposición de los sistemas biológicos a agentes oxidantes. Es importante mencionar que estas sustancias son relativamente estables y se pueden difundir a sitios distantes de la célula, lo que implica atacar diferentes objetivos, exhibiendo una alta re-actividad con biomoléculas tales como proteínas y fosfolípidos. Además, también se ha informado que el MDA a altas concen-traciones se considera mutagénico y carcinogénico debido a su capacidad para generar aductos en el ADN (29). En el trabajo realizado por Savu y cols. (30) se encontró que los pacientes con DMT2 mostraban un incremento de los marcadores de daño por estrés oxidativo, entre ellos el MDA, así como un incremento significativo de la CAT en relación con el grupo de control. Este resultado aparentemente contradictorio es concordante con los resultados del presente trabajo, como se observa en la tabla II.

Se han documentado diversos trabajos, como el realizado por Kharroubi y cols. (31), donde informan que hay un grupo de pa-cientes con diabetes que presentan un incremento de la CAT de hasta un 18,5 % respecto a los controles, lo cual fue confirmado por otro estudio donde también demostraron un incremento en la CAT en pacientes con DMT2. En este último estudio, además del incremento de la CAT, los pacientes también mostraron un aumento del MDA y del NO (32). Estos datos concuerdan con lo encontrado en el presente trabajo, donde se demuestra que existen diferencias significativas en la CAT entre los pacientes con diabetes y el grupo de control (Tabla II, $p = 0,000$), así como entre los pacientes con diabetes sin complicaciones mi-crovasculares y los pacientes con una complicación (Tabla IV, $p = 0,02$; Tabla V, $p = 0,02$) y dos complicaciones (Tabla IV, $p = 0,002$; Tabla V, $p = 0,000$). Estos hallazgos podrían explicarse en función de la actividad de las enzimas antioxidantes, como la superóxido-dismutasa (SOD) y la catalasa; algunos estudios han informado de su incremento en pacientes con diabetes con respecto a los grupos de control (33). Aún no se comprenden del todo los mecanismos asociados al incremento; no obstante, tales hallazgos podrían estar relacionados con el metabolismo

del cobre, ya que se han encontrado niveles séricos elevados de este elemento en pacientes con diabetes, ya que dicho mineral se asocia a la actividad de las enzimas antioxidantes como la SOD Cu/Zn (34).

En concordancia con los hallazgos del presente estudio, en los que se observó un incremento en la actividad de la CAT a pesar de la elevación simultánea de marcadores de estrés oxi-dativo como el MDA y los PAOP en pacientes con DMT2, se ha documentado un fenómeno similar en investigaciones previas. Choi y cols. (35) reportaron que la atorvastatina posee un efecto antioxidante significativo, el cual se ha evidenciado tanto en mo-delos celulares como en estudios clínicos. De manera adicional, fármacos como la metformina y la rosuvastatina han demostrado efectos beneficiosos sobre la reducción de la inflamación sis-témica y el estrés oxidativo. En particular, el efecto de la rosu-vastatina podría estar mediado por un aumento de los niveles de la enzima superóxido-dismutasa (SOD), lo cual contribuiría indirectamente a la elevación observada en la actividad de la CAT en los pacientes con DMT2 (36).

Asimismo, y con respecto a otros tipos de fármacos hipoglu-cemiantes y antihipertensivos, se ha informado que los inhibido-res de la dipeptidilpeptidasa tipo 4 (DPP-4) como la linagliptina y la sitagliptina provocan una reducción significativa del estrés oxidativo, y en el caso de los antihipertensivos mencionados se observa una disminución de los niveles de MDA (37).

Otro de los marcadores de estrés oxidativo que presentó un incremento significativo en los pacientes con diabetes *mellitus* de tipo 2 fue el óxido nítrico (NO). Tal y como se muestra en la tabla V, se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar el grupo de control con los pacientes que presenta-ban una complicación ($p = 0,000$) y dos complicaciones micro-vasculares ($p = 0,000$), mientras que no se evidenció ninguna diferencia significativa en comparación con los pacientes sin complicaciones ($p = 0,175$). Estos hallazgos son consistentes con lo reportado por Guo y cols. (38), quienes también describen una elevación del NO en los pacientes con diabetes. Este fenó-meno puede explicarse por el incremento de la producción del anión superóxido (O_2^-) en el contexto de la hiperglucemia crónica característica de la diabetes. El NO presenta una alta afinidad por el O_2^- y la cinética de su reacción favorece la formación de pero-xinitrito (ONOO $^-$), un compuesto altamente reactivo y citotóxico. Esta reacción ocurre a una velocidad comparable a la de la dis-mutación del O_2^- mediada por la superóxido-dismutasa (SOD), lo que compromete la capacidad antioxidante de esta enzima y favorece el daño oxidativo tisular (39).

Con base en las pruebas de correlación que se realizaron entre los parámetros bioquímicos y los marcadores de estrés oxidativo, la tabla VI muestra los resultados de aquellas co-rrelaciones que presentaron una $p < 0,05$; sin embargo, en ningún caso, el coeficiente de correlación alcanzó un valor de 0,7, lo que nos indica una muy buena correlación. A pesar de esto, es conveniente resaltar que MDA y PAOP se correlacionan positivamente, y que ambos marcadores presentaron diferen-cias significativas entre el grupo de control y los pacientes con diabetes, independientemente del número de complicaciones

microvasculares que presentasen, por lo que podrían ser muy útiles en el seguimiento del estado oxidante de los pacientes con diabetes, así como en el seguimiento de las intervenciones con suplementos antioxidantes.

Finalmente, y con base en los datos que se muestran en las tablas IV y V, podemos observar que, al comparar las concen-traciones de los marcadores de estrés oxidativo entre pacientes con cero, una y dos complicaciones, no encontramos diferen-cias significativas en la gran mayoría de los marcadores excepto la CAT, factor que se puede atribuir a diversas características previamente mencionadas, como los fármacos utilizados en el tratamiento de los pacientes, además de un incremento de la actividad de las enzimas antioxidantes.

CONCLUSIONES

El presente estudio comparó varios marcadores de estrés oxi-dativo entre un grupo de control y un grupo de pacientes con diabetes con y sin complicaciones microvasculares. Se encon-traron diferencias significativas en las concentraciones séricas de los marcadores MDA, PAOP, NO, CAT e IEO. Sin embargo, MDA y PAOP se destacaron como los más prometedores para monitorizar el estado oxidativo y la eficacia de los suplementos antioxidantes en los pacientes con diabetes, debido a que fueron los únicos que mostraron una correlación positiva entre sí.

BIBLIOGRAFÍA

1. Banday MZ, Sameer AS, Nissar S. Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna J Med* 2020;10:174-88. DOI: 10.4103/ajm.ajm_53_20

2. Dubois-Laforge D, Timsit J. The etiological diagnosis of diabetes: Still a challenge for the clinician. *Endocrines* 2023;4:437-56. DOI: 10.3390/endo-crines4020033

3. Soto-Estrada G, Moreno-Altamirano L, Álvarez-Chombo N, García-García JJ, Soto-Estrada G, Moreno-Altamirano L, et al. Epidemiological panorama of type 2 diabetes in Mexico: differences by state and social determinants. *Rev Med Hosp Gen Méx* 2025;88(1):18-26. DOI: 10.24875/hgmx.24000029

4. Basto-Abreu A, López-Olmedo N, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, More-no-Banda GL, Camalla M, et al. Prevalencia de prediabetes y diabetes en México: Ensanut 2022. *Salud Publica Mex* 2023;65(Suppl 1):s1638. DOI: 10.21149/14832

5. Blai-bel D, Fernandez CJ, Pappachan JM. Acute worsening of microvascular complications of diabetes mellitus during rapid glycemic control: The patho-biology and therapeutic implications. *World J Diabetes* 2024;15(3):311-7. DOI: 10.4239/wjd.v15.i3.311

6. Lazo de la Vega ML, Fernández C. Oxidative Stress in Diabetes Mellitus and the Role of Vitamins with Antioxidant Actions. In: Morales JA (Ed.). *Oxidative Stress and Chronic Degenerative Diseases—A Role for Antioxidants*. InTech 2013;209-32. DOI: 10.5772/51788

7. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complica-tions. *Nature* 2001;414:813-20. DOI: 10.1038/414813a

8. Burgos-Morón E, Abad-Jiménez Z, Martínez de Marañón A, Iannantuoni F, Escribano-López I, López-Doménech S, et al. Relationship between Oxidative Stress, ER Stress, and Inflammation in Type 2 Diabetes: The Battle Continues. *J Clin Med* 2019;8:1385. DOI: 10.3390/jcm8091385

9. Caturano A, Rocco M, Tagliaferri G, Piacevole A, Nilo D, Di Lorenzo G, et al. Oxidative Stress and Cardiovascular Complications in Type 2 Diabetes: From Pathophysiology to Lifestyle Modifications. *Antioxidants* 2025;14(1):72. DOI: 10.3390/antiox14010072

10. Jakuš V, Sándorová E, Kalninová J, Krahulec B. Monitoring of glycation, oxida-tive stress and inflammation in relation to the occurrence of vascular compli-

cations in patients with type 2 diabetes mellitus. *Physiol Res* 2014;63(3):297-309. DOI: 10.33549/physiolres.932672

11. Sifuentes-Franco S, Padilla-Tejeda DE, Carrillo-Ibarra S, Miranda-Díaz AG. Oxidative Stress, Apoptosis, and Mitochondrial Function in Diabetic Nephrop-athy. *Int J Endocrinol* 2018;2018:1875870. DOI: 10.1155/2018/1875870.

12. Khalili F, Vaisi-Raygani A, Shakiba E, Kohsari M, Dehbani M, Naseri R, et al. Oxidative stress parameters and keap 1 variants in T2DM: Association with T2DM, diabetic neuropathy, diabetic retinopathy, and obesity. *J Clin Lab Ana* 2022;36(1):e24163. DOI: 10.1002/jcla.24163

13. Suresh V, Reddy A. Dysregulation of nitric oxide synthases during early and late pathophysiological conditions of diabetes mellitus leads to amassing of microvascular impedement. *J Diabetes Metab Disord* 2021;20(1):989-1002. DOI: 10.1007/s40200-021-00799-y

14. Rosas J, García E, Gómez FJ, Calles J. Prevención, diagnóstico y tratamiento temprano de la Nefropatía Diabética. *Rev ALAD* 2009;17(3):106-14.

15. Gérard-Monnier D, Erdelmeier I, Régnard K, Moze-Henry N, Yadan JC, Chaudière J. Reactions of 1-methyl-2-phenylindole with malondialdehyde and 4-hydroxyalkenals. Analytical applications to a colorimetric assay of lipid peroxidation. *Chem Res Toxicol* 1998;11(10):1176-83. DOI: 10.1021/tx9701790

16. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Nguyen Khoa T, Capeillère-Blandin C, Nguyen AT, Canteloup S, et al. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *J Immunol* 1998;161(5):2524-32.

17. Miranda KM, Espey MG, Wink DA. A Rapid, Simple Spectrophotomet-ric Method for Simultaneous Detection of Nitrate and Nitrite. *Nitric Oxide* 2001;5(1):62-71. DOI: 10.1006/niox.2000.0319

18. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Bio-chem* 2004;37(4):277-85. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2003.11.015

19. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005;38(12):1103-11. DOI: 10.1016/j.clinbio-chem.2005.08.008

20. Karaagac L, Koruk ST, Koruk I, Aksoy N. Decreasing oxidative stress in response to treatment in patients with brucellosis: could it be used to monitor treatment? *Int J Infect Dis* 2011;15(5):e346-9. DOI: 10.1016/j.ijid.2011.01.009

21. Oguntibeju OO. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2019;11(13):45-63.

22. Bansal S, Chawla D, Siddarth M, Banerjee BD, Madhu SV, Tripathi AK. A study on serum advanced glycation end products and its association with oxidative stress and paraoxonase activity in type 2 diabetic patients with vascular complications. *Clin Biochem* 2013;46(1-2):109-14. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2012.10.019

23. Heidari F, Rabizadeh S, Rajab A, Heidari F, Mouodi M, Mirmiranpour H, et al. Advanced glycation end-products and advanced oxidation pro-tein products levels are correlates of duration of type 2 diabetes. *Life Sci* 2020;260:118422. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118422

24. Conti G, Caccamo D, Siligato R, Gambillo G, Satta E, Pazzano D, et al. Association of higher advanced oxidation protein products (AOPPs) levels in patients with diabetic and hypertensive nephropathy. *Medicina (Kaunas)* 2019;55(10):675. DOI: 10.3390/medicina55100675

25. Kalousová M, Skrha J, Zima T. Advanced glycation end-products and advanced oxidation protein products in patients with diabetes mellitus. *Physiol Res* 2002;51(6):597-604.

26. Gradinaru D, Borsa C, Ionescu C, Margina D. Advanced oxidative and gly-coxidative protein damage markers in the elderly with type 2 diabetes. *J Proteomics* 2013;92:313-22. DOI: 10.1016/j.jprot.2013.03.034

27. Premkumar G, Bhagyalakshmi V, Sandhya S. A correlation biomarker between BMI and lipid peroxidation in type 2 diabetes mellitus with and without oth-er complications. *Indian J Med Sci* 2023;74(3):122-5. DOI: 10.25259/IJMS_359_2021

28. Mandal M, Varghese A, Gavrāju VK, Talwar SN, Malini SS. Impact of hyper-glycaemia on molecular markers of oxidative stress and antioxidants in type 2 diabetes mellitus. *Clin Diabetol* 2019;8(4):215-22. DOI: 10.5603/DK.2019.0015

29. Shabalala SC, Johnson R, Basson AK, Ziqubu K, Hlengwa N, Mthembu SXH, et al. Detrimental effects of lipid peroxidation in type 2 diabetes: Exploring the neutralizing influence of antioxidants. *Antioxidants (Basel)* 2022;11(10):2071. DOI: 10.3390/antiox11102071

30. Savu O, Ionescu-Tirgoviste C, Atanasiu V, Gaman L, Papacoea R, Stoian I. Increase in total antioxidant capacity of plasma despite high levels of

oxidative stress in uncomplicated type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res* 2012;40(2):709-16. DOI: 10.1177/147323001204000235

31. Kharroubi AT, Darwish HM, Akkawi MA, Ashareef AA, Almasri ZA, Bader KA, et al. Total antioxidant status in type 2 diabetic patients in Palestine. *J Diabetes Res* 2015;2015:461271. DOI: 10.1155/2015/461271

32. Srivatsan R, Das S, Gadde R, Manoj-Kumar K, Taduri S, Rao N, et al. Antioxidants and lipid peroxidation status in diabetic patients with and without complications. *Arch Iran Med* 2009;12(2):121-7.

33. Kimura F, Hasegawa G, Obayashi H, Adachi T, Hara H, Ohta M, et al. Serum extracellular superoxide dismutase in patients with type 2 diabetes: relationship to the development of micro- and macrovascular complications. *Diabetes Care* 2003;26(4):1246-50. DOI: 10.2337/diacare.26.4.1246

34. Gembillo G, Labbozzetta V, Giuffrida AE, Peritore L, Calabrese V, Spinella C, et al. Potential role of copper in diabetes and diabetic kidney disease. *Metabolites* 2022;13(1):17. DOI: 10.3390/metabo13010017

35. Choi SW, Ho CK. Antioxidant properties of drugs used in type 2 diabetes management: could they contribute to, confound or conceal effects of antioxidant therapy? *Redox Rep* 2018;23(1):1-24. DOI: 10.1080/13510002.2017.1324381

36. Gómez-García A, Martínez Torres G, Ortega-Pierres LE, Rodríguez-Ayala E, Álvarez-Aguilar C. Rosuvastatin and metformin decrease inflammation and oxidative stress in patients with hypertension and dyslipidemia. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(12):1242-9. DOI: 10.1157/13113929

37. Zúñiga-Guajardo S, Rodríguez-Gutiérrez R, Yamamoto-Cuevas J, Juárez-Comboni SC. Comparison of the efficacy of DPP4 inhibitors currently available and antihyperglycemic advantages of linagliptin in patients with diabetes mellitus type 2. *Med Int Méx* 2015;31(4):441-53.

38. Guo H, Zhang Q, Yuan H, Zhou L, Li F fang, Wang SM, et al. Nitric Oxide Mediates Inflammation in Type II Diabetes Mellitus through the PPARγ/eNOS Signaling Pathway. *PPAR Res* 2020;2020:8889612. DOI: 10.1155/2020/8889612

39. Assmann TS, Brondani LA, Bouças AP, Rheinheimer J, de Souza BM, Canani LH, et al. Nitric oxide levels in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Nitric Oxide* 2016;61:1-9. DOI: 10.1016/j.niox.2016.09.009