

Efecto del ejercicio físico sobre marcadores de estrés oxidativo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

CARLOS POBLETE-ARO^{1,2,3,a}, JAVIER RUSSELL-GUZMÁN^{4,b}, PABLO PARRA^{1,c}, MARCELO SOTO-MUÑOZ^{2,d}, BASTIÁN VILLEGAS-GONZÁLEZ^{2,e}, CRISTIÁN COFRÉ-BOLADOS^{2,f}, TOMÁS HERRERA-VALENZUELA^{2,5,6,f}

Exercise and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus

Sedentarism, overweight and malnutrition generate an increase in the production of reactive oxygen species leading to a state of chronic oxidative stress. In patients with type 2 diabetes mellitus, oxidative stress alters pancreatic insulin secretion and the actions of the hormone on target cells, contributing to the development of micro and macrovascular complications. During physical exertion a state of transient oxidative stress occurs. As a consequence, the organism generates multiple physiological adaptations to these repetitive stimuli. Physical exercise is beneficial for type 2 diabetes mellitus but there is a paucity of information about the effects of physical exercise on biomarkers of oxidative stress in patients with the disease. We herein try to elucidate if the effects of exercise on oxidative stress can help in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus and which is the most effective modality of physical exercise to reduce oxidative stress markers.

(Rev Med Chile 2018; 146: 362-372)

Key words: Antioxidant Response Element; Diabetes Mellitus, Type 2; Exercise; Oxidative Stress.

¹Laboratorio de Nefrotoxicidad y Estrés Oxidativo, Programa de Farmacología Molecular y Clínica, Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Laboratorio de Ciencias de la Actividad Física, Deporte y la Salud; Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Santiago de Chile. Santiago, Chile.

³Escuela de Educación Física, Facultad de Educación, Universidad de las Américas UDLA. Santiago, Chile.

⁴Escuela de Educación Física, Facultad de Educación, Universidad Autónoma de Chile, Santiago, Chile.

⁵Laboratorio de Inmunología de la Reproducción, Facultad de Química y Biología. Universidad de Santiago de Chile. Santiago, Chile.

⁶Escuela de Ciencias del Deporte. Facultad de Salud. Universidad Santo Tomás, UST. Chile.

^aTerapeuta en Actividad Física y Salud, Profesor de Educación Física, MSc en Fisiología.

^bProfesor de Educación Física, MSc en Fisiología.

^cQuímico Farmacéutico, PhD^o en Farmacología.

^dProfesor de Educación Física.

^eTerapeuta en Actividad Física y Salud.

^fProfesor de Educación Física. PhD.

Los autores declaran no tener conflictos de interés. Trabajo no recibió financiamiento.

Recibido el 4 de junio de 2017, aceptado el 3 de diciembre de 2017.

Correspondencia a:

Carlos Poblete-Aro

Laboratorio de Nefrotoxicidad y Estrés Oxidativo, Programa de Farmacología Molecular y Clínica, Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

Santiago, Chile.

carlos.poblete.aro@gmail.com

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es una enfermedad crónica no transmisible con una alta prevalencia a nivel global^{1,2}. Esta enfermedad se asocia a factores de riesgo modificables tales como el sedentarismo y malnutrición², y se vincula fuertemente a enfermedades cardiovasculares y cáncer, las dos principales causas de muerte en el mundo³. En los últimos años se ha encontrado una relación entre los biomarcadores de estrés oxidativo y la DMT2⁴. Al respecto se ha observado que el estrés oxidativo desempeña un

papel de relevancia tanto en la patogénesis de la DMT2⁵, así como también en el desarrollo de complicaciones asociadas a la enfermedad⁶.

La realización de ejercicio físico ha sido ampliamente recomendada debido a sus múltiples beneficios para la salud^{7,8}. Resultados obtenidos a partir de distintas revisiones sistemáticas han mostrado que intervenciones de ejercicio físico reducen tanto estadística como clínicamente los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en pacientes con DMT2^{9,10}. En paralelo, se ha obser-

vado que intervenciones de ejercicio físico inducen una respuesta de adaptación caracterizada por la disminución de marcadores de daño por estrés oxidativo, así como también por un incremento de la respuesta antioxidante del organismo¹¹. No obstante, también existe evidencia contradictoria respecto a la efectividad del ejercicio físico en la disminución de marcadores de estrés oxidativo y si dichos efectos pueden tener un papel de relevancia en la prevención y/o tratamiento de la patología. Por lo tanto, el objetivo de la presente revisión bibliográfica es describir los mecanismos de adaptación inducidos por el ejercicio físico y resumir el efecto de distintos protocolos de ejercicio físico sobre biomarcadores de estrés oxidativo, con el fin de discutir el potencial preventivo y terapéutico de la intervención y su vinculación con el control del balance redox en pacientes adultos diagnosticados con DMT2.

1. Balance redox y estrés oxidativo

En condiciones fisiológicas existe un estado de equilibrio en el balance redox resultante de la interacción funcional entre los agentes oxidantes derivados de la reducción incompleta del oxígeno en H₂O llamadas especies reactivas del oxígeno (EROs)^{12,13}, tales como anión superóxido (O₂⁻), radical hidroxilo (OH[·]), peróxido de hidrógeno (H₂O₂)^{12,13} y de agentes antioxidantes enzimáticos como superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT), glutatión peroxidasa (GPx), y no-enzimáticos (ej. glutatión reducido, vitamina C)^{12,13}. No obstante, cuando se pierde el equilibrio del balance redox por una mayor generación de agentes oxidantes por sobre los agentes antioxidantes, se produce estrés oxidativo (EO)¹³. El EO de carácter crónico es dañino para la célula, ya que provoca oxidación de macromoléculas y genera cambios en las vías de señalización celular por modificaciones en el balance redox, alterando la función celular, además de poder inducir su muerte^{11,14}.

La evaluación del estado redox en el organismo es compleja debido a la existencia de una gran variedad de biomarcadores tanto para agentes oxidantes como para agentes antioxidantes, por lo que se recurre a establecer una relación entre ambas partes⁴. Las estrategias más utilizadas en humanos para evaluar el EO son: I) medir la abundancia y/o actividad de proteínas antioxidantes; II)

cuantificar productos derivados de la oxidación y III) analizar el balance oxidante-antioxidante^{15,16}.

Gran parte de estos biomarcadores se pueden detectar en muestras de sangre (eritrocitos, plasma) u orina. Al respecto, se ha observado una concordancia entre los niveles de biomarcadores de EO en sangre y en órganos centrales tales como el hígado, músculo esquelético, corazón y riñón¹⁶. Estos antecedentes sugieren que el análisis de biomarcadores de EO obtenidos a partir de muestras de sangre, pueden ofrecer una visión panorámica del estado redox del organismo¹⁶. En la Tabla 1 se resumen los principales marcadores de EO¹⁶.

2. Estrés oxidativo y DMT2

En pacientes con DMT2, existe una producción aumentada de EROs y una menor actividad antioxidante⁵. La disfunción mitocondrial y la desregulación de enzimas pro-oxidantes parecen ser los principales factores involucrados en la generación crónica de EROs induciendo un estado de EO crónico. A nivel de la mitocondria, la desregulación de proteínas relacionadas con los procesos de fisión y fusión provocan cambios morfológicos en las membranas interna y externa de este organelo, modificando el potencial de membrana mitocondrial, lo que conlleva a alteraciones en la función de la cadena transportadora de electrones y con esto una fuga de EROs desde los complejos I y III principalmente¹⁷. En relación a las enzimas pro-oxidantes, se ha observado un aumento en la actividad de la enzima NADPH oxidasa 2 (NOX2) en el músculo esquelético, y con ello, un aumento en la producción de EROs basal¹⁸. Ambos procesos contribuyen en la generación de resistencia a la insulina (RI) debido a una alteración en la función de sustratos del receptor de insulina (SRI), los cuales son sensibles a cambios en el balance redox¹⁹. De este modo, existe una alteración en la translocación de los transportadores de glucosa GLUT4 desde el citoplasma hacia la membrana celular^{20,21}. Posteriormente se genera disfunción de las células β pancreáticas por una mayor secreción de insulina, con el fin de compensar la RI de los diferentes órganos afectados^{21,22}.

En casos en que la DMT2 se encuentra vinculada a cuadros de sobrepeso/obesidad²³, se observa un aumento en los niveles de biomarcadores de daño por EO inducida por infiltración de macró-

Tabla 1. Resumen de marcadores de estrés oxidativo. Adaptado de Mañon 2016¹⁶

Clasificación	Marcadores de estrés oxidativo
Antioxidantes	
Endógenos	a) Enzimáticos Superóxido dismutasa (SOD) Glutación peroxidasa (GPX) Catalasa (CAT) Glutación reductasa (GR) Tiorredoxina reductasa (TR) b) No enzimáticos: Glutación Tiorredoxina Peroxirredoxina Bilirrubina Coenzima Q10 Urato
Exógenos (dieta)	Ácido α -lipoico β -caroteno Vitamina E (α -tocoferol) Vitamina C (ácido ascórbico)
Otros marcadores	Capacidad antioxidante total
Productos derivados de oxidación	
Aminoácidos y proteínas	Nitrotirosina Proteínas carboniladas (PC)
Lípidos	Isoprostanos 4-hidroxinonenal (4-HNE) Sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) Malondialdehído (MDA) Palmitoil oxovaleroil fosforilcolina (POVPC) Palmitoil glutaril fosforilcolina (PGPC)
Ácidos nucleicos	8-oxo-7,8-dihidro-2'-desoxiguanosina (8-OH-dG)
Balance antioxidante/oxidante	Relación GSH/GSSH Estado redox de cisteína Estado tiol/disulfido

Siglas: GSH: glutatión reducido; GSSH: glutatión oxidado.

fagos *MI* en el tejido adiposo²². Se ha propuesto que el EO generado por la disfunción mitocondrial y desregulación de NOX2 en el músculo esquelético, junto con la disfunción del adipocito en sobrepeso/obesidad inducida por macrófagos *MI* juegan un papel relevante en la patogénesis de la DMT^{23,23}. Teniendo en cuenta el papel que desempeña el EO en la patogénesis de la DMT2 y el desarrollo de complicaciones asociadas, la evidencia actual sugiere que la disminución de factores pro oxidantes o el aumento de factores antioxidantes debe ser considerado en el tratamiento de esta patología^{14, 16}.

3. Estrés oxidativo inducido por ejercicio y hormesis

La práctica regular de ejercicio físico ha sido ampliamente promovida debido a sus múltiples efectos para la salud, entre los cuales destacan el aumento de la función cardiovascular y respiratoria, mejora de la composición corporal, mayor control glicémico, entre otros⁸. En la última década, diversos reportes han indicado que la realización de ejercicio físico promueve la producción de EROs debido principalmente a una elevación de la actividad excito-contráctil del músculo es-

quelético^{11,25}. Dicho fenómeno genera un desbalance redox de carácter transitorio denominado “estrés oxidativo inducido por ejercicio”¹⁵. Una de las principales fuentes de EROs en el músculo esquelético durante la realización de ejercicio es el complejo enzimático NOX2, localizado en la membrana del sarcolema, túbulo transversal y retículo sarcoplasmático del músculo esquelético¹⁵. Durante la despolarización de la fibra muscular existe liberación de ATP vía pannexina, proceso que permite la activación de receptores purinérgicos asociados a la vía de señalización de IP₃, generando liberación de Ca²⁺ desde el retículo sarcoplasmático (RS) y activación de las proteínas quinasas dependientes de Ca²⁺ (PKC). La PKC fosforila la subunidad citoplasmática de NOX2 (p47/Phox), generando un cambio conformacional que favorece el acoplamiento de esta a las subunidades de la membrana plasmática de NOX2, volviendo al complejo NOX2 funcional²⁶. Otros mecanismos de producción de EROs en el músculo esquelético corresponden a la activación de enzimas como la fosfolipasa A₂ (PLA₂), óxido nítrico sintetasa neuronal (nNOS), y en menor medida, la generación de O₂^{•-} desde la cadena transportadora de electrones mitocondrial¹⁵. En paralelo, el endotelio de los vasos sanguíneos que irrigan al tejido muscular también está involucrado en la producción de EROs, siendo las enzimas xantina oxidasa (XO) y óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) las principales responsables¹⁵.

La producción de EROs durante la realización de ejercicio es aguda y de corta duración, pudiendo aumentar los niveles de biomarcadores de daño por EO como malondialdehído (MDA) y proteínas carbonilo (PC) en sangre entre 24 a 48 h²⁷. Las EROs generadas durante la realización de ejercicio inducen adaptaciones siguiendo el principio de “*hormesis*”¹¹, permitiendo activar distintas vías de señalización, las cuales a su vez confluyen en la activación de factores transcripcionales tales como los factores Nrf2, NF-κB y el cofactor de transcripción PGC-1α²⁵.

Nrf2 normalmente está secuestrado en el citosol por Keap1. Tras la estimulación oxidativa, se modifican covalentemente los grupos tiol de Keap1 disociándose de Nrf2, permitiendo que éste transloque al núcleo uniéndose a los ARE (“*Antioxidants Response Elements*”) que aumentan la expresión de enzimas antioxidantes^{28,29}.

En el caso del complejo NF-κB, las EROS di-

socian el complejo trimérico preformado por la proteína inhibitoria IκB (inhibidor de NF-κB) y el dímero de proteína p50/p65. Al mismo tiempo, inducen cambios redox que dan como resultado la fosforilación de la subunidad IκB, activando de este modo su digestión proteolítica. Cuando la subunidad IκB se desprende del heterodímero p60/p65, NF-κB puede translocarse al núcleo, unirse a ADN e iniciar la transcripción asociadas a citocinas como IL-6^{28,29}.

PGC-1α actúa como un coactivador transcripcional a través del reclutamiento y la correulación de múltiples factores de transcripción que regulan la expresión génica del músculo esquelético, incluyendo Nrf-2, lo que permite la biogénesis mitocondrial junto con el aumento de la expresión de enzimas antioxidantes^{28,29}.

La activación de Nrf2, NF-κB y PGC-1α inducida por el ejercicio permite el aumento de contenido y actividad de las enzimas SOD, CAT y GPx^{25-27,29}. Adicionalmente, promueven un aumento en los niveles de glutatión en los tejidos, elevación de la capacidad antioxidante del plasma²⁷ y una mayor biogénesis mitocondrial²⁹, permitiendo una mejora en la defensa antioxidante y disminuyendo los niveles de biomarcadores de estrés oxidativo³⁰.

4. Efectos de distintos protocolos de ejercicio físico sobre marcadores de estrés oxidativo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Para el tratamiento de la DMT2, los principales protocolos de ejercicio físico recomendados son los *ejercicios continuos de moderada intensidad* (ECMI)³¹, *ejercicios de sobrecarga* (ES)³², *ejercicios intervalados de alta intensidad* (EIAI)³³, y la combinación de ECMI y ES conocida como *ejercicio concurrente* (EC)³⁴.

4.1. Ejercicio de sobrecarga

El ejercicio de sobrecarga (ES), también conocido como “*ejercicio de fuerza*” o de “*contra resistencia*”, consiste en la ejecución de movimientos monoarticulares o poliarticulares en contra de una resistencia, la cual generalmente es propiciada por pesos libres o máquinas de sobrecarga³².

Aunque la evidencia muestra que la realización de ES promueve una mejora de la salud metabólica en pacientes con DMT2³⁵, no se han observado

cambios significativos sobre parámetros de EO en este tipo de pacientes³⁶. Interesantemente, la respuesta del ES sobre marcadores de EO parece depender del estado de salud de los pacientes, observándose una disminución en los niveles plasmáticos de MDA^{37,38} y un aumento en la actividad sanguínea de GPx en sujetos sanos posterior a protocolos de 3 series a 65-70% de 1 RM, 3 veces por semana durante 6-8 semanas³⁷. Así mismo, posterior a protocolos de alta intensidad (3 x 3-6 repeticiones a 85-90% de 1 RM) se ha constatado un aumento de la actividad de SOD en sangre³⁷. Sin embargo, una diferencia importante entre los trabajos con sujetos sanos^{37,38} y el ensayo con pacientes diabéticos³⁶ es la diferencia de edades entre los participantes, siendo los primeros menores a 30 años, mientras que los segundos son mayores a 50 años. Por lo tanto, dada la escasa información existente en relación al ES y el estrés oxidativo en pacientes con DMT2, no es posible identificar si la baja efectividad de este protocolo se debe a una menor respuesta de adaptación propia de los pacientes con DMT2 o si depende de la edad de los sujetos (Tabla 2).

4.2. Ejercicio continuo de moderada intensidad

El ejercicio continuo de moderada intensidad (ECMI) o “ejercicio aeróbico” es un tipo de ejercicio caracterizado por la predominancia de la vía metabólica oxidativa y por la ejecución de modalidades cíclicas (caminata, trote, bicicleta, etc.) que involucran grandes grupos musculares³⁹. Según la metodología empleada, la intensidad del ejercicio puede ser baja o moderada, siendo esta última fundamental en la regulación y control de la glicemia³⁹.

Respecto a los efectos del ECMI sobre biomarcadores relacionados al estrés oxidativo en pacientes con DMT2, en la mayoría de los ensayos se han observado mejoras en relación al balance redox, tanto por un aumento de los niveles de biomarcadores antioxidantes en sangre^{37,40-42} como por una disminución de biomarcadores de oxidación de proteínas en sangre⁴² y ADN en orina⁴³. Así mismo, dichas respuestas coinciden con efectos positivos sobre diversos parámetros clínicos tales como incremento de la función cardiovascular^{36,40-42}, control del perfil lipídico³⁷, mejora de la composición corporal^{41,43} y control glicémico^{41, 43}. Solo en un estudio no se hallaron cambios estadísticamente significativos en la

abundancia/actividad antioxidante ni en marcadores de daño por estrés oxidativo, específicamente en los niveles de MDA³³. A pesar de esto, se observaron efectos positivos sobre parámetros clínicos como glicemia en ayunas, índice HOMA y el porcentaje de grasa corporal³³. Interesantemente, Krause y colaboradores reportaron un aumento significativo en la actividad de la CAT en sangre posterior a un protocolo de caminata libre a moderada intensidad, y una disminución de los niveles de proteínas carboniladas con protocolos de baja/moderada intensidad. Sin embargo, dichos efectos ocurrieron en ausencia de cambios estadísticamente significativos en parámetros como el porcentaje de grasa corporal, glicemia en ayunas o índice HOMA⁴². No obstante, sí se observaron cambios clínicamente significativos en el porcentaje de grasa corporal, constatándose disminuciones de aproximadamente 2% posterior a la intervención⁴². Dado que la mayoría de los protocolos emplean tiempos de ejercicio iguales o superiores a 30 min e intensidad moderada, la respuesta al ECMI sobre los niveles de EO parece ser dependiente de la duración de la intervención y la edad de los sujetos, mientras que la modalidad de ejercicio empleada no parece influir. De este modo, se observa que en sujetos con una edad promedio $61,7 \pm 2,7$ años se requiere de un tiempo de intervención igual o superior a las 16 semanas, mientras que, en grupos menores a 60 años, 12 semanas parecen ser suficientes para constatar cambios (Tabla 2).

4.3. Ejercicio intervalado de alta intensidad

El ejercicio intervalado de alta intensidad (EIAI), también conocido por su sigla en inglés “HIIT” (“high-intensity interval training”) o “ejercicio intermitente”, se caracteriza por la realización reiterada de breves períodos de trabajo (de 10 seg hasta 4 min) a una intensidad relativa superior al umbral anaeróbico, seguido de períodos de recuperación a baja intensidad o descanso absoluto⁴⁴.

Respecto a los efectos del EIAI sobre marcadores de estrés oxidativo en pacientes con DMT2, la evidencia es escasa. Un ensayo clínico realizado por Mitranun y colaboradores³³ reclutó a 43 pacientes, los cuales fueron distribuidos aleatoriamente en tres grupos: I) EIAI, II) ECMI y III) grupo control que permaneció sin realizar ejercicio. La intervención de entrenamiento consistió en trotar sobre un tapiz rodante durante 12

Tabla 2. Efectos del entrenamiento físico sobre marcadores de estrés oxidativo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Protocolo de ejercicio	Estudio	Tipo de estudio	Participantes	Modalidad	Intensidad, volumen y pausa	Sesiones y duración intervención	Cointervención nutricional	Cambios en biomarcadores de EO y tejido de detección de EROs	Cambios en otras variables clínicas relevantes
ES	Neves de Oliveira 2012 ³⁶	Estudio clínico aleatorizado	10 hombres y mujeres (54,10 ± 8,94 años)	Máquinas de sobrecarga	Semana 1-2: 2 x 10 rep. al 50% de 1RM, 2 min pausa por serie Semana 3-12: 4 x 8-12 RM hasta el agotamiento	3 x semana; 12 semanas	No declara cointervención nutricional	↔ Actividad enzimática CAT, SOD y GPx en eritrocitos. ↔ MDA plasmático.	↔ HbA1c (%) ↔ Glicemia en ayunas
ECMI	Kurban 2011 ⁴⁰	Estudio clínico aleatorizado	30 hombres (53,77 ± 8,2 años)	Caminata	50 min por sesión: 10 min calentamiento, 30 min caminata a moderada intensidad (no especificado) y 10 min vuelta a la calma	3 x semana; 3 meses	No declara cointervención nutricional	↑ Capacidad antioxidante total del plasma.	↓ Presión sistólica ↓ Presión diastólica
	Moghaddam 2011 ⁴¹	Cuasi-experimental	11 hombres (56 ± 8 años)	Bicicleta estática	75% FC. max estimada, con un aumento progresivo del volumen de trabajo: desde 25 min la primera semana hasta 50 min la última semana	3 x semana; 3 meses	No declara cointervención nutricional	↑ Peroxirredoxina 2 en eritrocitos	↑ Capacidad máxima de trabajo ↓ IMC ↓ Glicemia en ayunas
	Nojima 2008 ⁴³	Cuasi-experimental	87 hombres y mujeres (55,7 ± 1,1 años)	Opcional: caminata, trote, nado o bicicleta	Grupo A: (n = 43): 30 min al 50% VO _{2 peak} más supervisión en centro de fitness Grupo B: (n = 44): 30 min al 50% VO _{2 peak}	Grupo A: 3 x semana más 1 sesión de supervisión por mes Grupo B: 3 x semana 12 meses	No declara cointervención nutricional	↓ 8-OH-dG en orina a los 6 y 12 meses, en ambos grupos ↓ Masa grasa (%) a los 6 meses ↓ Presión sistólica a los 6 y 12 meses ↓ HDL-colesterol a los 12 meses	↓ Albúmina glicosilada a los 12 meses ↓ Masa grasa (%) a los 6 meses ↓ Presión sistólica a los 6 y 12 meses ↓ HDL-colesterol a los 12 meses
	Neves de Oliveira 2012 ³⁶	Estudio clínico aleatorizado	11 hombres y mujeres (52,09 ± 8,71 años)	Bicicleta estática	Intensidad de 80-85% FCmax Semana 1: 20 min Semana 2-4: Adición de 10 min por semana. Semana 5-12: 50 min	3 x semana; 12 semanas	No declara cointervención nutricional	↑ Actividad enzimática de CAT en eritrocitos ↑ Actividad enzimática de SOD en eritrocitos	↑ VO _{2 max} ↑ Grupos sulfhidrilos en sangre ↓ Cortisol en sangre

Krause 2014 ⁴²	Estudio clínico aleatorizado	13 hombres (52,8 ± 7,2 años)	Caminata libre	Grupo A (n = 12): 30-40% VO ₂ max Grupo B (n = 13): 55-65% VO ₂ max	3 x semana; 16 semanas	No declara cointervención nutricional	<ul style="list-style-type: none"> ↑ CAT plasmático en grupo B ↓ Carbonilación proteica plasmática en ambos grupos 	<ul style="list-style-type: none"> ↔ Grasa corporal (%) ↔ Presión sistólica ↔ Presión diastólica ↔ Proteína C reactiva ↔ VO₂max ↔ Glicemia en ayunas ↔ HbA1c (%) ↔ Insulina en sangre ↔ Índice HOMA ↔ Colesterol total ↔ LDL ↔ HDL ↔ Triglicéridos
Mitrannun 2014 ³³	Estudio clínico aleatorizado	14 hombres y mujeres (61,7 ± 2,7 años)	Cinta rodante	30 min al 50-65% del VO ₂ max	3 x semana; 12 semanas	No declara cointervención nutricional	<ul style="list-style-type: none"> ↔ MDA en eritrocitos ↔ GPx en eritrocitos ↔ SOD en eritrocitos 	<ul style="list-style-type: none"> ↔ Grasa corporal (%) ↔ Índice cintura/cadera ↔ FC reposo ↔ Glicemia en ayunas ↔ Índice HOMA ↔ LDL ↑ Fuerza de extensión de piernas ↑ VO₂max ↑ Dilatación mediada por flujo ↑ Flujo cutáneo ↑ HDL
EIAI	Estudio clínico aleatorizado	14 hombres y mujeres (61,2 ± 2,8 años)	Cinta rodante	4-6 intervalos de 1 minuto de esfuerzo al 80-85% del VO ₂ max, seguidas de 4 min de pausa activa al 50% del VO ₂ max	3 x semana; 12 semanas	No declara cointervención nutricional	<ul style="list-style-type: none"> ↓ MDA plasmático ↑ GPx en eritrocitos 	<ul style="list-style-type: none"> ↔ Masa corporal total ↔ IMC ↔ Grasa corporal (%) ↔ Índice cintura/cadera ↔ FC reposo ↔ PAS ↔ Glicemia en ayunas ↔ Índice HOMA ↔ HbA1c (%) ↔ Colesterol total ↔ LDL ↔ Factor de von Willebrand ↑ Fuerza de extensión y flexión de piernas ↑ VO₂max ↑ NO ↑ Dilatación mediada por flujo ↑ Flujo cutáneo

EC	Neves de Oliveira 2012 ³⁶	Estudio clínico aleatorizado	10 hombres y mujeres (57,90 ± 9,82 años)	Bicicleta estática, máquinas de sobrecarga	Semana 1: 2x15 min a FC de umbral anaeróbico; 1x15 rep 50% 1RM Semana 2: 3x5 min a FC de umbral anaeróbico; 2x15 rep 50% 1RM Semana 3: 1x5 min + 2x7,5 min; 2x8-12RM Semana 4-12: 1x5 min + 2x10 min; 2x8-12RM	3 x semana; 12 semanas	No declara cointervención nutricional	↔Actividad enzimática de CAT en eritrocitos ↔Actividad enzimática de SOD en eritrocitos ↔Actividad enzimática GPx en eritrocitos ↔MDA plasmático	↔HbA1c (%) ↔Glicemia en ayunas
	Vinetti 2015 ³⁴	Estudio clínico aleatorizado	20 hombres (40-70 años)	Ejercicios de calistenia, pesos para tobillos, mancuernas y bandas elásticas; bicicleta estática y estiramiento estático	Resistencia: FC 5 lat/min debajo del umbral de intercambio gaseoso Fuerza: 40-50 min Desde 3 x 8 hasta llegar a 3 x 12-15 repeticiones Flexibilidad: antes y después de ejercicios de fuerza	No especificado Volumen semanal de trabajo fue aumentando de forma progresiva desde 140 a 270 min; 12 meses	No declara cointervención nutricional	↓ POVc y PGPC plasmático. ↑ Umbral de intercambio gaseoso ↓ Circunferencia de cintura ↓ Colesterol total ↓ LDL ↓ Insulina en ayunas ↓ Índice HOMA	↑ VO ₂ max.

Siglas: ↔ no hay cambios significativos; ↑ aumento significativo; ↓ disminución significativa. 8-OH-dG: 8-oxo-7,8-dihidro-2'-desoxiguanosina; CAT: catalasa; EC: ejercicio concurrente; ECVI: ejercicio continuo de moderada intensidad; EIAI: ejercicio intervalado de alta intensidad; ES: ejercicio de sobrecarga; FC reposo: frecuencia cardiaca de reposo; FCmax: frecuencia cardiaca máxima; GPx: glutatión peroxidasa; HbA1c: hemoglobina glicosilada; IMC: índice de masa corporal; MDA: malondialdehído; NO: óxido nítrico; POVPC: Palmitoil oxovaleroil fosforilcolina; PGPC: Palmitoil glutaril fosforilcolina; RM: repetición máxima; SOD: superóxido dismutasa; VO₂ max: consumo máximo de oxígeno; VO₂ peak: consumo pico de oxígeno.

semanas con tres sesiones por semana, con un aumento en la duración de la sesión desde 30 a 60 min. Si bien no se observaron cambios estadísticamente significativos en las concentraciones de SOD en ninguno de los grupos experimentales, sólo en el grupo de EIAI se observó una disminución significativa de MDA y un aumento de la actividad de la enzima GPx³³. Estos resultados coincidieron con una disminución de %HbA1c, glicemia en ayunas e índice HOMA, además de la mejora de otros parámetros clínicos relacionados con la función cardiovascular, perfil lipídico y composición corporal³³ (Tabla 2).

4.4. Ejercicio concurrente

El protocolo de ejercicio concurrente (EC) generalmente combina el ECMI con ES dentro de la misma sesión de entrenamiento⁴⁵. A nivel metabólico se han demostrado sus beneficios sobre el control glicémico en pacientes con DMT2⁴⁶. Respecto a la efectividad del EC sobre parámetros de EO se ha observado que dichos efectos parecen ser evidentes a largo plazo. Neves de Oliveira y colaboradores no hallaron cambios significativos en la actividad antioxidante de GPx, SOD, CAT ni en los niveles de MDA en sangre posterior a un protocolo de 12 semanas de duración³⁶. Por otra parte, Vinetti y colaboradores, quienes aplicaron un protocolo de ejercicios de 12 meses, observaron una disminución significativa en marcadores de daño de la membrana plasmática inducidos por EO, además de una disminución del índice HOMA y una mejora significativa de la composición corporal, el perfil lipídico y la función cardiovascular en pacientes con DMT2³⁴ (Tabla 2).

Conclusiones

El ejercicio físico es un medio fundamental para la prevención y tratamiento de diversas enfermedades crónicas como la DMT2. A su vez, una óptima prescripción de ejercicio físico es capaz de inducir respuestas de adaptación que conducen a la mantención del balance redox al interior del organismo. Considerando lo anterior y el papel que desempeña el EO en la patogénesis de la DMT2 y el desarrollo de complicaciones asociadas a la enfermedad, el ejercicio físico parece ofrecer nuevos beneficios para el control de pacientes con DMT2.

La evidencia encontrada y resumida en la presente revisión sugiere que la efectividad del ejercicio físico en la disminución de biomarcadores de EO depende principalmente del protocolo de ejercicios aplicado a los pacientes con DMT2. De este modo, los protocolos ECMI y EIAI parecen ser estrategias de mayor efectividad, mientras que el ES y el EC han mostrado tener una menor evidencia respecto a su eficacia en la disminución de los biomarcadores de estrés oxidativo. No obstante, la mayoría de los protocolos de ejercicio estudiados presentan mejoras significativas en parámetros clínicos tales como el control glicémico, composición corporal y la función cardiovascular. A futuro, se requieren nuevos estudios que indaguen la relevancia de los efectos del ejercicio sobre el balance redox en el contexto de la prevención de enfermedades asociadas al EO crónico.

Referencias

1. Ministerio de Salud de Chile. Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. Disponible:<http://web.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf> [Consultado el 13 de marzo de 2017].
2. DeFronzo R, Ferrannini E, Groop L, Henry R, Herman W, Juul Holst J, et al. Diabetes Mellitus type 2. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15019.
3. Johnson CB, Davis MK, Law A, Sulpher J. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer Implications for Preventive Health and Clinical Care in Oncology Patients. *Circulation* 2016; 32 (7): 900-7.
4. Frijhoff J, Winyard PG, Zarkovic N, Davies SS, Stocker R, Cheng D, et al. Clinical Relevance of Biomarkers of Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal* 2015; 23 (14): 1144-70.
5. Henriksen EJ, Diamond-Stanic MK, Marchionne EM. Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med* 2011; 51 (5): 993-9.
6. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation Research* 2010; 107 (9): 1058-70.
7. Pareja-Galeano H, Garatachea N, Lucia A. Exercise as a Polypill for Chronic Diseases. *Molecular and Cellular Regulation of Adaptation to Exercise* 2015; 135: 497-526.
8. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine-evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports* 2015; 25 (S3): 1-72.

9. Umpierre D, Ribeiro P, Kramer C, Leitao C, Zucatti A, Azevedo M, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2011; 305 (17): 1790-9.
10. Thomas D, Elliott E, Naughton G a. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3 (1): CD002968.
11. Powers S, Radak Z, Ji LL. Exercise-induced oxidative stress: past, present and future. *J Physiol* 2016; 594 (18): 5081-92.
12. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem* 2015; 97: 55-74.
13. Toro J, Rodrigo R. Oxidative Stress: Basic Overview. En: *Oxidative Stress and Antioxidants: Their Role in Human Disease*. New York, United States of America: Nova; 2009. p. 1-24.
14. Rodrigo R, Brito R, González-Montero J, Benedetti V. Antioxidants in human disease: Potential therapeutic opportunities. *Clin Pharmacol Transl Med* 2017; 1 (2): 44-53.
15. Powers SK, Jackson MJ. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev* 2008; 88 (4): 1243-76.
16. Mañon W, Garrido G, Núñez A. Biomarcadores del estrés oxidativo en la terapia antioxidante. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research* 2016; 4 (2): 62-83.
17. Saben J, Boudoures A, Asghar Z, Thompson A, Drury A, Zhang W, et al. Maternal metabolic syndrome programs mitochondrial dysfunction via germline changes across three generations. *Cell Rep* 2016; 16 (1): 1-8.
18. Padron de Figueiredo A, Salmon A, Bruno F, Jiménez F, Martínez H, Halade G, et al. Nox2 Mediates Skeletal Muscle Insulin Resistance Induced by a High Fat Diet. *The Journal of Biological Chemistry* 2015; 290: 13427-39.
19. Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. Baishideng Publishing Group Inc 2015; 6 (3): 456-80.
20. Kaneto H, Katakami N, Matsuhisa M, Matsuoka T. Role of Reactive Oxygen Species in the Progression of Type 2 Diabetes and Atherosclerosis. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 1-11.
21. Olivares Reyes J, Arellano Plancarte A. Bases moleculares de las acciones de la Insulina. *Rev Educ Bioquímica* 2008; 27 (1): 9-18.
22. Le Lay S, Simard G, Martínez MC, Andriantsitohaina R. Oxidative stress and metabolic pathologies: from an adipocentric point of view. *Oxid Med Cell Longev* 2014; 2014: 908539.
23. Wright E, Scism-Bacon JL, Glass LC, Glass L. Oxidative stress in type 2 diabetes: the role of fasting and postprandial glycaemia. *Int J Clin Pract* 2006; 60 (3): 308-14.
24. Nowotny K, Jung T, Höhn A, Weber D, Grune T. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)* 2015; 5 (1): 194-222.
25. Jackson MJ, Vasilaki A, McArdle A. Cellular mechanisms underlying oxidative stress in human exercise. *Free Radic Biol Med* 2016; 98: 13-7.
26. Díaz-Vegas A, Campos C, Contreras-Ferrat A, Casas M, Buvinic S, Jaimovich E, et al. ROS Production via P2Y1-PKC-NOX2 Is Triggered by Extracellular ATP after Electrical Stimulation of Skeletal Muscle Cells. *Plos One* 2015; 10 (6): e0129882.
27. Bogdanis G, Stavrinou P, Fatouros I, Philippou A, Chatzinikolaou A, Draganidis D, et al. Short-term high-intensity interval exercise training attenuates oxidative stress responses and improves antioxidant status in healthy humans. *Food and Chemical Toxicology* 2013; 61: 171-7.
28. Rodrigo R, Prieto J, Castillo R. Cardioprotection against ischaemia/reperfusion by vitamins C and E plus n-3 fatty acids: molecular mechanisms and potential clinical applications. *Clinical Science* 2013; 124: 1-15.
29. Ji LL, Kang C, Zhang Y. Exercise-induced hormesis and skeletal muscle health. *Free Radic Biol Med* 2016; 98: 113-22.
30. Ji LL, Adams V, Nehrhoff B, Spate U, Linke A, Schulze P, et al. Redox signaling in skeletal muscle: role of aging and exercise. *Adv Physiol Educ* 2015; 39 (4): 352-9.
31. Gómez-Cabrera M, Domenech E, Viña J. Moderate exercise is an antioxidant: Upregulation of antioxidant genes by training 2008; 44 (2): 126-31.
32. Gacitua T, Karachon L, Romero E, Parra P, Poblete C, Russell J, et al. Effects of resistance training on oxidative stress-related biomarkers in metabolic diseases: a review. *Sport Sci Health* 2017. Disponible: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11332-017-0402-5#citeas> [Consultado el 15 de octubre de 2017].
33. Mitranun W, Deerochanawong C, Tanaka H, Suksom D. Continuous vs interval training on glycemic control and macro- and microvascular reactivity in type 2 diabetic patients. *Scand J Med Sci Sport* 2014; 24 (2): 69-76.
34. Vinetti G, Mozzini C, Desenzani P, Boni E, Bulla L, Lorenzetti I, et al. Supervised exercise training reduces

- oxidative stress and cardiometabolic risk in adults with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Sci Rep* 2015; 5: 9238.
35. Gordon BA, Benson AC, Bird SR, Fraser SF. Resistance training improves metabolic health in type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83 (2): 157-75.
 36. Neves de Oliveira V, Bessa A, Mendonça Pereira JML, Da Silva Oliveira RJ, de Mello MT, De Agostini GG, et al. The effect of different training programs on antioxidant status, oxidative stress, and metabolic control in type 2 diabetes. *Appl Physiol Nutr Metab* 2012; 37 (2): 334-44.
 37. Azizbeigi K, Azarbayjani MA, Atashak S, Stannard SR. Effect of moderate and high resistance training intensity on indices of inflammatory and oxidative stress. *Res Sports Med* 2015; 23 (1): 73-87.
 38. Cakir-Atabek H, Demir S, Pinarbaşıli RD, Gündüz N. Effects of different resistance training intensity on indices of oxidative stress. *J Strength Cond Res* 2010; 24 (9): 2491-7.
 39. Quílez Llopiz P, Reig García-Galbés M. Glycemic control through physical exercise in type 2 diabetes systematic review. *Nutr Hosp* 2015; 31 (4): 1465-72.
 40. Kurban S, Mehmetoglu I, Yerlikaya HF, Gonen S, Erdem S. Effect of chronic regular exercise on serum ischemia-modified albumina levels and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Res* 2011; 36 (3): 116-23.
 41. Moghaddam DA, Heber A, Capin D, Kreutz T, Opitz D, Lenzen E, et al. Training increases peroxiredoxin 2 contents in the erythrocytes of overweight/obese men suffering from type 2 diabetes. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 2011; 161 (21-22): 511-8.
 42. Krause M, Rodrigues-Krause J, O'Hagan C, Medlow P, Davison G, Susta D, et al. The effects of aerobic exercise training at two different intensities in obesity and type 2 diabetes: Implications for oxidative stress, low-grade inflammation and nitric oxide production. *Eur J Appl Physiol* 2014; 114 (2): 251-60.
 43. Nojima H, Watanabe H, Yamane K, Kitahara Y, Sekikawa K, Yamamoto H, et al. Effect of aerobic exercise training on oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2008; 57 (2): 170-6.
 44. Buchheit M, Laursen PB. High-intensity interval training, solutions to the programming puzzle: Part I: cardiopulmonary emphasis. *Sports Med* 2013; 43 (5): 313-38.
 45. Coffey VG, Hawley JA. Concurrent exercise training: do opposites distract? *J Physiol* 2016; 595 (9): 2883-96.
 46. Oliveira C, Simões M, Carvalho J, Ribeiro J. Combined exercise for people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 98 (2): 187-98.