

El estrés oxidativo en la fisiopatología del síndrome metabólico

Josué Cruz-Rodríguez,¹ Ricardo López-Solís^{1*}

Oxidative stress in the pathophysiology of metabolic syndrome

Recibido: 21 de octubre de 2021

Aceptado: 27 de octubre de 2021

Resumen

Esta revisión tiene como objetivo describir el papel del estrés oxidativo (EO) en la fisiopatología del síndrome metabólico (SM). El EO es causado por un desequilibrio entre los oxidantes y los antioxidantes, a favor de los oxidantes. Se ha implicado al EO en la fisiopatología de numerosas enfermedades, ya que las especies reactivas de oxígeno (EROs) afectan múltiples tejidos. El SM es un grupo de alteraciones metabólicas que incluyen resistencia a la insulina, hiperglucemia, obesidad abdominal, dislipidemias e hipertensión arterial. Estas alteraciones contribuyen a la disfunción celular y al aumento de EROs, que favorecen la progresión del ambiente oxidativo, mediante la producción de biomoléculas dañadas altamente reactivas para el organismo. Las EROs generadas en el SM estimulan la producción de citocinas (interleucina 6 y 8, factor de necrosis tumoral alpha, entre otras), que inician una respuesta inflamatoria y con ello la alteración del metabolismo de hidratos de carbono, lípidos y proteínas favoreciendo el desarrollo de patologías asociadas al SM, como diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. En conclusión, el EO puede ser la clave en la generación de resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hiperglucemia, hipertrigliceridemia y disfunción endotelial, por lo que se puede considerar al SM como una enfermedad oxidativa.

PALABRAS CLAVE

Metabolismo, oxígeno, efectos fisiológicos.

Abstract

This review aims to describe the role of oxidative stress (EO) in the pathophysiology of metabolic syndrome (MS). Oxidative stress is created by an imbalance between oxidants and antioxidants, in favor of oxidants. Oxidative stress has been implicated in the pathophysiology of numerous diseases, as reactive oxygen species affect multiple tissues. The metabolic syndrome is a group of metabolic disorders that include insulin resistance, hyperglycemia, abdominal obesity, dyslipidemia, and high blood pressure. These alterations contribute cell dysfunction and the increase in reactive oxygen species, that favor the progression of the oxidative environment, through the production of damaged biomolecules highly reactive for the body. The reactive oxygen species generated in the metabolic syndrome, stimulate the production of cytokines (interleukin 6 and 8, tumor necrosis factor alpha, among others), that initiate an inflammatory response and with it the alteration of metabolism of carbohydrates, lipids and proteins favoring the development of pathologies associated with metabolic syndrome, such as type 2 diabetes and cardiovascular disease. In conclusion, oxidative stress may be the key in the generation of insulin resistance, hyperinsulinemia, hyperglycemia, hypertriglyceridemia and endothelial dysfunction, therefore the metabolic syndrome can be considered an oxidative disease.

KEY WORDS

Metabolism, oxygen, physiological effects.

¹Universidad Autónoma del Estado de Morelos, México.

*Autor para correspondencia: ricardo.lopezsl@uaem.edu.mx

Introducción

El oxígeno es fundamental para la vida, sin embargo, también es una causa de enfermedad al poseer una naturaleza radical y ser fuente de radicales libres. Una elevada producción de radicales libres de oxígeno interrumpe el equilibrio entre los oxidantes y los antioxidantes a favor de los compuestos oxidantes, generando estrés oxidativo (EO), que favorece la aparición de alteraciones fisiológicas.¹⁻⁴

En los últimos años diversas investigaciones han asociado al EO con la patogénesis de diferentes enfermedades, como cáncer, diabetes, obesidad, inflamación, enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares, envejecimiento, hipertensión, apoptosis, resistencia a la insulina (RI), disfunción de las células β, entre otros, algunas de las cuales forman parte de la fisiopatología del síndrome metabólico (SM).⁵⁻¹¹

Se han señalado varios mecanismos que aumentan el EO en el SM, uno de estos mecanismos es la actividad antioxidante disfuncional de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) que resulta de la disminución de los niveles de HDL en sangre. La actividad AO de las HDL disminuye y se ha asociado con el aumento del EO y la RI en el SM.¹²⁻¹⁴ Otro mecanismo se atribuye a la disfunción endotelial causada por el EO y la inflamación, que producen un desequilibrio vasoconstrictor y vasodilatador. Por lo tanto, parece que el EO se encuentra fuertemente asociado con el desarrollo de los factores de riesgo para SM.¹²⁻¹⁴ Con base en lo anterior esta revisión tiene como objetivo describir el papel del EO en la fisiopatología SM.

Metodología

Para cumplir con el objetivo de este trabajo, se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed y BVS (Biblioteca Virtual en Salud). Se consideraron elegibles los estudios que cumplieron los siguientes criterios: 1) población: adultos con SM; 2) evaluación: niveles de EO; 3) desenlace: asociación del EO con el SM o sus componentes; 4) diseño de estudio: transversal, y 5) idioma: inglés. Además, se llevó a cabo una búsqueda por bola de nieve verificando las listas de referencias de los estudios identificados, con la finalidad de incluir referencias relevantes. La fecha de la última búsqueda fue el 30 de abril de 2021.

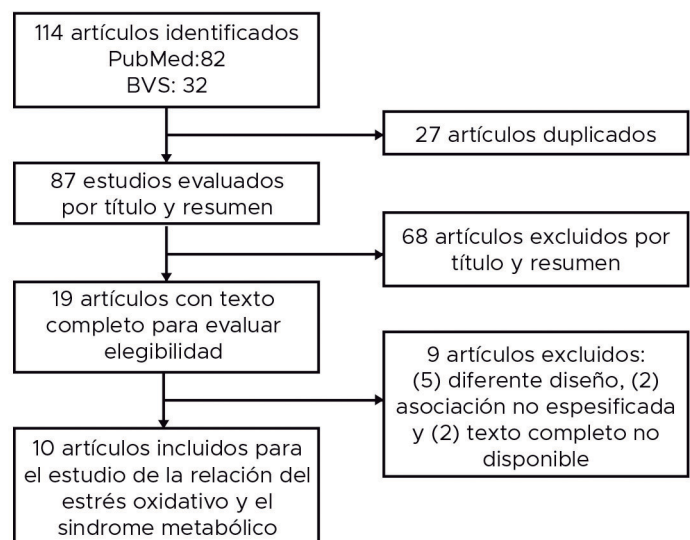
Se realizó un primer filtro de los registros obtenidos en la búsqueda revisando los títulos y los resúmenes. En el segundo filtro se procedió a leer el texto completo de los artículos preseleccionados y se descartó aquellos que no cumplían con los criterios previamente mencionados. La extracción de la información se realizó en un formulario de Excel. La calidad metodológica de los estudios elegibles se evaluó con la lista de verificación STROBE.¹⁵ Cada etapa la realizaron ambos investigadores de forma independiente y los desacuerdos se resolvieron por consenso (figura 1).

Estrés oxidativo

Desde el punto de vista bioquímico se considera oxidación a todo proceso en el que ocurre pérdida de electrones de hidrógeno y ganancia de oxígeno, seguido de un proceso de reducción, que es la ganancia de electrones de hidrógeno y pérdida de oxígenos. Por lo tanto, la oxidación de una molécula (donador de electrón) siempre va acompañada de la reducción de una segunda molécula (aceptor

Figura 1

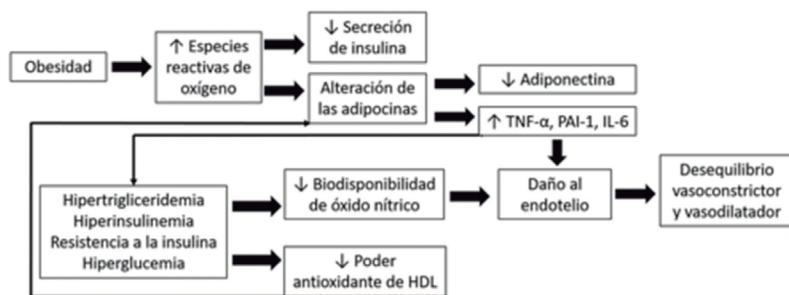
Proceso de selección de artículos



Fuente: Elaboración propia.

Figura 2

Implicación del estrés oxidativo en el desarrollo del síndrome metabólico



Abreviaturas: TNF- α , factor de necrosis tumoral alpha; IL-6, interleucina 6; PAI-1, inhibidor 1 del activador del plasminógeno. FLAIR, hiperintensa homogénea.

Fuente: Modificado de Jiménez et al., 2018.²¹

de electrón), proceso que se conoce como reacciones de óxido-reducción o redox y aplica por igual a todos los sistemas bioquímicos.^{2,16,17}

Como resultado de estas reacciones se generan radicales libres, también llamados especies reactivas de oxígeno (EROs), que son átomos o moléculas con uno o más electrones no apareados en el último orbital, lo que los hace muy reactivos y capaces de reaccionar con otras biomoléculas. Los radicales libres se originan por distintos mecanismos, el más frecuente es por adición de un electrón a una molécula estable que al oxidarse daña a las células ocasionando la pérdida de su funcionalidad.^{1,18,19} El estrés oxidativo se observa cuando hay sobreproducción de EROs o una reducción en la capacidad de los sistemas antioxidantes endógenos.¹¹

Estrés oxidativo y síndrome metabólico

El SM es un grupo de alteraciones metabólicas que incluyen resistencia a la insulina (hiperglucemia), obesidad abdominal, dislipidemias e hipertensión arterial.^{5,20} La fisiopatología del SM es compleja; sin embargo, se ha visto que el EO juega un papel importante en el desarrollo de estas alteraciones (figura 2). El deterioro del metabolismo energético, la resistencia a la insulina y la inflamación son tres de los mecanismos más importantes involucrados en el desarrollo del SM y en la producción de EROs.^{5,10,20,21}

Tabla 1

Estudios que han relacionado el estrés oxidativo con el síndrome metabólico

Autor y año	Objetivo	Muestra	Resultados
Skalicky et al., 2008 ⁸	Evaluar el nivel de EO e inflamación en adultos con OB con y sin SM.	20 sujetos OB con SM, 20 sujetos OB sin SM y 48 sujetos sanos.	El EO y los marcadores de inflamación fueron más elevados en sujetos con OB, especialmente en aquellos con SM. El EO se relacionó de forma independiente con la concentración de TG, grasa abdominal y c-LDL.
Sánchez-Rodríguez et al., 2010 ⁹	Determinar la relación entre los componentes del SM y el EO en los ancianos mexicanos que viven en la comunidad.	113 ancianos; 50 sin SM y 63 con SM (60 años)	Se encontró mayor porcentaje de casos de EO grave en sujetos con SM en comparación con aquellos sin SM. Se observó que los sujetos con 5 componentes de SM tenían un riesgo 10 veces mayor de desarrollar EO que los sujetos con 1 componente.
Yubero-Serrano et al., 2013 ⁷	Determinar la relación entre el número de componentes del SM y el grado de EO en pacientes con SM.	91 pacientes con SM (45-68 años)	Los niveles de LPO fueron más bajos en sujetos con 2 o 3 componentes de SM que en sujetos con 4 o 5 componentes. La actividad de SOD y GPx fue menor en sujetos con 2 componentes de SM que en sujetos con 4 o 5 componentes.
Chung et al., 2013 ⁶	Examinar la relación entre los factores del SM y el EO en la población adulta coreana.	254 adultos de Corea (168 controles y 86 con SM)	Los sujetos con niveles altos de GLU y c-HDL mostraron valores séricos elevados de EROs libres. En general los sujetos con SM tenían mayores cantidades de EROs libres.
Abbasian et al., 2018 ⁵	Investigar la relación entre la CAT y el MDA con el número de componentes del SM en el personal de la Universidad de Shahroud.	167 personas (30-60 años)	La CAT tuvo una correlación positiva con c-HDL y una correlación negativa con la OB abdominal. Hubo una asociación positiva entre el nivel de MDA y la edad, IMC, OB abdominal, PAD, TG y c-LDL; y una correlación negativa con el c-HDL.
Montserrat-Mesquida et al., 2020 ¹⁰	Evaluar el EO y los marcadores inflamatorios en plasma y en CMSP en adultos con o sin SM.	160 adultos; 80 sin SM y 80 con SM (55-80 años)	El SM se asoció con estrés oxidativo (niveles más altos de MDA, menor actividad de SOD), un estado proinflamatorio (niveles más altos de TNF α e IL-6) y con altas defensas antioxidantes en PBMC (actividades y niveles de proteína más altos de CTA y GR).
Kargar et al., 2021 ¹¹	Examinar el papel del EO en la presencia concurrente de SM.	163 hombres (Edad media 45,4 años)	La regresión logística binaria jerárquica mostró que el EO era un predictor independiente del SM. Los participantes que cumplían los criterios del SM tenían niveles significativamente más altos de MDA que los que no los cumplían.

Abreviaturas: EO, estrés oxidativo; OB, obesidad; SM, síndrome metabólico; TG, triglicéridos; LPO, Lipoperoxidación; SOD, superóxido dismutasa; GPx, glutatión peroxidasa; GLU, glucosa; EROs, especies reactivas de oxígeno; CAT, capacidad antioxidante total; MDA malondialdehído; IMC, índice de masa corporal; PAD, presión arterial diastólica; CMSP, células mononucleares de sangre periférica; TNF α , factor de necrosis tumoral α ; IL-6, interleucina 6; CTA, catalasa; GR, glutatión reductasa.

Fuente: Elaboración propia.

Se ha relacionado al EO con alteraciones en los procesos metabólicos (tabla 1), que contribuyen a la aparición de resistencia a la insulina (RI), intolerancia a la glucosa, aumento y acumulación de grasa visceral y dislipidemias, principales factores de riesgo para el desarrollo de SM.¹²⁻¹⁴ Estos factores de riesgo contribuyen a la disfunción celular y al aumento mismo del desequilibrio redox, que favorece la progresión del ambiente pro oxidante, mediante la producción de biomoléculas dañadas, altamente reactivas para el organismo.¹²⁻¹⁴

Las EROs generadas en el SM estimulan la producción de citoquinas (interleucina [IL] 6, factor de necrosis tumoral alpha [TNF- α], IL-8, IL-18, entre otras) que inician una respuesta inflamatoria y con ello la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas favoreciendo el desarrollo de patologías asociadas al SM como diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular.^{12,13,20}

Estrés oxidativo y obesidad

La obesidad es uno de los principales factores para desarrollar SM, ya que la acumulación de grasa visceral, aumenta el EO, la expresión de la NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) oxidasa y disminuye la expresión de enzimas antioxidantes. La expresión y activación excesiva de NADPH oxidasa, aumenta el EO, provocando una producción desregulada de adipocitocinas proinflamatorias como la adiponectina, el TNF- α , la resistina, la leptina, el inhibidor 1 del activador del plasminógeno, (PAI-1), la IL-6 y la proteína quimiotáctica de los monocitos. Esta producción desregulada de adipocitocinas participa en la fisiopatología del SM asociado a la obesidad. El aumento de la producción de PAI-1 y TNF- α a partir del exceso de grasa contribuye al desarrollo de trombosis y RI. Mientras que la disminución de la adiponectina plasmática causa aterosclerosis y aumenta la RI en la obesidad.^{22,23}

Estrés oxidativo y resistencia a la insulina

La RI es la principal característica del SM y es provocada por la incapacidad de las células (músculo esquelético y cardíaco, tejido adiposo y nervioso) para responder al estímulo hormonal.^{24,25}

Cuando la ingesta calórica supera el gasto energético, la disponibilidad de glucosa aumenta (hiperglucemia) generando un incremento en la actividad del ciclo de Krebs con mayor producción de acetil-CoA y NADH (nicotinamida adenina dinucleótido) mitocondrial. La acetil-CoA, derivada del metabolismo de glucosa o de la beta-oxidación, se combina con el oxalacetato para formar citrato, que entra en el ciclo de Krebs y se convierte en isocitrato. La isocitrato deshidrogenasa dependiente de NAD genera NADH excesivo al convertir el isocitrato en α -cetoglutarato. Cuando el NADH excesivo no puede disiparse por fosforilación oxidativa, el gradiente de protones mitocondrial aumenta y los electrones individuales se transfieren al oxígeno, causando su oxidación parcial y la formación de EROs, RI y alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono.^{26,27}

Estrés oxidativo y disfunción beta pancreática

La exposición prolongada a altas concentraciones de glucosa, ácidos grasos y EROs genera disfunción de las células β . Estas células son altamente sensibles a las EROs, ya que carecen de cantidades suficientes de antioxidantes que les permitan mantener el equilibrio oxidante-antioxidante. Se sabe que cuando las células β están expuestas al EO por tiempos prolongados, se generan alteraciones en el ARNm de la insulina, el flujo de ATP y calcio, tanto en el citosol como en la mitocondria, con alteraciones en el control de la proliferación, necrosis y apoptosis celular, que genera pérdida de las células β .^{26,27}

Estrés oxidativo y dislipidemias

Al existir RI se pierde el control de la insulina sobre la supresión de la lipólisis en el adipocito, generando un incremento en la concentración de ácidos grasos libres en plasma, que aunado a la hiperglucemia estimulan la síntesis hepática de triglicéridos. La producción excesiva de triglicéridos, aumenta la liberación a la circulación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las cuales intercambian triglicéridos con el HDL, y éstas ceden su contenido de colesterol a las VLDL y LDL (lipoproteína de baja densidad). Las HDL ricas en triglicéridos pasan a la circulación de manera rápida, generando disminución del transporte reverso de colesterol, y de la capacidad antioxidante y antiinflamatoria de las HDL, contribuyendo al aumento de los niveles de lípidos en sangre (dislipidemias). Los altos niveles de lípidos caracterizados por concentraciones bajas de HDL y altas de triglicéridos y LDL aumentan la lipoperoxidación en plasma, lo que disminuye las concentraciones de antioxidantes, aumentando el EO.^{24,28}

Estrés oxidativo y disfunción endotelial

Así mismo se ha observado que la hiperglucemia y la hipertrigliceridemia causan aumento en la producción de óxido nítrico (principal vasodilatador, inhibe la inflamación, la oxidación de LDL y la adhesión plaquetaria) con disminución de su biodisponibilidad, que en conjunto con el exceso de radicales libres producido por la hiperglucemia y la hipertrigliceridemia, generan un ambiente altamente tóxico para el endotelio, lo cual, desencadena en alteraciones macro y microvasculares con un desequilibrio vasoconstrictor y vasodilatador, propiciando la disfunción endotelial, al promover la expresión de moléculas de adhesión mediadas por el exceso de EO.^{29,30}

Discusión

La fisiopatología del SM es compleja; sin embargo, se ha visto que el EO juega un papel importante en el desarrollo de éste. Se ha relacionado al EO con alteraciones en los procesos metabólicos, que contribuyen a la aparición de resistencia a la insulina (RI), intolerancia a la glucosa, aumento y acumulación de grasa visceral y dislipidemias, principales factores de riesgo para el desarrollo de SM.¹²⁻¹⁴ En 2013 Chung et al., en una muestra de 254 adultos, encontraron que los niveles de EO eran mayores en los sujetos con niveles séricos altos de glucosa⁶, por su parte, en 2018 Abbasian et al., en una muestra de 167 adultos, hallaron una correlación positiva entre los niveles de EO y los niveles de triglicéridos y colesterol LDL.⁵

Las EROs generadas en el SM estimulan la producción de citocinas (interleucina [IL] 6, factor de necrosis tumoral alpha [TNF- α], IL-8, IL-18, entre otras) que inician una respuesta inflamatoria y con ello la alteración del metabolismo.^{12,13,20} En 2018 Skalicky et al., en una muestra de 88 sujetos normopesos y obesos, reportaron que los marcadores de inflamación eran más altos en los obesos y aún más en los obesos con SM,⁸ por su parte, Monserrat-Mesquida et al., en una muestra de 160 adultos con y sin SM, encontraron que el SM se asoció con un estado pro inflamatorio elevado (mayores niveles de TNF- α e IL-6).¹⁰ Se ha visto que la obesidad es uno de los principales factores para desarrollar SM, ya que la acumulación de grasa visceral, aumenta el EO y disminuye la expresión de enzimas antioxidantes favoreciendo la liberación de ácidos grasos.²⁴⁻²⁶

Un incremento en la concentración de ácidos grasos libres en plasma, estimula la síntesis hepática de triglicéridos. La producción excesiva de triglicéridos, aumenta la liberación a la circulación de lipoproteínas de muy baja densidad, contribuyendo a la aparición de dislipidemias. Los altos niveles de lípidos, caracterizados por concentraciones bajas de HDL y altas de triglicéridos y LDL, aumentan la lipoperoxidación en plasma, lo que disminuye las concentraciones de antioxidantes, aumentando el EO.^{24,28} Yubero-Serrano et al., en una muestra de 91 pacientes adultos con SM, encontraron que la lipoperoxidación fue mayor y que la actividad de la superóxido dismutasa y la glutatión peroxidasa estaba reducida en sujetos con 4 o 5 componentes de SM, en comparación con los sujetos que tenían 2 o 3 componentes, por lo cual, concluyeron que el SM se relaciona estrechamente con niveles elevados de EO y una actividad antioxidante reducida.⁷

Sánchez-Rodríguez et al., en un estudio con 160 adultos, reportaron mayor porcentaje de casos de EO grave en sujetos con SM en comparación con aquellos sin SM. Observando que los sujetos con 5 componentes de SM tenían un riesgo 10 veces mayor de desarrollar EO que los sujetos con un componente.⁹ Mientras que Kargar et al., en una muestra con 163 adultos, encontraron que el EO es un predictor independiente del SM.¹¹

Conclusiones

El EO es un proceso que ha sido implicado en la fisiopatología de numerosas enfermedades, ya que las EROs afectan a múltiples órganos y tejidos. Como se describió, el EO es clave en la generación de RI, hiperinsulinemia, hiperglucemia, hipertrigliceridemia y disfunción endotelial, que son factores de riesgo para el desarrollo de SM, por lo que se puede considerar como una enfermedad de influencia oxidativa.

Financiación:

Ambos autores fueron financiados por una beca del Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), México.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Referencias

1. Viada E, Gómez L, Campaña I. Oxidative stress. CCM Holguín. 2017; 21(1): 171-186.
2. Rodríguez T, Peña M, Gómez N, Santisteban Y, Hernández M. Estrés oxidativo: genética, dieta y desarrollo de enfermedades. CCM Holguín. 2015; 19(4): 690-705.
3. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative Stress. Annu Rev Biochem. 2017; 20(86): 715-748.
4. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. Eur J Med Chem. 2015; 5(97): 55-74.
5. Abbasian M, Delvarianzadeh M, Ebrahimi H, Khosravi F, Nourozi P. Relationship between serum levels of oxidative stress and metabolic syndrome components. Diabetes Metab Syndr. 2018; 12(4): 497-500.
6. Chung SW, Kang SG, Rho JS, Kim HN, Song IS, Lee YA, et al. The association between oxidative stress and metabolic syndrome in adults. Korean J Fam Med. 2013; 34(6): 420-428.
7. Yubero-Serrano EM, Delgado-Lista J, Pena-Orihuela P, Perez-Martinez P, Fuentes F, Marin C, et al. Oxidative stress is associated with the number of components of metabolic syndrome: LIPGENE study. Exp. Mol. Med. 2013; 45(6): e28.
8. Skalicky J, Muzakova V, Kandar R, Meloun M, Rousar T, Palicka V. Evaluation of oxidative stress and inflammation in obese adults with metabolic syndrome. Clin Chem Lab Med. 2008; 46(4): 499-505.
9. Sánchez-Rodríguez MA, Martínez-Cruz M, Correa-Muñoz E, Mendoza-Núñez VM. Relationship between metabolic syndrome components and oxidative stress in elderly community-dwelling Mexicans. Ann Nutr Metab. 2010; 56(4): 302-307.
10. Monserrat-Mesquida M, Quetglas-Llabrés M, Capó X, et al. Metabolic Syndrome is Associated with Oxidative Stress and Proinflammatory State. Antioxidants (Basel). 2020;9(3):236.

11. Kargar B, Zamanian Z, Hosseinabadi MB, Gharibi V, Moradi MS, Cousins R. Understanding the role of oxidative stress in the incidence of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):77.
12. Rani V, Deep G, Singh R, Palle K, Yadav. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. *Life Sci*. 2016; 148: 183-193.
13. Carrier A. Metabolic syndrome and oxidative stress: A complex relationship. *Antioxid Redox Signal*. 2017; 26(9): 429-431.
14. Francisqueti F, Chiaverini L, Santos K, Minatel I, Ronchi C, Ferron A, Ferreira A, Corrêa C. The role of oxidative stress on the pathophysiology of metabolic syndrome. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2017; 63(1): 85-91.
15. Von E, Altman D, Egger M, Pocock S, Gøtzsche P, Vandenbroucke J. Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Rev Esp Salud Pública*. 2008; 82: 251-259.
16. Coronado M, Vega y León S, Gutiérrez R, Vázquez M, Radilla C. Antioxidantes: perspectiva actual para la salud humana. *Rev. chil. nut.* 2015; 42(2): 206-212.
17. Botham K, Mayes P. Oxidación biológica. En Rodwell V, Bender D, Botham K, Kennelly P. *Bioquímica de Harper*. 30ª edición. España. Mc Graw Hill interamericana; 2016. 119-125.
18. Martínez-Lazcano J, Boll-Woehrlén M, Hernández-Melesio M, Rubio-Osorio M, Sánchez A, Ríos C, et al. Radicales libres y estrés oxidativo en las enfermedades neurodegenerativas. *Mensaje bioquím.* 2010; 34: 43-59.
19. Sánchez-Valle V, Méndez-Sánchez N. Estrés oxidativo, antioxidantes y enfermedad. *Rev Med Sur*. 2013; 20(3): 161-168.
20. Cruz-Rodríguez J, González-Vázquez R, Reyes-Castillo P, Mayorga-Reyes P, Nájera-Medina O, Ramos-Ibáñez N, Rodríguez-Magallanes M, Díaz-García R, Azaola-Espinosa A. Ingesta alimentaria y composición corporal asociadas a síndrome metabólico en estudiantes universitarios. *Rev. Mex. de trastor. aliment.* 2019; 10(1): 42-52.
21. Jiménez A, Martínez R, Velasco M, Ruiz J, Salas D, Ortega M. Deficiencias subclínicas asociadas al padecimiento de síndrome metabólico. *Nutr Hosp*. 2018; 35(SPE6): 60-63.
22. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J. Clin. Investig*. 2017; 114(12): 1752-1761.
23. Francisqueti F, Chiaverini L, Santos K, Minatel I, Ronchi C, Ferron A. The role of oxidative stress on the pathophysiology of metabolic syndrome. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2017; 63(1): 85-91.
24. Luque-Contreras D, Carvajal K, Torral-Ríos D, Franco-Bocanegra D, Campos-Peña V. Oxidative Stress and Metabolic Syndrome: Cause or Consequence of Alzheimer's Disease? *Oxid Med Cell Longev*. 2014: 497802.
25. Bosco D, Fava A, Plastino M, Montalcini T, Pujia A. Possible implications of insulin resistance and glucose metabolism in Alzheimer's disease pathogenesis. *J Cell Mol Med*. 2011; 15(9): 1807-1821.
26. Mahjoub S, Masrour-Roudsari J. Role of oxidative stress in pathogenesis of metabolic syndrome. *Caspian J Internal Med*. 2012; 3(1), 386-396.
27. García F, Castillo J, Almoguera E. Estrés oxidativo y diabetes mellitus, un acercamiento al tema. *Rev Univ Méd Pinareña*. 2018; 13(2): 69-85.
28. Hurrle S, Hsu W. The etiology of oxidative stress in insulin resistance. *Biomed J*. 2017; 40(5): 257-262.
29. Odegaard A, Jacobs D, Sanchez O, Goff D, Reiner A, Gross M. Oxidative stress, inflammation, endothelial dysfunction and incidence of type 2 diabetes. *Cardiovasc. Diabetol*. 2016; 15(1): 51.
30. Maamoun H, Benameur T, Pintus G, Munusamy S, Agouni A. Crosstalk between oxidative stress and endoplasmic reticulum (ER) stress in endothelial dysfunction and aberrant angiogenesis associated with diabetes: a focus on the protective roles of heme oxygenase (HO)-1. *Front. Physiol*. 2019; 10: 70.