

## ■ CARTA AL EDITOR

### **Ferroptosis y diabetes: nueva alternativa terapéutica en el manejo de la diabetes**

### **Ferroptosis and diabetes: a new therapeutic alternative in the management of diabetes**

**Juan Pablo Lenis González<sup>1</sup> , Juan Santiago Serna Trejos<sup>2</sup> ,  
Stefanya Geraldine Bermudez Moyano<sup>3</sup> **

<sup>1</sup>Hospital Carlos Holmes Trujillo. Programa de Riesgo Cardiovascular. Cali, Colombia.

<sup>2</sup>Universidad Libre, Departamento de Epidemiología. Cali, Colombia

<sup>3</sup>Hospital Universitario del Valle, Unidad de Cuidado Intensivo. Cali, Colombia.

#### **Sr. Editor**

A nivel global, se ha evidenciado que la diabetes es considerada la “nueva pandemia” metabólica. Según lo expuesto por la federación internacional de diabetes y de acuerdo datos globales datados de 2021, se presumen alrededor de 536 millones de adultos que la padecen y se espera que esta cifra aumente hasta 783 millones para 2045<sup>(1)</sup>. Dicha tendencia se traduce en altas tasas de mortalidad, de acuerdo con estimaciones dadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) se espera que esta sea la séptima causa de muerte para el año 2030<sup>(2)</sup>. Por lo que se hace imprescindible realizar esfuerzos en desarrollo de estrategias de captación, control y más en el desarrollo de los posibles blancos terapéuticos para su manejo. A pesar de que existe en la actualidad una gran diversidad de herramientas terapéuticas relacionadas en manejo terapéutico de la diabetes, la investigación sobre esta patología supone un gran interés dada la implicación directa de la misma con altas cargas de morbimortalidad a nivel global. Se han propuesto nuevas rutas y procesos que podrían impactar de manera positiva en el desenlace de la enfermedad, en este caso la ferroptosis como nueva diana terapéutica.

En cuestión, la ferroptosis se remonta al año 2003, en donde se descubrió una nueva molécula llamada Erastina. Esta molécula se encuentra relacionada de manera activa en una novedosa forma de muerte celular, la cual podía ser inhibida por agentes quelantes de hierro. Por lo cual en 2012 Dixon denominó a este proceso como ferroptosis, que se caracteriza por la retracción de las mitocondrias y aumento en la densidad de las membranas, molecularmente sucede una peroxidación lipídica dependiente de hierro, identificándose de esta forma que la deficiencia de cisteína y la inhibición de la síntesis de glutatión contribuye a la ferroptosis. En síntesis, dicho agentes quelantes de hierro y antioxidantes lipofílicos pueden prevenirla<sup>(3,4)</sup>.

---

**Artículo recibido:** 16 enero 2023      **Artículo aceptado:** 23 enero 2023

#### **Autor correspondiente:**

Dr. Juan Santiago Serna Trejos

Correo electrónico: [juansantiagosernatrejos@gmail.com](mailto:juansantiagosernatrejos@gmail.com)

 Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

Desde entonces la ferroptosis se ha visto inmersa en diversos procesos de enfermedad de alto interés, tales como: insuficiencia renal aguda, cáncer, enfermedad de Parkinson, diabetes, entre otras. Se ha demostrado que las reservas excesivas de hierro están asociadas con el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 e incluso los niveles de ferritina aumentan en esta entidad, el aumento de hierro celular modula la expresión de genes implicados en función celular. Es en este punto precisamente donde la erastina mencionada anteriormente inhibe selectivamente el anti-portador XC-cistina /glutamato requerido por la biosíntesis de inhibición de síntesis de glutatión induciendo la ferroptosis y afectando el crecimiento y función de los grupos de células similares a los islotes pancreáticos humanos. También se ha evidenciado que las proteínas relacionadas con la ferroptosis modulan los fenotipos metabólicos relacionados con la diabetes<sup>(5)</sup>.

Este proceso molecular interviene en las diferentes complicaciones metabólicas de la diabetes, como la enfermedad renal diabética, la cual se caracteriza por la evidencia de proteinuria y disminución en la tasa de filtración glomerular. La homeostasis del hierro es esencial para el funcionamiento adecuado de las células renales. En pacientes con enfermedad renal diabética los marcadores de ferroptosis se encuentran elevados, como lo son la liberación de ferritina sérica y lactato deshidrogenasa, lo cual permite evaluar aquí un posible enfoque de explorar para evitar progresión en la enfermedad renal diabética<sup>(6)</sup>.

Respecto a la complicación de la cardiomiopatía diabética, esta se caracteriza por la presencia de disfunción diastólica y sistólica, hipertrofia ventricular izquierda, hipertrofia de miocitos y fibrosis. La evidencia sugiere que la ferroptosis podría estar involucrada en la patogenia de lesión de los cardiomiocitos tal como lo describe *Wang et al*, el cual descubrió por primera vez que la diabetes puede causar lesión por isquemia y reperusión miocárdica más grave al promover la ferroptosis en las células miocárdicas, así como la apoptosis y la proptosis. Sin embargo, aún se desconoce qué tipo de muerte celular es dominante en la cardiomiopatía diabética<sup>(7)</sup>.

Otra complicación mencionada con relación a la ferroptosis y diabetes se relaciona con la retinopatía diabética, puesto que se ha observado que altos niveles de glucosa, inhiben el crecimiento de células endoteliales de los capilares retinianos e induciendo ferroptosis, también la presencia de efectos perjudiciales en las células del epitelio pigmentario de la retina al producir ROS (Especies reactivas del oxígeno)<sup>(8)</sup>.

Por todo lo anterior, se hace necesario entender el abordaje de la diabetes como una entidad ambivalente y heterogénea en su abordaje terapéutico, lo que conlleva a la generación continua de nuevos estudios relacionados con la ferroptosis como terapia alternativa en el manejo metabólico. En este aspecto se han desarrollado nuevos agentes destinados en frenar la ferroptosis en la diabetes y, por consiguiente, todas sus eventuales complicaciones: agentes como: Fer-1, deferoxamina, liproxstatina-1, mitoquinona, vitamina E y zileutón, muestran un horizonte alentador y prometedor en el manejo de la diabetes. Como el desarrollo de otras moléculas direccionadas en la intervención de cascadas de activación o inhibición, con la finalidad de proporcionar así nuevas estrategias farmacológicas que permitan impactar no solamente en la diabetes *per se*, sino también en sus principales complicaciones relacionadas, mejorando los desenlaces relacionados con esta patología de alto interés global, mediante avances significativos de biología molecular<sup>(9)</sup>.

#### **Conflicto de intereses:**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### **Contribución de los autores:**

Todos los autores contribuyeron para la redacción de este artículo.

## Financiamiento:

Autofinanciado

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2022 [cited 2022 Dic. 9];183: 109119. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34879977>. doi:10.1016/j.diabres.2021.109119
2. Emami-Riedmaier A, Schaeffeler E, Nies AT, Mörike K, Schwab M. Stratified medicine for the use of antidiabetic medication in treatment of type II diabetes and cancer: Where do we go from here? *J Intern Med* [Internet]. 2015 [cited 2022 Dic. 9];277(2):235–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25418285>. doi: 10.1111/joim.12330
3. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, et al. Ferroptosis: An iron-dependent form of non-apoptotic cell death. *Cell* [Internet]. 2012 [cited 2022 Dic. 9];149(5):1060–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22632970>. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.042
4. Wang X, Wang Z, Cao J, Dong Y, Chen Y. Ferroptosis mechanisms involved in hippocampal-related diseases. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 [cited 2022 Dic. 9]; 22(18): 9902. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34576065>. doi: 10.3390/ijms22189902
5. Krümmel B, Plötz T, Jörns A, Lenzen S, Mehmeti I. The central role of glutathione peroxidase 4 in the regulation of ferroptosis and its implications for pro-inflammatory cytokine-mediated beta-cell death. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* [Internet]. 2021 [cited 2022 Dic. 9];1867(6): 166114. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33662571>. doi: 10.1016/j.bbadis.2021.166114
6. Kim S, Kang SW, Joo J, Han SH, Shin H, Nam BY, et al. Characterization of ferroptosis in kidney tubular cell death under diabetic conditions. *Cell Death Dis* [Internet]. 2021 [cited 2022 Dic. 9];12(2): 160. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33833214>. doi: 10.1038/s41419-021-03452-x
7. Wang Ch, Zhu L, Yuan W, Sun L, Xia Z, Zhang Z, Yao W. Diabetes aggravates myocardial ischaemia reperfusion injury via activating Nox2-related programmed cell death in an AMPK-dependent manner. *J Cell Mol Med* [Internet]. 2020 [cited 2022 Dic. 9];24(12):6670–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32351005>. doi: 10.1111/jcmm.15318
8. González De Vega R, García M, Fernández-Sánchez ML, González-Iglesias H, Sanz-Medel A. Protective effect of selenium supplementation following oxidative stress mediated by glucose on retinal pigment epithelium. *Metallomics* [Internet]. 2018 [cited 2022 Dic. 9]; 10(1):83–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29119175>. doi: 10.1039/c7mt00209b
9. He J, Li Z, Xia P, Shi A, FuChen X, Zhang J, Yu P. Ferroptosis and ferritinophagy in diabetes complications. *Mol Metab* [Internet]. 2022 [cited 2022 Dic. 9]; 60:101470. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35304332>. doi: 10.1016/j.molmet.2022.101470