

# Enfermedades crónico degenerativas del estado de Veracruz: el ambiente oxidativo como un enfoque causal

## (Chronic Degenerative Diseases of Veracruz: the Oxidative Environment as a Causal Approach)

Rebeca García Román\*  
Alejandro Escobar Mesa\*\*  
Roberto Zenteno Cuevas\*\*\*

### Resumen

El gran problema de salud pública del siglo veinte ha sido sin lugar a dudas la obesidad, a la cual se le relacionan muchas enfermedades como las crónico degenerativas (ECD). Las tres ECDs que se mantienen en los primeros lugares de mortalidad mundial y en el estado de Veracruz son las enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus y el cáncer. Evidencia experimental sobre el origen común de estas tres patologías hacen suponer que el ambiente oxidativo juega un papel crucial en su génesis. El estrés oxidativo causado por un aumento de las Especies Reactivas de Oxígeno (ERO) está involucrado en el daño a las principales biomoléculas de la célula, lo que genera una inestabilidad biológica de todo el organismo. De las fuentes endógenas y exógenas de ERO, las últimas son consideradas como las principales inductoras de la pérdida de la homeostasis óxido-reducción (redox). Estas ERO exógenas provienen del medio ambiente y del estilo de vida, por ejemplo: la radiación ionizante (luz ultravioleta solar), el humo del cigarrillo, la ingesta excesiva de ácidos grasos. Por ende, el uso de antioxidantes como terapia alternativa en la prevención de las ECDs disminuiría la morbilidad de estas patologías. Esta revisión tiene como objetivos exponer un panorama general de la relación entre las principales ECD de nuestro estado y su origen común generado por un ambiente pro-oxidante, así como sugerir que la alimentación con antioxidantes y adoptar un estilo de vida saludable, el cual incluya una dieta rica en vegetales y frutas, la abstinencia del consumo de tabaco, bebidas alcohólicas y eliminación del sedentarismo, disminuirían la aparición de las ECD e incrementarían la expectativa de vida.

### Abstract

The major 20th Century epidemic has been, with no doubt, obesity, from whom many diseases as chronic degenerative disease (CDD) arise. The three conditions that stay in the first places of the mortality worldwide ranks and in the state of Veracruz are: cardiovascular diseases, diabetes mellitus and cancer. Experimental evidence on the common origin of these

three pathologies suggests that oxidative stress plays a key role in their genesis. The oxidative stress caused by the increase of the reactive oxygen species (ROS) is involved in the damage to the cell main biomolecules, which provokes a biological instability in the entire organism. Between the ROS endogen and exogen sources, the last are considered the main inducers for the homeostasis oxide-reduction (redox) loss. This exogen ROS come from the environment and are strongly related to the lifestyle, for example: ionizing radiation (UV light), cigarettes smoke, fat ingest. Hence, the use of antioxidants as an alternative therapy in the prevention of (CDD) may lower the morbidity of these pathologies. The aim of this review is to show a general view of the relation between the main CDD in our state and their common beginning in a pro-oxidant environment, and to suggest the antioxidants ingest besides the adoption of a healthy lifestyle that involves: vegetables and fruit diet, alcohol and tobacco abstinences, and avoiding inactivity; to decrease the change of CDD to come up and to increase life expectancy.

**Palabras clave:** crónico degenerativas, estrés oxidativo, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, cáncer.

**Key words:** chronic degenerative, oxidative stress, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, cancer.

### Introducción

La enfermedad crónico degenerativa es una condición caracterizada por su largo plazo, la cual requiere preparación mental tanto del enfermo como de las personas involucradas en su cuidado para ajustar y adoptar medidas de precaución en el estilo de vida, las relaciones sociales y la inclusión de los servicios hospitalarios<sup>1</sup>. Las Enfermedades Crónico Degenerativas (ECDs) aparecen como un evento que causa cambios significativos en la vida familiar, que a menudo son permanentes e irreversibles. La mayoría de ellas son causantes de pérdidas económicas, personales, sociales, psicológicas, y

\*Investigadora Tiempo Completo. Instituto de Salud Pública. Universidad Veracruzana. rebgarcia@uv.mx. Autor de correspondencia.

\*\*Subdirector de Prevención y Control de Enfermedades, SSAVER. aescobar@ssaver.gob.mx.

\*\*\*Investigador Tiempo Completo. Instituto de Salud Pública. Universidad Veracruzana. rzenteno@uv.mx.

culturales. Aunado a los problemas internos en el seno familiar también se debe considerar el estigma social causado por la morbilidad, la imagen corporal y la sexualidad. El impacto psicológico es severo debido a que produce pérdida de la autoestima, ansiedad, aislamiento y en casos extremos pensamientos y/o actitudes suicidas.

## Senescencia y envejecimiento

Las ECDs están fielmente asociadas con personas en edad adulta, comúnmente denominados como adultos mayores (+65 años). Generalmente estas enfermedades se desarrollan durante el transcurso de la vida, pues se necesita mucho tiempo para la acumulación de cambios celulares y moleculares (inestabilidad biológica) que den origen a tales padecimientos. Muchos de estos cambios son favorecidos por la senescencia y el envejecimiento, resultando en complejos estados fisiológicos que conllevan a la enfermedad. Es muy importante distinguir la diferencia entre la senescencia y el envejecimiento; la primera se entiende como la acumulación de bioproductos metabólicos y la probabilidad de disminución de la reproducción y la sobrevivencia, desde la madurez hasta la muerte<sup>2</sup>. La diferencia entre la senescencia y el envejecimiento es que éste se mide a través del paso del tiempo y la senescencia depende o no de él, y se mide con marcadores moleculares como la hemoglobina glucosilada<sup>3</sup>. Las ECDs son eventos secundarios al proceso de la senescencia celular, pero la coexistencia de las ECDs y de la senescencia favorece e incrementa la probabilidad de muerte. Esta interacción indica que los cambios relacionados con la senescencia en el nivel celular producen cambios en el organismo completo<sup>4</sup>. En sí, el factor estrechamente relacionado al desarrollo de las ECDs es el proceso de la senescencia que es acumulativo, progresivo, intrínseco y deletéreo.

## Factores de riesgo

El problema con el control de las ECDs es que no son causadas por agentes etiológicos específicos, sino que existe una red intrincada que conecta varias enfermedades con numerosos factores de riesgo y por ende con múltiples factores de protección<sup>5</sup>. Cabe señalar que muchas ECDs comparten factores de riesgo comunes como obesidad, altos niveles de colesterol/lípidos en suero e hiperglicemia, entre otros (cuadro 1).

Cuadro 1. Antecedentes frecuentes para el desarrollo de la Enfermedad Crónico Degenerativa (Adaptado de 1)

Antecedentes
Estilo de vida no saludable (tabaquismo, alcoholismo, comida grasa...)
Herencia genética
No apego a los tratamientos
Medioambiente, factores psico-sociales y económicos
Niveles elevados de estrés
Causas congénitas
Edad avanzada
Accidentes
Avances tecnológicos

Los mecanismos celulares y moleculares que desencadenan los factores antes mencionados están integrados por cambios patogenéticos, inflamación crónica y el estrés oxidativo, al cual nos referiremos posteriormente.

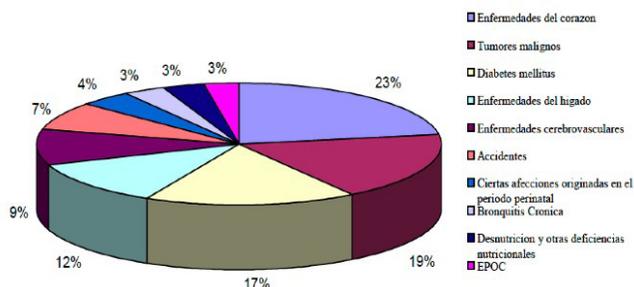
## Incidencia y mortalidad

Curiosamente más de 90% de las causas de muerte en el mundo en la edad adulta son clasificadas como crónicas o degenerativas<sup>6</sup>, y tres cuartas partes de ellas engloban a las categorías de enfermedades vasculares, tumores malignos y diabetes<sup>7</sup>. En México, según el boletín del Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica (SUIVE) de la semana 21 del 2002, las enfermedades crónico degenerativas son las siguientes: edema; úlceras, gastritis y duodenitis; enfermedad alcohólica del hígado, cirrosis hepática no alcohólica; displasia cervical leve y moderada, severa e in situ; tumor maligno de mama, de cuello del útero, de estómago, de bronquios y pulmón; diabetes mellitus insulinodependiente (tipo 1) y diabetes mellitus tipo 2; hipertensión arterial; bocio endémico; enfermedades isquémicas del corazón; enfermedades cerebrovasculares y asma. Este boletín hace nota la incidencia de las ECDs por entidad federativa donde cabe resaltar que Veracruz es uno de los estados con una de las incidencias más altas que comparte con los de Oaxaca, Guerrero, Michoacán, Chiapas y Tabasco. La tasa de incidencia de ECDs para Veracruz en el 2001 fue de 1 730-2 649 por cada 100 000 habitantes.

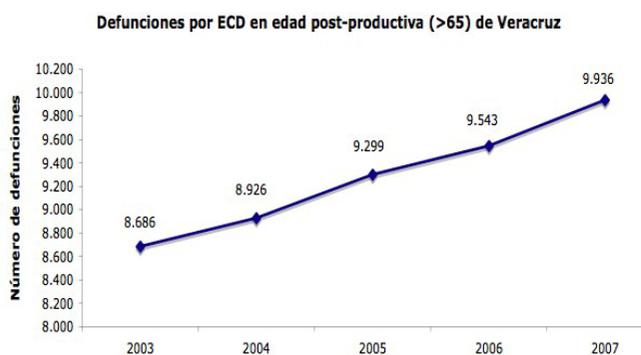
Según registros del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) y del Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS), las tres principales causas de muerte en nuestro país hasta el 2007 de manera general y en edad post productiva (+65 años) son las enfermedades isquémicas del corazón, los tumores malignos o cáncer y la diabetes mellitus. Es interesante que las enfermedades isquémicas del corazón, los tumores malignos y la diabetes mellitus converjan tanto en la incidencia de las ECDs como en la mortalidad general y en edad post productiva en nuestro país. En el estado de Veracruz las estadísticas sobre defunciones relacionadas con ECDs no varían respecto de los datos mundiales y nacionales. Tanto las principales causas de muerte como las tres principales ECDs en edad post productiva se han mantenido constantes y son las enfermedades isquémicas del corazón, la diabetes mellitus y tumores malignos. De hecho es un dato muy alarmante que del 2003 al 2007 el porcentaje de las defunciones por las tres principales ECDs haya aumentado casi 13%. La gráfica 1 muestra la mortalidad general y las gráficas 2 y 3 la mortalidad de las principales ECDs en edad post productiva para el estado de Veracruz (datos obtenidos de los sistemas de salud en vigilancia epidemiológica:

SUIVE, SEED, SIVEA y SIVEPAB<sup>a</sup>).

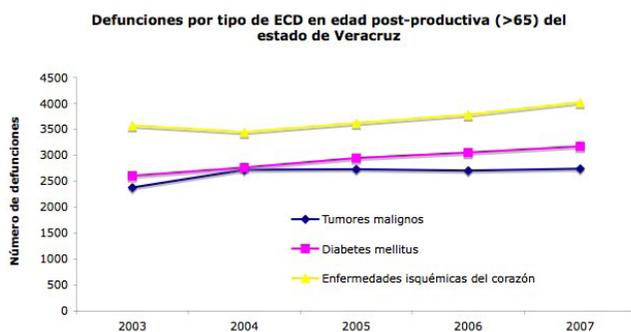
Gráfica 1. Mortalidad general por casos del estado de Veracruz.  
Fuente: Programa Sectorial de Salud 2005-2010 y SEED 2003



Gráfica 2. Mortalidad de las tres principales ECDs en edad post productiva (+65 años) del estado de Veracruz



Gráfica 3. Mortalidad por los tres tipos principales ECDs en edad post productiva (+65 años) del estado de Veracruz



Como se observa en la gráfica 3, la ECD con mayor índice de mortalidad desde el año 2003 sigue siendo la categoría de las enfermedades isquémicas del corazón (hipertensión, enfermedad cardíaca

*a Comunicación personal con el Dr. Alejandro Escobar, Subdirector de Prevención y Control de Enfermedades de la Secretaría de Salud del Estado de Veracruz.*

SUIVE: Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica.

SEED: Sistema Epidemiológico, Estadístico de Defunciones.

SIVEA: Sistema de Vigilancia Epidemiológica.

SIVEPAB: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Patologías Bucales.

hipertensiva, enfermedad cardiorenal hipertensiva, angina de pecho, infarto agudo al miocardio, infarto subsecuente del miocardio, enfermedad isquémica crónica del corazón, otras enfermedades isquémicas agudas del corazón), seguida de la diabetes mellitus (diabetes mellitus insulino dependiente, diabetes mellitus no insulino dependiente, diabetes mellitus asociada con desnutrición y diabetes mellitus no especificada) y finalmente los tumores malignos.

Esto indica que se debe estudiar el origen de las ECDs con la finalidad de desarrollar estrategias de atención prioritaria de carácter mundial, nacional y regional, con el objetivo de disminuir o eliminar la morbilidad/mortalidad general. El análisis causal de las ECDs con un enfoque interdisciplinario potencia las oportunidades de la utilización de la medicina preventiva en las etapas iniciales de estos padecimientos. La recomendación en este ámbito es consolidar la investigación básica sobre el origen de las ECDs y fomentar el desarrollo de las biotecnologías que resolverán nuestras problemáticas estatales de salud poblacional.

### Estrés oxidativo y las enfermedades degenerativas

La participación de las Especies Reactivas de Oxígeno (ERO) como el radical hidroxilo (OH), el anión superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) y el peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) en la senescencia celular, no es un evento sin precedente<sup>8-10</sup>. Es un hecho bien documentado que las ERO producidas durante el metabolismo celular causan daños acumulativos resultando en la senescencia<sup>11</sup>. Una de las principales fuentes intracelulares de las ERO es la cadena de transporte de electrones de la mitocondria. La mayor parte de estos radicales libres son producidos por la transferencia incompleta de electrones del O<sub>2</sub>. De hecho, cerca de tres por ciento del oxígeno total en la mitocondria formaría al radical superóxido<sup>12</sup>. En condiciones normales se ha estimado que una célula humana se expone aproximadamente a 1.5 X 10<sup>5</sup> eventos oxidativos al día, derivados de radicales hidroxilo (OH) entre otras especies<sup>13</sup>. Otra fuente intracelular de ERO se genera por la respuesta inmune, pues los macrófagos son uno de los principales productores de óxido nítrico (NO)<sup>14</sup>. Aunado al hecho de que nuestro organismo es capaz de producir ERO de manera significativa, la simple exposición al ambiente genera oxidación adicional. La exposición a los rayos ultravioleta del sol, la contaminación ambiental, el humo del cigarrillo, entre otros, son considerados fuentes exógenas de ERO<sup>15</sup>.

Bajo condiciones ideales el organismo es capaz de equilibrar la producción de ERO mediante la activación de mecanismos de defensa antioxidante. Cuando se produce un aumento de las ERO y el sistema de defensa antioxidante no es capaz de restaurar los niveles normales de oxidantes, se produce un desequilibrio conocido como estrés

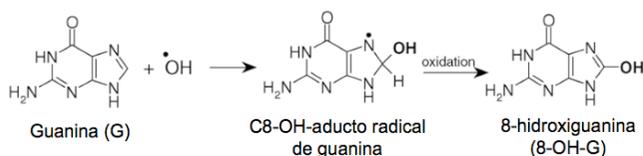
oxidativo. El estrés oxidativo produce daño celular debido a la oxidación de las biomoléculas como el ácido desoxirribonucleico (ADN), proteínas y lípidos, el cual ha sido asociado con muchas enfermedades degenerativas<sup>15</sup>.

Mientras algunas enfermedades degenerativas son causadas por el daño oxidativo a biomoléculas, el estrés oxidativo es una consecuencia y no una causa del proceso primario en muchas otras. Pero aun como un evento secundario, el estrés oxidativo juega un papel importante en promover el daño a los tejidos. El daño tisular por infección, trauma, toxinas, temperaturas extremas y otras causas, usualmente conducen a la formación de cantidades incrementadas de ERO que contribuyen al desarrollo de la enfermedad<sup>16</sup>. El desequilibrio de la homeostasis óxido-reducción (redox) parece ser uno de los procesos que regula la expresión genética en muchas condiciones patológicas<sup>17</sup>.

### Daño oxidativo al ADN

El radical OH $\cdot$  tiene la capacidad de reaccionar con los principales componentes de la molécula de ADN. Las modificaciones oxidativas son permanentes en el material genético y representan el primer paso en la mutagénesis, la carcinogénesis y el envejecimiento. Actualmente se han identificado más de 100 productos generados de la oxidación del ADN, entre los que destacan los OH-aductos como el 8-oxo-7,8-dihidro-2'-deoxyguanosina (8-oxodG)<sup>18</sup>. En la figura 1 se observa la reacción molecular entre la guanina y el OH $\cdot$ .

Figura 1. Oxidación de la guanina por el radical hidroxilo (Adaptado de 18)



### Daño oxidativo a los lípidos (lipoperoxidación)

Adicionalmente al daño producido por las ERO al ADN, los ácidos grasos polinsaturados que componen las membranas celulares son extremadamente sensibles a la oxidación. Los productos principales de la lipoperoxidación son el malondialdehído (MDA) y el 4-hidroxi-2-nonenal (HNE). El MDA es mutagénico y carcinogénico en ratas y el HNE es un mutágeno débil pero es el mayor producto tóxico de la lipoperoxidación. El MDA reacciona con las bases guanina, adenina y citosina del ADN para formar aductos M1G, M1A y M1C. La lipoperoxidación parece ser la fuente principal de daño endógeno al ADN en seres humanos y contribuiría significativamente al desarrollo del cáncer y de otras ECDs<sup>19, 20</sup>.

### Daño oxidativo en proteínas

En comparación con el ADN y los lípidos, las proteínas son los blancos más abundantes para las ERO (68% del total de la oxidación celular)<sup>21</sup>. La oxidación proteica rápidamente contribuye al estrés oxidativo, afectando directamente la señalización celular, la estructura celular y los procesos enzimáticos y del metabolismo. Existen muchas formas diferentes de inducir la oxidación proteica incluyendo oxidación catalizada por metales, oxidación de los aminoácidos y conjugación de los productos de lipoperoxidación. Los aminoácidos más susceptibles a la oxidación por ROS son lisina, arginina, prolina y treonina, los cuales son oxidativamente convertidos a aldehídos o cetonas, lo que generalmente se conoce como carbonilación. La oxidación de los polipéptidos causa inactivación, entrecruzamiento y ruptura de proteínas que funcionan como enzimas detoxificantes, muy importantes porque tienen la capacidad de biotransformar compuestos xenobióticos, haciéndolos más solubles y menos reactivos. Otra oxidación muy importante que sufren los aminoácidos cisteína y metionina es la oxidación de sus grupos tiol a puentes disulfuro. Otras proteínas sensibles a cambios redox ampliamente estudiadas en las últimas décadas son las proteínas involucradas en la señalización celular y ciertos factores de transcripción participantes en la proliferación celular de muchos tumores malignos (cuadro 2).

Cuadro 2. Proteínas blanco modificadas durante la señalización redox

Proteína de señalización	ROS/RNS	Blanco
PTP1B	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ·NO	Cys <sup>215</sup>
SHP-2	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Cys <sup>463</sup>
LMW-PTP	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ·NO	Cys <sup>12, 17</sup>
PTEN	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Cys <sup>124, Cys<sup>71</sup></sup>
Trx	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ·NO	Oxidación tiol
Src	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Diferentes Cys
Ras	·NO, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Cys <sup>118</sup>
GSTp/JNK	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Oxidación tiol
Gi/Go	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Cys <sup>287, Cys<sup>326</sup></sup>
NMDA	·NO	Diferentes pares de Cys

### Enfermedades isquémicas del corazón y el estrés oxidativo

Dentro de las enfermedades isquémicas del corazón, la hipertensión arterial es una de las más frecuentes en nuestro estado. Esta enfermedad es caracterizada por un aumento en la presión sanguínea en cifras mayores a 140/90 mmHg. Este estado patológico produce cambios hemodinámicos y restructuración del epitelio vascular, interrumpiendo el balance de los productos derivados del endotelio y resultando en una red de señales pro constrictoras, pro inflamatorias y pro trombóticas que conducen a la disfunción vascular<sup>22</sup>. La vasodilatación producida en el endotelio vascular se efectúa por tres principales agentes: el NO, que es considerada una ERO, la

prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio<sup>23</sup>. Existe evidencia creciente sobre el papel del estrés oxidativo como agente mediador del daño vascular en la patogénesis de la hipertensión. Se conoce que el estrés oxidativo promueve la proliferación e hipertrofia de las células del músculo liso y la deposición de colágeno, conduciendo al engrosamiento del lumen vascular<sup>24</sup>. Sin embargo, aún hay mucha controversia sobre si el estrés oxidativo es una causa o es el resultado de la hipertensión. Una de las hipótesis al respecto sugiere que las ERO productoras de un ambiente oxidativo inducirían la permeabilidad del endotelio con extravasación de las proteínas plasmáticas y otras macromoléculas y reclutar proteínas inflamatorias, las cuales perjudicarían la función endotelial y agravar el daño vascular<sup>25</sup>.

El NO. considerado como un potente vasodilatador en condiciones fisiológicas normales disminuye su biodisponibilidad en condiciones patológicas de hipertensión. Esto se debe a que el NO. interacciona con el O<sub>2</sub> para formar peroxinitrito (OONO<sub>2</sub>). La síntesis del NO. en las células endoteliales es mediada por la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) en respuesta a un gran número de estímulos. El NO. generado en el endotelio se difunde a las células del músculo vascular liso, orquestando eventos que conducen a la relajación de estas células<sup>26</sup>. La adición de O<sub>2</sub> o inhibición de la enzima antioxidante superóxido dismutasa (SOD) perjudica la dilatación mediada por NO. de arterias aisladas, mientras la suplementación con antioxidantes protege al NO. contra el O<sub>2</sub> exógeno o endógeno y restaura la función endotelial<sup>27</sup>. Aunque niveles bajos de ERO celular contribuyen a la homeostasis vascular, la disminución de la biodisponibilidad de NO. provocada por O<sub>2</sub> se observa en seres humanos y en modelos animales de hipertensión. Aunado al efecto provocado por el O<sub>2</sub> también se ha establecido que otras ERO se encuentran incrementadas en las células del músculo liso vascular de arterias de pacientes hipertensivos y que está asociado a una sobrerregulación de la oxidasa vascular NADPH<sup>28</sup>. La importancia de esta oxidasa en la enfermedad cardiovascular se observó en estudios anteriores donde polimorfismos en las subunidades de la NADPH están asociados con la hipertensión y la aterosclerosis, en particular el polimorfismo en el promotor del gen p22phox<sup>29</sup>.

Además de estudios en seres humanos, también se ha demostrado que el estrés oxidativo promueve el daño vascular en modelos experimentales de hipertensión en roedores, como la hipertensión mediada por angiotensina; la hipertensión sensible a sal, producida por plomo, asociada a la obesidad; la provocada por aldosterona y la inducida por el inhibidor de la eNOS<sup>25</sup>. Si el apoyo experimental a la hipótesis de la asociación del estrés oxidativo como causante de la hipertensión es factible, entonces la reducción del daño oxidativo mediante

antioxidantes debiera resultar en una reducción de la presión sanguínea. Al respecto se sabe que una dieta basada en vegetales y frutas que contienen antioxidantes redujeron la presión sanguínea clínica y ambulatoria en sujetos hipertensivos<sup>30</sup>. Este estudio demostró que este tipo de dieta incrementa la capacidad antioxidante sérica y disminuye el MDA, sugiriendo una reducción del estrés oxidativo. Finalmente, debe considerarse el estudio de los mecanismos que regulan las ERO y que promueven el estrés oxidativo para tener un mejor entendimiento del origen de las enfermedades cardiovasculares. Esto permitirá el uso de terapias más efectivas que disminuyan la morbilidad de las enfermedades cardiovasculares como la hipertensión.

## **Diabetes Mellitus (DM) y el estrés oxidativo**

La DM tipo 2 o DM no insulino dependiente, es el tipo de diabetes más frecuente en todo el mundo (de 90-95% de todos los casos diagnosticados) que se presenta en individuos por arriba de los 40 años de edad. Esta enfermedad se caracteriza por una excesiva producción de glucosa hepática, una disminución en la secreción de la insulina, una disfunción de las células pancreáticas y por la resistencia a la insulina (RI)<sup>31</sup>. Muchos autores sugieren que el exceso de alimentación combinado con una vida sedentaria, resulta en un exceso de glucosa y una acumulación de ácidos grasos dentro de las células musculares, adiposas y pancreáticas<sup>32</sup>. De manera normal, la insulina disminuye los niveles de glucosa en sangre a través de la supresión de la producción de glucosa hepática y de la estimulación de la captación de glucosa periférica; pero una disfunción en alguna etapa de este proceso desencadena en la RI<sup>33</sup>. La RI muy a menudo precede y predice el comienzo de la DM tipo 2, la cual se desarrolla durante mucho tiempo y se encuentra presente en gran parte de la población general<sup>34</sup>. En su fase temprana, la RI es compensada por una hiper-insulinemia, preservando así la tolerancia normal a la glucosa. En las fases tempranas de la DM tipo 2, las concentraciones elevadas de glucosa alteran el metabolismo, generando estrés oxidativo debido a la producción incrementada de ERO en las mitocondrias, daño oxidativo a las células pancreáticas, y/o apoptosis<sup>35</sup>. El incremento en la producción de ERO en las mitocondrias se debe al flujo de glucosa que estimula la activación del receptor de insulina, lo que conduce a un aumento del metabolismo celular a través del transporte de electrones de la cadena respiratoria.

Estudios experimentales revelan que el estrés oxidativo debido a la hiperglicemia ocurre antes que el daño se vuelva clínicamente evidente, indicando que el estrés oxidativo juega un papel crucial en la patogénesis de las complicaciones diabéticas<sup>36</sup>. También se observó que la incubación con concentraciones crecientes de glucosa, incrementaban significativamente el nivel de ERO en

adipositos de ratón y que cuando fueron tratados adicionalmente con el antioxidante N-acetilcisteína (NAC), los niveles de ERO disminuían<sup>37</sup>.

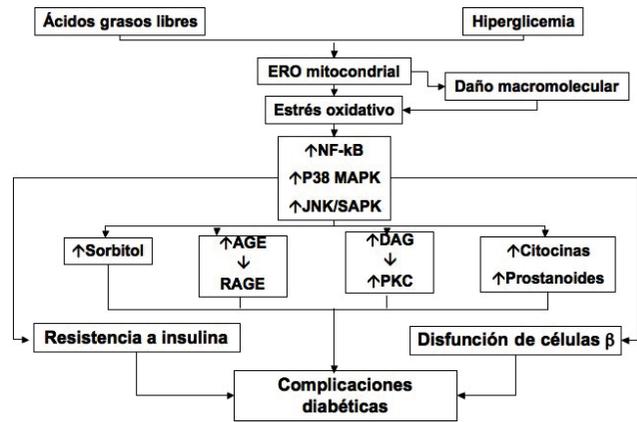
Otra fuente adicional de estrés oxidativo es la acumulación excesiva de ácidos grasos libres, los cuales conducen a la activación de vías de señalización sensibles a estrés oxidativo que incluyen a NF-kB, MAPKs y la vía de JNK (figura 2)<sup>38</sup>. En estudios previos se observó que existe una correlación positiva entre la activación del factor transcripcional NF-kB en células mononucleares de sangre periférica respecto al control de calidad de la hiperglicemia (indicado por la hemoglobina A1c). Estos hechos justificaron la idea que las complicaciones diabéticas producidas por la hiperglicemia y la RI resultan de un ciclo de daño celular el cual posteriormente exacerba la condición de estrés oxidativo<sup>39</sup>.

El hecho de que tanto la RI como la DM tipo 2 tengan un origen común generado por estrés oxidativo permite proponer y descubrir blancos farmacéuticos para el desarrollo terapias basadas en antioxidantes que prevengan, reviertan o retarden el comienzo de la DM.

## Cáncer y el estrés oxidativo

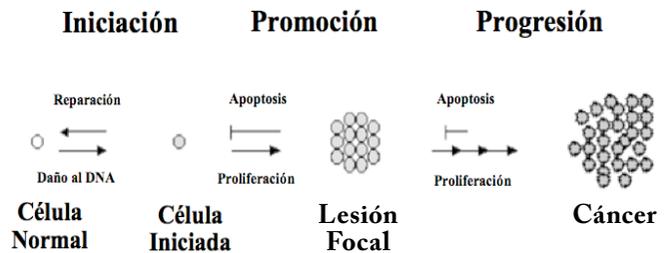
De manera muy general describimos al cáncer como una enfermedad multifactorial caracterizada por el incremento en la proliferación celular y la invasión de estas células hacia tejidos periféricos. Su origen se ha establecido como clonal, es decir, se deriva a partir de una sola célula transformada y es suficiente para generar el tumor. La carcinogénesis es el origen del cáncer y comprende tres etapas conceptuales distintivas: iniciación, promoción y progresión (figura 3)<sup>40, 41</sup>. La primera etapa o iniciación se caracteriza por mutaciones iniciales o primarias en algún gen crítico (incluyendo deleciones cromosómicas, rearrreglos, aneuploidias, amplificaciones y mutaciones) ocasionadas por carcinógenos o genotóxicos. En esta etapa se fijan alteraciones en el ADN que son permanentes en el genoma y, por ende, heredables a otras células sucesoras<sup>42</sup>. Incluso se han propuesto dos maneras alternas del origen celular o clonal del cáncer de hígado, ya sea por desdiferenciación de los hepatocitos o por diferenciación aberrante de las células madres ("stem cells")<sup>43</sup>.

Figura 2. Teoría propuesta sobre cómo los elevados ácidos grasos libres y la hiperglicemia resultan en la patología fisiológica de la diabetes vía generación de ERO (Adaptado de 38)



Una vez que la célula ha sido iniciada, si ésta recibe un estímulo de promoción, comienza la segunda etapa que se caracteriza por la expansión clonal de las células iniciadas. La proliferación de las células iniciadas precede a mecanismos neoplásicos epigenéticos, provocados por la alteración de la homeostasis celular. Esta etapa de promoción es un proceso esencial en las múltiples etapas del desarrollo del cáncer, proporcionando las condiciones de expansión clonal y de inestabilidad genética de las células premalignas. La etapa de promoción es causada por un disturbio continuo de las vías de transducción de señales que resulta en una sobreestimulación de vías metabólicas relacionadas con la inflamación<sup>44</sup>. El incremento en la proliferación celular origina la acumulación de células alteradas que heredan el mismo daño genético y epigenético, formando así focos de células preneoplásicas. En la etapa final o de progresión, se considera que su causa principal son las mutaciones genéticas derivadas de la inestabilidad genómica. En esta etapa se adquieren las características de malignidad tumoral de la trasvasación y metástasis.

Figura 3. Etapas de la carcinogénesis: Iniciación, Promoción y Progresión



Desde hace ya varias décadas se han propuesto factores predominantes en el desarrollo de la carcinogénesis y de manera particular mencionaremos los relacionados con el cáncer de

hígado, el cual ha cobrado relevancia debido al aumento en la mortalidad. En México, la mortalidad por tumores malignos del hígado, en especial el CHC, ocupa la tercera posición en cuanto a muertes por cáncer (Fuente: Registro histopatológico de neoplasias malignas, RHNM). En el estado de Veracruz, este tipo de cáncer tiene la más alta tasa de mortalidad con un promedio de 399.4 muertes al año (Fuente: SUIVE, SEED, SIVEA y SIVEPAB), incluso muy por arriba del cáncer cérvico uterino.

En la hepatocarcinogénesis se han considerado los siguientes factores etiológicos: infección con el virus de la hepatitis B/C (VHB/C), cirrosis, aflatoxinas, humo de cigarrillo y alcoholismo. Coincidentemente la mayoría de ellos converge en promover la inflamación sistémica crónica en el hígado. Se han descrito mecanismos moleculares promovidos por la inflamación como alteración de factores de crecimiento, expresión de genes supresores de tumores, desregulación de la apoptosis e incremento sostenido de las especies reactivas de oxígeno (ROS). Un ejemplo bien establecido es la infección con VHC, en que la replicación viral induce e incremento de las ROS originando el desequilibrio en la homeostasis redox y finalmente estrés oxidativo, uno de los factores fundamentales de la inflamación, pues las especies reactivas de nitrógeno (RNS) funcionan como moléculas señal en la activación de las células del sistema inmune (macrófagos, neutrófilos)<sup>45</sup>. La inflamación crónica interviene en procesos de fibrosis que finalmente conducen a la cirrosis y al CHC. El estrés oxidativo/nitrosativo induce procesos de inflamación y causa acumulación progresiva de daño al ADN, resultando en cambios genéticos que actúan como fuerza motriz en la patogénesis humana ligada a la inflamación<sup>46</sup>. La respuesta inflamatoria es mediada por oxidantes que activan a los neutrófilos, macrófagos, eosinófilos y células epiteliales conduciendo a la producción de RNS. La activación de la transcripción de citocinas proinflamatorias está involucrada en la respuesta inflamatoria en pacientes con enfermedades crónicas como el cáncer de hígado<sup>47</sup>.

## Conclusión

El estrés oxidativo posee un papel muy importante en el desarrollo de las enfermedades crónico degenerativas que aquejan a la población del estado de Veracruz. Esto nos permite sugerir que estrategias de investigación enfocadas en atender las causas del aumento de ERO en las ECD fomentarán la identificación de procesos que promuevan el estrés oxidativo y posibilitarán el uso de terapias antioxidantes más efectivas para la disminución de las ERO. Finalmente, sugerimos que la ingesta de una dieta rica en vegetales que contienen antioxidantes, así como el adoptar un estilo de vida saludable, el cual incluye abstinencia de tabaco y bebidas alcohólicas,

y la eliminación del sedentarismo, incrementaría la expectativa de vida y disminuirían los riesgos de la aparición de las ECD.

## Referencias bibliográficas

1. De Freitas MC, Mendes MM. Chronic health conditions in adults: concept analysis. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2007;15(4):590-597.
2. Crews DE. Senescence, aging, and disease. *J Physiol Anthropol*. 2007;26(3):365-372.
3. Karasik D, Demissie S, Cupples LA, Kiel DP. Disentangling the genetic determinants of human aging: biological age as an alternative to the use of survival measures. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(5):574-587.
4. Toussaint O, Remacle J, Clark BF, Gonos ES, Franceschi C, Kirkwood TB. Biology of ageing. *Bioessays*. 2000;22(10):954-956.
5. De Flora S, Quaglia A, Bennicelli C, Vercelli M. The epidemiological revolution of the 20th century. *Faseb J*. 2005;19(8):892-897.
6. Doll R. Chronic and degenerative disease: major causes of morbidity and death. *Am J Clin Nutr*. 1995;62(6 Suppl):1301S-1305S.
7. Becker R, Silvi J, Ma Fat D, L'Hours A, Laurenti R. A method for deriving leading causes of death. *Bull World Health Organ*. 2006;84(4):297-304.
8. Chen J, Patschan S, Goligorsky MS. Stress-induced premature senescence of endothelial cells. *J Nephrol*. 2008;21(3):337-344.
9. Ungvari Z, Buffenstein R, Austad SN, Podlutzky A, Kaley G, Csiszar A. Oxidative stress in vascular senescence: lessons from successfully aging species. *Front Biosci*. 2008;13:5056-5070.
10. Kiyokawa H. Senescence and cell cycle control. *Results Probl Cell Differ*. 2006;42:257-270.
11. Ho HY, Cheng ML, Chiu DT. Glucose-6-phosphate dehydrogenase from oxidative stress to cellular functions and degenerative diseases. *Redox Rep*. 2007;12(3):109-118.
12. Heyno E, Klose C, Krieger-Liszkay A. Origin of cadmium-induced reactive oxygen species production: mitochondrial electron transfer versus plasma membrane NADPH oxidase. *New Phytol*. 2008;179(3):687-699.
13. Beckman KB, Ames BN. Oxidative decay of DNA. *J Biol Chem*. 1997;272(32):19633-19636.
14. Heo SK, Yun HJ, Noh EK, Park WH, Park SD. LPS induces inflammatory responses in human aortic vascular smooth muscle cells via Toll-like receptor 4 expression and nitric oxide production. *Immunol Lett*. 2008;120(1-2):57-64.
15. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39(1):44-84.
16. Willcox JK, Ash SL, Catignani GL. Antioxidants and prevention of chronic disease. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2004;44(4):275-295.

17. Haddad JJ. Antioxidant and prooxidant mechanisms in the regulation of redox(y)-sensitive transcription factors. *Cell Signal*. 2002;14(11):879-897.
18. Olinski R, Siomek A, Rozalski R, et al. Oxidative damage to DNA and antioxidant status in aging and age-related diseases. *Acta Biochim Pol*. 2007;54(1):11-26.
19. Marnett LJ. Oxy radicals, lipid peroxidation and DNA damage. *Toxicology*. 2002;181-182:219-222.
20. Marnett LJ. Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde. *Mutat Res*. 1999;424(1-2):83-95.
21. Davies MJ. The oxidative environment and protein damage. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1703(2):93-109.
22. Rush JW, Denniss SG, Graham DA. Vascular nitric oxide and oxidative stress: determinants of endothelial adaptations to cardiovascular disease and to physical activity. *Can J Appl Physiol*. 2005;30(4):442-474.
23. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation*. 2003;108(17):2054-2059.
24. Grossman E, Messerli FH. Hypertension and diabetes. *Adv Cardiol*. 2008;45:82-106.
25. Grossman E. Does increased oxidative stress cause hypertension? *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 2:S185-189.
26. Rush JW, Ford RJ. Nitric oxide, oxidative stress and vascular endothelium in health and hypertension. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2007;37(1-2):185-192.
27. Schnackenberg CG, Welch WJ, Wilcox CS. Normalization of blood pressure and renal vascular resistance in SHR with a membrane-permeable superoxide dismutase mimetic: role of nitric oxide. *Hypertension*. 1998;32(1):59-64.
28. Touyz RM, Schiffrin EL. Increased generation of superoxide by angiotensin II in smooth muscle cells from resistance arteries of hypertensive patients: role of phospholipase D-dependent NAD(P)H oxidase-sensitive pathways. *J Hypertens*. 2001;19(7):1245-1254.
29. Zalba G, San José G, Moreno MU, Fortuno A, Diez J. NADPH oxidase-mediated oxidative stress: genetic studies of the p22(phox) gene in hypertension. *Antioxid Redox Signal*. 2005;7(9-10):1327-1336.
30. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1997;336(16):1117-1124.
31. Porte D, Jr. Clinical importance of insulin secretion and its interaction with insulin resistance in the treatment of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Diabetes Metab Res Rev*. 2001;17(3):181-188.
32. Wright E, Jr., Scism-Bacon JL, Glass LC. Oxidative stress in type 2 diabetes: the role of fasting and postprandial glycaemia. *Int J Clin Pract*. 2006;60(3):308-314.
33. Maiese K, Morhan SD, Chong ZZ. Oxidative stress biology and cell injury during type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Curr Neurovasc Res*. 2007;4(1):63-71.
34. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am*. 2004;88(4):787-835, ix.
35. Eriksson JW. Metabolic stress in insulin's target cells leads to ROS accumulation-a hypothetical common pathway causing insulin resistance. *FEBS Lett*. 2007;581(19):3734-3742.
36. West IC. Radicals and oxidative stress in diabetes. *Diabet Med*. 2000;17(3):171-180.
37. Fridlyand LE, Philipson LH. Oxidative reactive species in cell injury: Mechanisms in diabetes mellitus and therapeutic approaches. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1066:136-151.
38. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 2002;23(5):599-622.
39. Kaneto H, Matsuoka TA, Katakami N, et al. Oxidative stress and the JNK pathway are involved in the development of type 1 and type 2 diabetes. *Curr Mol Med*. 2007;7(7):674-686.
40. Dragan YP, Sargent L, Xu YD, Xu YH, Pitot HC. The initiation-promotion-progression model of rat hepatocarcinogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1993;202(1):16-24.
41. Pitot HC, Dragan YP, Teeguarden J, Hsia S, Campbell H. Quantitation of multistage carcinogenesis in rat liver. *Toxicol Pathol*. 1996;24(1):119-128.
42. Bignold LP. Initiation of genetic instability and tumour formation: a review and hypothesis of a nongenotoxic mechanism. *Cell Mol Life Sci*. 2003;60(6):1107-1117.
43. Sell S. Cellular origin of cancer: dedifferentiation or stem cell maturation arrest? *Environ Health Perspect*. 1993;101 Suppl 5:15-26.
44. Marks F, Furstenberger G, Muller-Decker K. Tumor promotion as a target of cancer prevention. *Recent Results Cancer Res*. 2007;174:37-47.
45. Wallace JL. Nitric oxide as a regulator of inflammatory processes. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005;100 Suppl 1:5-9.
46. Bartsch H, Nair J. Chronic inflammation and oxidative stress in the genesis and perpetuation of cancer: role of lipid peroxidation, DNA damage, and repair. *Langenbecks Arch Surg*. 2006;391(5):499-510.
47. Rahman I. Oxidative stress, chromatin remodeling and gene transcription in inflammation and chronic lung diseases. *J Biochem Mol Biol*. 2003;36(1):95-109.