



Universidad Autónoma de Querétaro  
Facultad de Medicina

**Inflamación y estrés oxidativo: Factores de riesgo para enfermedades neurodegenerativas en sujetos queretanos con síndrome metabólico**

Opción de titulación  
**Tesis**

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de  
Maestría en Ciencias en Biomedicina

**Presenta:**

IBP. Rocío Guadalupe Reséndiz Gutiérrez

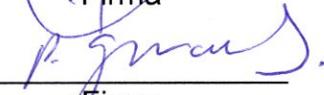
**Dirigido por:**

Dr. Hebert Luis Hernández Montiel

Dr. Hebert Luis Hernández Montiel  
Presidente

  
Firma

Dr. Pablo García Solís  
Secretario

  
Firma

Dra. Ana Gabriela Hernández Puga  
Vocal

  
Firma

Dra. Nancy Georgina Hernández Chan  
Suplente

  
Firma

Dra. Ana Alicia Sánchez Tusie  
Suplente

  
Firma

Dr. Javier Ávila Morales  
Director Facultad de Medicina UAQ

Dra. Ma. Guadalupe Flavia Loarca Piña  
Directora de Investigación y Posgrado  
UAQ

## RESUMEN

**Introducción:** El síndrome metabólico (SM) integra un grupo de factores de riesgo metabólicos que pueden desencadenar una enfermedad cardiovascular o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). En la actualidad, la prevalencia del SM afecta a casi una cuarta parte de la población adulta en el mundo, mostrando una estrecha relación con la epidemia de obesidad. A su vez, estos factores se han relacionado con la evolución y progresión de varios trastornos neurodegenerativos, debido a que comparten diversas rutas fisiopatológicas; estos últimos han reportado la presencia de resistencia a insulina y/o hipoinsulinemia, así como un aumento del estrés oxidativo y la inflamación. Esta íntima relación tiene el riesgo de generar un aumento paralelo en el incremento del número de nuevos casos de enfermedades neurodegenerativas, al incrementarse la prevalencia de SM. **Objetivo:** Evaluar el nivel sérico de citocinas pro-inflamatorias y enzimas antioxidantes endógenas en pacientes con diagnóstico de SM del estado de Querétaro, a fin de identificar la existencia de factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson y/o enfermedad de Alzheimer. **Metodología:** Estudio transversal y descriptivo, donde se analizan, de acuerdo a los criterios diagnósticos NCEP-ATP III, a pacientes adultos con SM. Se realizó una historia clínica completa, determinación de medidas antropométricas, de citocinas pro-inflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ ), enzimas antioxidantes endógenas (CAT, SOD y GSH), glucosa y perfil de lípidos. **Resultados:** El estudio incluyó a 72 sujetos, 30 de ellos con SM, el resto fueron incluidos como controles. Las determinaciones en los niveles de enzimas antioxidantes y citocinas pro-inflamatorias en los dos grupos mostraron diferencias significativas en CAT y TNF- $\alpha$ , respectivamente. **Conclusión:** El criterio de mayor prevalencia en los sujetos con SM fue la obesidad abdominal. CAT fue significativamente menor y TNF- $\alpha$  mayor en los pacientes con SM.

**Palabras clave:** (Síndrome metabólico, neurodegeneración, sistema antioxidante, inflamación).

## SUMMARY

**Introduction:** Metabolic syndrome (MS) is characterized by a group of metabolic risk factors that can trigger a cardiovascular disease or Diabetes Mellitus type 2 (DM2). Currently, the prevalence of MS affects almost a quarter of the adult population in the world, showing a close relationship with the epidemic of obesity. In turn, these factors have been related to the evolution and progression of several neurodegenerative disorders, because they share several common pathophysiological pathways. The presence of insulin resistance and / or hypoinsulinemia has been reported, as well as an increase in oxidative stress and inflammation. This intimate relationship has the risk of generating a parallel increase in the increase in the number of new cases of neurodegenerative diseases, as the prevalence of MS increases. **Objective:** To evaluate the serum level of pro-inflammatory cytokines and endogenous antioxidant enzymes in patients with a diagnosis of MS in the state of Queretaro, in order to identify the existence of risk factors for the development of neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease and / or Alzheimer disease. **Methodology:** Cross-sectional and descriptive study, where they are analyzed, according to the diagnostic criteria NCEP-ATP III, to adult patients with MS. We carried out a complete clinical history, determination of anthropometric measures, of pro-inflammatory cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ ), endogenous antioxidant enzymes (CAT, SOD and GSH), glucose and lipid profile. **Results:** The study included 72 subjects, 30 of them with MS, the rest were included as controls. The determinations in the levels of antioxidant enzymes and pro-inflammatory cytokines in the two groups showed significant differences between CAT and TNF- $\alpha$ , respectively. **Conclusion:** The most prevalent criterion in subjects with MS was abdominal obesity. CAT was significantly lower and TNF- $\alpha$  higher in patients with MS.

**Keywords:** (Metabolic syndrome, neurodegeneration, antioxidant system, inflammation).

## **Dedicatorias**

Dedico esta tesis a DIOS. A mis padres, compañeros de estudio, maestros y amigos, ya que sin su ayuda nunca hubiera podido concluir esta etapa.

## **AGRADECIMIENTOS**

Primeramente quiero agradecerle a Dios por haberme guiado a lo largo de estos dos años, ser mi fortaleza día con día y por bendecirme para llegar hasta donde hoy he llegado.

Quiero agradecer a cada una de las instituciones que han hecho posible la realización del trabajo, mediante el apoyo económico brindado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT, México), a la Clínica del Sistema Nervioso de la UAQ, a la Universidad Autónoma de Querétaro. A todas ellas por ser instituciones de enorme calidad, y que me brindaron el apoyo necesario durante mi estancia.

Agradezco a aquellas personas que hacen posible el conocimiento en las aulas, al excelente cuerpo de docentes del programa de maestría.

Quiero agradecer de manera muy especial a mi asesor de tesis, el Dr. Hebert Luis Hernández Montiel, por todo el esfuerzo y la dedicación que me brindó durante este trabajo. Sus conocimientos, la orientación, su manera de trabajar, su persistencia, sus regaños, su paciencia, pero sobretodo su motivación, han sido fundamentales en mi formación. A su manera, ha sido capaz de ganarse mi admiración profunda, así como sentirme en deuda con él por todo lo recibido durante este periodo.

Agradezco a los miembros del jurado, por las valiosas y atinadas observaciones que hicieron de mi trabajo uno mejor, además por el tiempo que dedicaron para revisarlo.

A mis compañeros y amigos, por el apoyo incondicional brindado, por los buenos y malos ratos, por aguantarme y escucharme en todo momento. De manera especial a Brenda, Ulises y Luis, por ser ahora parte de mi familia. Además de aquellos que se encuentran lejos Salva, Marco, Gisela, Damaris, Claudia y Sayma.

Sin olvidar a cada uno de los miembros de mi familia, mis padres Rocío y Tomás y hermanos Brenda, Selene y Alan, ya que sin su amor, estímulo y apoyo esto no hubiera sido posible. Los amo.

Rocío Guadalupe Reséndiz Gutiérrez.

## ÍNDICE

1. Introducción	1
1.1 Marco teórico	2
1.1.1 Epidemiología del síndrome metabólico	4
1.1.2 Criterios de diagnóstico del síndrome metabólico	5
1.1.3 Fisiopatología del síndrome metabólico	9
1.1.4 Asociación fisiopatológica entre el síndrome metabólico y las enfermedades neurodegenerativas	25
2. Justificación	32
3. Hipótesis	34
4. Objetivos	34
4.1 Objetivo general	34
4.2 Objetivos particulares	34
5. Materiales y métodos	35
6. Resultados y discusión	40
7. Conclusión	49
8. Bibliografía	50
9. Lista de abreviaturas	65
10. Anexos	67

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Criterios diagnósticos de SM según la OMS	6
<b>Tabla 2.</b> Criterios de diagnóstico de SM por EGIR	7
<b>Tabla 3.</b> Criterios diagnósticos de SM de acuerdo a la IDF	7
<b>Tabla 4.</b> Criterios diagnósticos de SM por la NCEP-ATP III	8
<b>Tabla 5.</b> Marcadores de estrés oxidativo en sangre	20
<b>Tabla 6.</b> Factores que contribuyen al estrés oxidativo en la EP	29
<b>Tabla 7.</b> Frecuencia de criterios de diagnósticos de síndrome metabólico en base a la NCEP-ATP III en la muestra estudiada	41
<b>Tabla 8.</b> Comparación de prevalencias de criterios de diagnósticos de síndrome metabólico entre hombres y mujeres	41
<b>Tabla 9.</b> Frecuencia con base a los criterios diagnósticos para síndrome metabólico en la muestra estudiada	42
<b>Tabla 10.</b> Comparación de prevalencias de criterios de diagnósticos de síndrome metabólico entre el grupo con presencia o ausencia de síndrome metabólico	43
<b>Tabla 11.</b> Comparación entre sujetos con y sin síndrome metabólico (SM), de acuerdo a los criterios diagnósticos de la NCEP-ATP-III	44
<b>Tabla 12.</b> Comparación de la concentración de citoquinas pro-inflamatorias entre sujetos con y sin SM	48

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Fig. 1.</b> Factores de riesgo fisiopatológicos del SM	9
<b>Fig. 2.</b> Metabolismo normal de la glucosa	13
<b>Fig. 3.</b> Fisiopatología de dislipidemia aterogénica	16
<b>Fig. 4.</b> Comparación de la actividad de superóxido dismutasa (SOD) entre los pacientes con y sin síndrome metabólico (SM)	45
<b>Fig. 5.</b> Comparación de la actividad de glutatión peroxidasa (GPx) entre los pacientes con y sin síndrome metabólico (SM)	46
<b>Fig. 6.</b> Comparación de la actividad de catalasa (CAT) entre los pacientes con y sin síndrome metabólico (SM)	47

## 1. INTRODUCCIÓN

El Síndrome metabólico (SM) es un conjunto de alteraciones fisiológicas, bioquímicas, metabólicas y clínicas que provocan un incremento en el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular y/o DM2. Estos factores se resumen en exceso de grasa abdominal, resistencia a la insulina, dislipidemia aterogénica, disfunción endotelial, estado de hipercoagulabilidad, hipertensión arterial, estrés crónica y susceptibilidad genética. El SM constituye en la actualidad, una de las condiciones patológicas más comunes, debido al aumento exponencial de la tasa de sobrepeso-obesidad en adultos; además de ser uno de los principales predisponentes de diversos padecimientos crónico-degenerativos.

Entre los factores mencionados destacan dos de ellos, que además, no son considerados para su diagnóstico: el estrés oxidativo y el estado pro-inflamatorio. A la fecha, existe una gran cantidad de información científica acerca del papel que estos factores, juegan en el inicio y progresión de las enfermedades cardiovasculares (Ferreira-Hermosillo et al., 2015; Ridker et al., 2000; Toshima et al., 2000; Venturini et al., 2015). El sobrepeso/obesidad y el SM, han sido asociados al aumento de marcadores circulantes para estrés oxidativo e inflamación (Festa et al., 2000; Keaney et al., 2003).

Actualmente, existe evidencia contundente que factores como la resistencia a la insulina, el estado pro-inflamatorio y el estrés oxidativo, constituyentes indispensables del SM, son partícipes en la fisiopatología de padecimientos neurodegenerativos como la Enfermedad de Alzheimer (EA) y la Enfermedad de Parkinson (EP) (Farooqui, et al., 2012; Sääksjärvi et al., 2015; Watts, Loskutova, Burns y Johnson, 2013). Estos factores estarían participando en el desencadenamiento de estos padecimientos, pudiendo acelerar y/o agravar aún más, la disfunción del sistema nervioso central, colocando al SM como un elemento crucial en su fisiopatología (Moreira et al., 2008; Whaley-Connell et al., 2011; Whitton, 2007). Sin embargo, a la fecha, existe poca evidencia del comportamiento fisiopatológico de estos factores en la población mexicana con

SM y su posible vínculo con el riesgo de padecer enfermedades neurodegenerativas.

## 1.1 MARCO TÉORICO

El SM representa un tema de índole actual para la comunidad científica debido a la asociación existente con enfermedades cardiovasculares y la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), padecimientos que en nuestro país, constituyen una de las principales causas de morbi-mortalidad. El SM se ha denominado como un conjunto de comorbilidades que coexisten simultáneamente en un mismo individuo, aumentando el riesgo de padecimientos cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares (ACV) y DM2, entre otros (Sperling et al., 2015).

El SM tuvo sus primeros indicios en la década de los 20's, donde distintos personajes destacan por sus aportes en los descubrimientos acerca de la asociación de las distintas alteraciones metabólicas de las que hoy en día, integran su definición más actual. Fue en el año de 1988, cuando Gerald Reaven acuñó el término de SM, durante la Conferencia Banting, ante la Asociación Americana de Diabetes, llamándolo inicialmente "Síndrome X". Estaba integrado por la presencia de hipertensión arterial (HA), intolerancia a la glucosa, trastornos en el metabolismo de lípidos y resistencia a la insulina (RI). Este último factor, se ha caracterizado por ser un factor distintivo, al ser el mecanismo fisiopatológico más prevalente entre pacientes con SM, nombrándolo también como "Síndrome de resistencia a la insulina" (Reaven, 1988).

Posteriormente, en 1998, la Organización Mundial de la Salud (OMS), estableció al SM como un ente diagnóstico, con el objetivo de unificar términos y criterios (WHO, 1999). En 2001, el *Programa Nacional de Educación en Colesterol Panel III de Tratamiento en Adultos*, (NCEP-ATP III, por sus siglas en inglés), introdujo nuevos criterios, lo que afinó la definición clínica, reconociendo nuevos componentes de riesgo como la obesidad abdominal, dislipidemia, HA, RI y el estado pro-inflamatorio (NCEP, 2002; Zimmet et al., 2005).

Actualmente, se describen alrededor de seis distintas definiciones para el SM que integran los factores antes mencionados, sólo difieren en los requerimientos obligatorios y la inclusión de factores adicionales (Ortega et al., 2012).

Cabe destacar, que ninguna de las definiciones establecidas para el diagnóstico de SM incluyen a los factores pro-inflamatorios y al daño oxidativo, los cuales juegan un papel central en la fisiopatología.

Estudios han proporcionado evidencia donde indican que las células neuronales son susceptibles al EO y por ende a la disfunción de enzimas antioxidantes, lo que se agrava al aumento significativo de edad. En un estudio realizado por Serra, et al., 2009, se midieron diversos marcadores de EO en sujetos con Alzheimer, demencia vascular, DM2 sobrepuesta con demencia, Parkinson y en sujetos sanos, observaron que un aumento de EO mediante la medición de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (+ 21%;  $P < 0,05$ ), superóxido dismutasa de cobre-zinc (+64%;  $P < 0,001$ ) y disminución de la capacidad antioxidante (-28%;  $P < 0,001$ ). Aunque el conjunto de DM2 y demencias se observaron cambios menores pero de igual forma significativos.

Por otro lado, también se ha reportado de los mecanismos inflamatorios presentes en diversos desordenes neurológicos, y principalmente este mecanismo de la mano con el aumento de ROS y por ende niveles antioxidantes bajos.

De acuerdo con Giavarotti, et al., (2013), se evaluaron la actividad de SOD, CAT y GP, entre otras; además de la producción de citocinas como IL-6 y TNF-, en sujetos con probable Alzheimer vs sujetos sanos, en la parte de la actividad del sistema antioxidante los resultados indican una correlación positivas con la enfermedad de Alzheimer, por otra parte, los niveles en eritrocitos de IL-6 y TNF- $\alpha$ , fueron similares entre los grupos.

Otra citocina importante inmiscuida en los desordenes neurológicos es la IL-1 $\beta$ , donde se ha reportado que en aquellos sujetos con Alzheimer como fenotipo pro-inflamatorio niveles elevados de IL-1 $\beta$  (Remarque, et al., 2001). Al igual que en la enfermedad de Parkinson, donde de acuerdo a lo reportado por Wang, et al., (2016), observaron un aumento significativo principalmente de los niveles de IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  en el grupo de individuos con presencia de Parkinson en contraste

con el grupo control. Por lo que estas 3 citocinas podrían ser un perfil pro-inflamatorio que esta correlacionado positivamente como diversos desórdenes neurológicos, y de manera más específica, como Parkinson y Alzheimer, dos de las principales enfermedades neurodegenerativas más importantes (Reale, Greig y Kamal, 2009).

Con estos antecedentes, es claro pensar es que la tendencia de aumento del sobrepeso/obesidad y del SM, llevará consigo un aumento de enfermedades crónicas, tanto cardiovasculares como neurodegenerativas (Pugazhenthii, Qin y Reddy, 2017).

### **1.1.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL SÍNDROME METABÓLICO**

Publicaciones recientes subrayan que existe un incremento en la prevalencia del SM a nivel mundial, con un aumento exponencial junto con la prevalencia del sobrepeso/obesidad. El SM presenta una alta prevalencia en población adulta y está en camino de convertirse en un grave problema de salud en niños y adolescentes (Kelishadi et al., 2007). Se ha reportado una prevalencia mundial desde un 10%, hasta un 84%, dependiendo de la región, entorno urbano o rural, la composición (sexo, edad, etnia) de la población estudiada y la definición utilizada (Desroches y Lamarche, 2007; Kolovou et al., 2007).

En general, la Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés) estima que, por lo menos una cuarta parte de la población mundial adulta presenta SM (IDF, 2006). El panorama en México no es distinto al resto del mundo, se han documentado prevalencias en adultos con valores de 13.6% y 26.6%, con base a las definiciones de la OMS y la NCEP-ATPIII, respectivamente (Aguilar-Salinas et al., 2004).

Según los datos de ENSANUT 2012, la prevalencia de SM en adultos mexicanos fue de 45% (Gutiérrez et al., 2012). Sin embargo, en la ENSANUT del 2016, no se indica el dato de SM, sólo se dan las prevalencias de sus componentes. Sin embargo, debido a que la prevalencia del SM crece de forma paralela a la de la obesidad, ésta última pasó de 71.2% en el 2012 a 72.5% en el 2016. La obesidad abdominal se detectó en el 76.6% de la población, más en mujeres que en

hombres (87.7% vs. 65.4%). Por otra parte, la prevalencia de hipertensión arterial fue del 25.5% (Hernández, 2016).

Esta información es de suma importancia para poder pronosticar cuál será el comportamiento en la población de los componentes del SM. Para el estado de Querétaro, de acuerdo con Corregidora y Echavarría-Pinto, (2000) en personas entre 20 a 40 años, la prevalencia de SM fue del 45.2% (Criterios NCEP-ATP III), con una mayor prevalencia en hombres. Además, se han reportado prevalencias en mujeres de 20 a 74 años del 55%, con una mayor frecuencia para el área urbana (62%) que la rural (52%) (Herrera-Altamirano, 2010).

### **1.1.2 CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME METABÓLICO**

A la fecha, se han propuesto varias tablas diagnósticas para el SM, entre las más aceptadas se encuentran: la propuesta por la OMS; la del Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la insulina (EGIR, por sus siglas en inglés); la del NCEP-ATP III y el último, la tabla diagnóstica de la Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés). En general, los criterios son similares pero se observan diferencias fundamentales en la determinación de la obesidad abdominal, dificultando en términos de aplicabilidad y uniformidad el resultado de un valor predictivo positivo en todas las definiciones (Balkau y Charles, 1999; Zimmet et al., 2005; WHO, 1999). A continuación, se describen estas tablas diagnósticas, sus componentes, ventajas y desventajas:

#### Organización Mundial de la Salud (OMS)

Esta fue la primera propuesta en 1999, tiene como prioridad la RI. Registra los niveles de insulina en ayuno, mediante la utilización de una pinza hiperinsulinémica-euglicémica (en la cual se mantiene constante un nivel de glucosa sérica mediante la perfusión o infusión de glucosa o insulina) o la evaluación por un modelo homeostático, la cual es la estimación de la homeostasis basal mediante las concentraciones en ayunas de la glucosa y la insulina (HOMA, por sus siglas en inglés). Toma como base para su diagnóstico la presencia de DM2 y de al menos dos de los siguientes factores: hipertensión

arterial, hipertrigliceridemia, obesidad, niveles bajos de HDL-C y microalbuminuria. El componente de obesidad en está determinado por el índice de masa corporal (IMC) o por la proporción cintura-cadera (WHO, 1999).

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de SM según la OMS.

Diabetes mellitus tipo 2: Glicemia plasmática en ayunas $\geq 110$ mg/dL, o de 140 mg/dL tras dos horas de una sobrecarga de glucosa.
Intolerancia a la glucosa: Glicemia plasmática en ayunas $< 126$ mg/dl y glicemia a las dos horas tras una dosis oral de 75 g de glucosa $> 140$ mg/dL, pero $< 200$ mg/dL.
Glicemia basal alterada: glicemia plasmática en ayunas $\geq 110$ mg/dL y glicemia a las dos horas tras una sobrecarga de glucosa $> 140$ mg/dL. Insulino-resistencia en el cuartil peor de la población en estudio, estudiadas habitualmente por el HOMA.
Además de dos de los siguientes criterios: <ol style="list-style-type: none"><li>1. Hipertensión arterial <math>\geq 140/90</math> mm Hg.</li><li>2. Hipertrigliceridemia en plasma (<math>\geq 150</math> mg/dL) y/o niveles bajos de colesterol HDL (<math>&gt;35</math> mg/dL en hombres y <math>&gt; 39</math> mg/dL en mujeres).</li><li>3. Presencia de microalbuminuria, es decir, la excreción urinaria de albúmina tasa <math>\geq 20</math> relación <math>\mu\text{gm}/\text{minuto}</math> o albúmina/creatina <math>\geq 30</math> <math>\mu\text{gm}/\text{mg}</math>.</li><li>4. Obesidad: IMC <math>&gt; 30</math> <math>\text{kg}/\text{m}^2</math> y/o relación cintura/cadera elevada (hombres <math>&gt;0.9</math>; mujeres <math>&gt;0.85</math>).</li></ol>

Dentro de sus desventajas está la determinación de la resistencia a la insulina, ya que es una técnica compleja, que la hace difícil de aplicar en la práctica clínica y en estudios de prevalencia. Además, toma menos en cuenta las alteraciones en el perfil de lípidos, punto de afectación frecuente en la RI.

#### Criterios de diagnóstico del Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la insulina (EGIR)

Considerando que la propuesta por la OMS es compleja en su aplicación, el EGIR desarrolló una versión alterna de la misma, descartando la determinación de resistencia a la insulina y sustituyéndolo por la determinación de los niveles de insulina en ayuno. Coincide con la propuesta por la OMS al considerar a la RI como un factor importante. Esta tabla introduce al perímetro de la cintura como predictor de la adiposidad abdominal (Balkau, 1999).

**Tabla 2.** Criterios de diagnóstico de SM por EGIR.

Resistencia a la insulina o hiperinsulinemia (únicamente en personas no diabéticas).
Más dos o más de los siguientes factores: 1.- Obesidad central: Perímetro de la cintura $\geq 94$ cm en los varones o $> 80$ cm en las mujeres 2.- Dislipidemia: triglicéridos $>2.0$ mmol/L o HDL-c $< 1.0$ mmol/L 3.- Hipertensión arterial: presión arterial $\geq 140/90$ mm Hg, tratamiento medicamentoso o ambos 4. Glucemia en ayunas $\geq 6.1$ mmol/L

Sin embargo, este criterio diagnóstico cayó en desuso debido a que la cuantificación de RI no puede realizarse en pacientes con DM2, punto crítico en el diagnóstico.

### Federación Internacional de Diabetes (IDF)

Con la necesidad de unificar el diagnóstico para el diagnóstico de SM, esta organización estableció una nueva definición para su aplicación internacional, que sea de utilidad para estudios de prevalencia, en la práctica clínica y la investigación. Determina a la adiposidad como un requisito indispensable para su diagnóstico. Se incorporan valores umbral del perímetro de la cintura, referidos de distintos grupos étnicos, con un punto de corte según sexo y grupo étnico.

La presencia de obesidad abdominal es indispensable, aunado a dos factores que están presentes en la definición de IDF.

**Tabla 3.** Criterios diagnósticos de SM de acuerdo a la IDF.

Obesidad abdominal: Circunferencia de la cintura $> 94$ cm en los hombres, $>80$ cm en las mujeres.
Más 2 de las condiciones siguientes: • Hipertrigliceridemia: triglicéridos $> 150$ mg/dL (o sobre-medicamentos para bajar triglicéridos). • Lipoproteínas de alta densidad del colesterol (HDL): HDL-c $< 40$ mg/dL en hombres, $< 50$ mg/dL en mujeres. • Presión arterial alta: $> 130/85$ mm Hg o ya diagnosticados de hipertensión. • Glicemia en ayunas alta: $> 100$ mg/dL o ya diagnosticados con diabetes tipo 2.

Sin embargo, su gran desventaja es que se precisa de forma indispensable para su diagnóstico la presencia de RI y obesidad, lo que indica que si una persona

presenta HA, hipertrigliceridemia y glucemia elevada, pero no obesidad abdominal, no tendría RI (IDF, 2005).

Programa Nacional de Educación en Colesterol Panel III de Tratamiento en Adultos (NCEP-ATP III).

En el 2001, el NCEP-ATP III presentó una definición de los criterios diagnósticos de SM. El propósito es identificar sujetos con riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y arterioscleróticas, con el fin de implementar estrategias diagnósticas a tiempo y reducir los riesgos. Es una de las más recomendadas por la mayoría de las guías clínicas (González-Chávez, 2008).

No tiene como prioridad la RI y mucho menos exige demostrarla *per se*. Debido a las discrepancias que presentaban las diferentes definiciones entorno a un único factor indispensable para el diagnóstico, el NCEP-ATP III, propone la presencia de al menos tres de las cinco variables para establecerlo de manera adecuada. Una de las diferencias más evidentes con la de la OMS es que, el parámetro de circunferencia de abdominal es tomado como marcador de obesidad en lugar del IMC, además de que en ésta se elimina el factor de microalbuminuria (Expert Panel on Detection, 2001). En conjunto, es una definición más fácil de aplicar en la práctica médica y algunas de las ventajas que presenta son su menor costo y que es aplicable en la atención clínica y en estudios epidemiológicos.

**Tabla 4.** Criterios diagnósticos de SM por la NCEP-ATP III.

Presencia de tres de los siguientes factores:
Obesidad abdominal: Circunferencia de la cintura >102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres.
Hipertrigliceridemia: TG >150 mg/dL o sobre medicamentos para disminuir TG.
Disminución de HDL-c: HDL-c < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres.
Presión arterial alta: > 130/85 mmHg o ya diagnosticados como hipertensos.
Glucosa en ayunas alta: >110 mg/dL o ya diagnosticados con DM2.

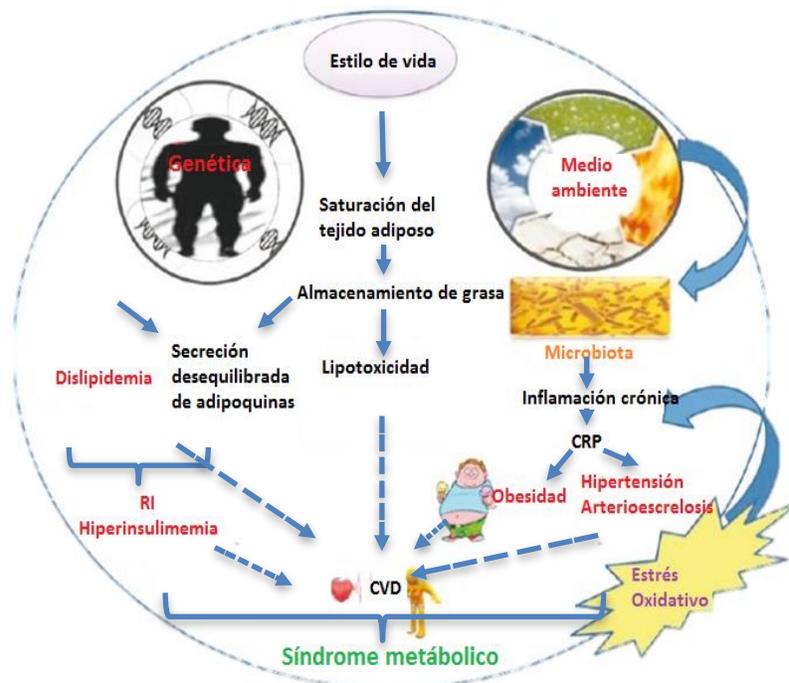
Una desventaja parecida a la tabla diagnóstica de la OMS es que, cuando se trata de establecer límites de obesidad, su aplicabilidad dependerá de las características del grupo de estudio.

En resumen, las cuatro definiciones de los criterios diagnósticos de SM reconocen una entidad clínica con múltiples factores de riesgo aplicables a la población en general, siendo hasta el momento el más empleado el establecido por la NCEP-ATP III (Zimmet, 2005).

### 1.1.3 FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME METABÓLICO

El SM es considerado un padecimiento multifactorial que involucra procesos de inflamación crónica de bajo grado debido a las diversas asociaciones entre las distintas comorbilidades, factores genéticos, ambientales, el estilo de vida, la dieta y diversos cambios epigenéticos como se muestra en la **Figura 1** (Katzmaryk, 2003).

Las principales alteraciones metabólicas en el SM son la RI, adiposidad visceral, dislipidemia aterogénica (hipertrigliceridemia y HDL- c bajo en plasma; inflamación crónica, presión arterial elevada y el estrés oxidativo aumentado, asociados con la progresión de alteraciones como la obesidad, DM2, hipertensión, entre otros factores (Lee, 2012).



**Fig. 1.** Factores de riesgo fisiopatológicos del SM. Componentes que conforman la fisiopatología del SM, cada uno de ellos es considerado como un factor de riesgo para el desarrollo de

enfermedades como DM2, arterioesclerosis y enfermedades coronarias. Fuente: Mallappa, et al., 2012.

Diversos estudios ubican como factor clave a la RI, sin embargo, algunos otros describen a la obesidad como otro factor clave. La obesidad es un predictor independiente del SM y está interconectado con la RI, aunque ésta última puede iniciarse con cualquier grado de grasa corporal, es decir, que la RI no es un indicativo de personas obesas, puede presentarse en personas que no tienen sobrepeso, razón por la cual, la RI es considerada más importante en la patogénesis del SM (Park, 2003).

A continuación, se describen las principales alteraciones que conforman el SM así como su relación con otros factores comunes en su fisiopatología.

## OBESIDAD

La obesidad es un estado patológico que se caracteriza por una acumulación excesiva y general de grasa corporal, resultado de una ingesta excesiva de alimento con alto contenido calórico y una disminución de la actividad física (WHO, 2016). De acuerdo a la OMS, su identificación se realiza por la determinación del IMC, que nos indica la relación entre el peso y la talla; sin embargo, el IMC no siempre refleja la obesidad central, el tipo de obesidad de mayor riesgo. Por este motivo, con frecuencia se anexa la determinación del parámetro de circunferencia de la cintura para la determinación del grado de grasa visceral, además de ser una medida estipulada para el diagnóstico clínico de SM (Neovius, 2008).

La obesidad se define como un aumento excesivo de la grasa corporal por encima de los límites establecidos, indicando un incremento del tejido adiposo, compuesto por una mezcla de adipocitos, pre-adipocitos, células inmunes y endoteliales. Ante el exceso de nutrientes en general, los adipocitos activan mecanismos de respuesta para hipertrofia e hiperplasia, que contribuyen a la disfunción del tejido adiposo con aumento de la producción de marcadores inflamatorios, disfunción mitocondrial y RI (Nishimura, 2007). El aumento de adipocitos se acompaña de una disminución del riego sanguíneo, produciendo hipoxia, que da lugar a procesos de necrosis y a infiltración leucocitaria a los tejidos, pasando de

aproximadamente ~5-10% de leucocitos en tejido sano hasta 50% en tejido disfuncional (McLaughlin, 2010).

El aumento de leucocitos en tejido adiposo desencadena la sobreproducción de adipocitocinas junto con glicerol, ácidos grasos libres (AGL), mediadores inflamatorios como TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  e IL-18; el inhibidor del activador plasminógeno-1 (PAI-1) y la proteína C reactiva (CRP). La producción de adipocitocinas promueve un estadio de inflamación de bajo grado en el tejido adiposo, con la capacidad de propagarse de forma general, a través de señalizaciones por vías endocrinas, autocrinas y paracrinas (Bullo, 2003; Lau, 2005).

Como consecuencia de este estado inflamatorio, el tejido adiposo pierde sensibilidad a la insulina. En condiciones normales, el mecanismo por el cual se da el transporte de glucosa a los tejidos sensibles a ella es mediante un cascada en la cual participan distintas proteínas. Posteriormente, de unirse la insulina a su receptor, da como resultado su autofosforilación en los residuos de tirosina, lo que se permite con esto que se atraigan otras proteínas para continuar con la casada de señalización, de manera más específica los receptores de insulina (IRS) (Stafeev, et al., 2017; Shulman, 2000). La unión de estos receptores a la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), enciende una vía la cual es dependiente a PI3K, formada principalmente por proteínas como quinasa dependiente de fosfodoinosítido (PDK), proteína quinasa atípica C (aPKC) y a la proteína quinasa B (PKB/Akt). Sin embargo, en la obesidad y DM2, lo que se percibe es una reducción en la etapa de la fosforilación de los receptores en los dominios de tirosina, viéndose aumentado la fosforilación de residuos de serina/treonina por quinasas. Y por lo tanto, la reducción significativa de PI3K y de la mano también Akt, PKC y la captación de glucosa debido a la traslocación reducida de GLUT4 (transportador de glucosa sensible a la insulina) (Di Meo, lossa, Venditt, 2017).

Uno de los efectos importantes y con efectos graves en la presencia de obesidad es el aumento de lípidos en tejido no pertenecientes al tejido adiposo, esto derivado, cuando no existe abasto para resguardarlo en el tejido adiposo. Por

ende, el aumento de la lipólisis y alteraciones en su almacenamiento, provocan lipotoxicidad y RI (Guiherme, 2008).

Es decir, niveles elevados de AGL y triglicéridos (TG) séricos y su acumulación en distintos órganos. En el hígado se incrementa aún más la producción de TG (VLDL, LDL), la disminución de HDL y de sustancias con actividad protrombótica. En el músculo esquelético, la acumulación de tejido graso tiende a liberar mayor cantidad de AG, los cuales son utilizados como fuente principal de energía, quitándole este lugar a la glucosa, lo que, junto con la glucosa hepática, generan hiperglucemia. Debido a esto, las células  $\beta$  pancreáticas incrementan la secreción de insulina para mantener la glucemia normal (Jialal, 2013).

### RESISTENCIA A LA INSULINA (RI)

Cuando se habla acerca de SM, la primera característica de gran relevancia que describe a este padecimiento es la RI, considerándose uno de los puntos clave en su fisiopatología.

La insulina es una hormona anabólica que brinda a las células, la glucosa necesaria para el metabolismo. La principal función de la insulina en el organismo es aumentar el almacenamiento de energía en forma de glucógeno y grasa. Aparte supervisar que el uso de la glucosa sérica se aproveche al máximo.

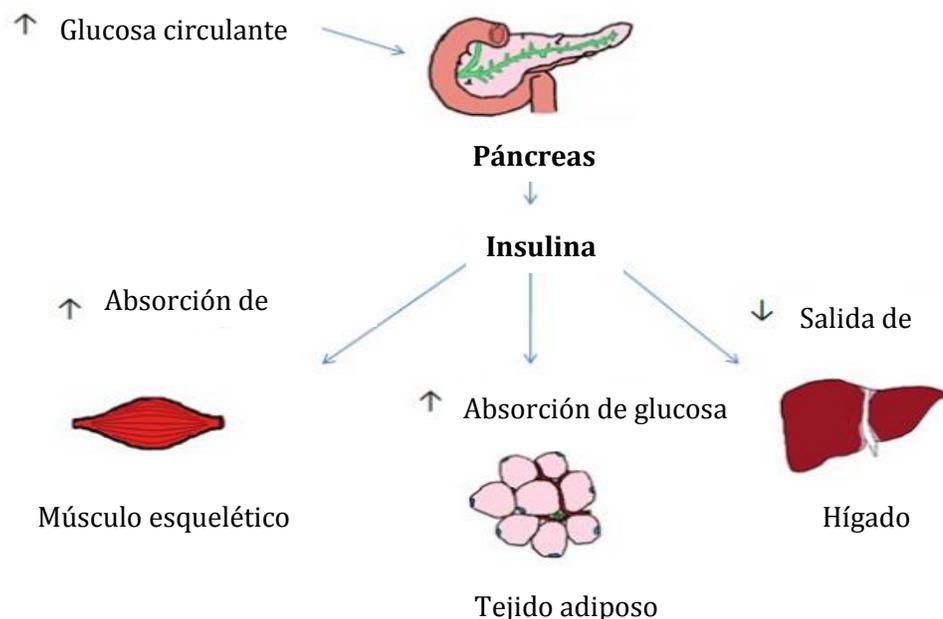
La glucoproteína llamada insulina, estructuralmente está conformada por dos subunidades ( $\alpha$  y  $\beta$ ). La insulina se une a la subunidad  $\alpha$ , esta unión hace que se presente un cambio conformacional, para que pueda realizarse la autofosforilación de los dominios intracelulares de la subunidad  $\beta$  (tirosina-quinasa), lo que propicia la unión de otras proteínas, los IRS, también se fosforilan en sus residuos de tirosina, creando nuevamente sitios de unión para otras proteínas indispensables para que continúe el proceso de señalización y permitiendo la formación de redes, que permitirán mediar los efectos metabólicos de la insulina (PI3K), los efectos mitogénicos (MAP-quinasa) y terminar el mecanismo de señalización (Calderín, 2015; Cursi, 2000; Stafeev, et al., 2017)

El término RI define la respuesta alterada y/o a la nula activación del receptor de insulina en tejidos sensibles como el hígado, el músculo esquelético, tejido

adiposo y el cerebro como se muestra en la **Figura 2**. Es decir, hay una reducción en la captación de glucosa por parte de estos órganos, generándose un aumento en la liberación y producción hepática de glucosa, trayendo como consecuencia la hiperglucemia (Calderín, 2015; Ortiz, 2017).

Bajo esta condición fisiológica, el organismo incrementa la liberación de insulina por parte de las células  $\beta$  con el fin de normalizar los niveles de glucosa. Esto trae como consecuencia secundaria, un aumento de la actividad de la insulina en los tejidos sensibles, con producción de glucosa hepática a partir de aminoácidos, de otros compuestos intermediarios (gluconeogénesis) y glucógeno (glucogenólisis).

En la RI, la ruta afectada es PI3K-Akt y su inhibición tienen como consecuencia la disminución de óxido nítrico (NO) en el endotelio y la traslocación de GLUT4, conduciendo a la menor captación de glucosa al músculo esquelético y al tejido adiposo (Calderín, 2015; Cursi, 2000).



**Fig 2.** Metabolismo normal de la glucosa. Efecto fisiológico de la insulina sobre los tejidos periféricos.

La obesidad y la grasa abdominal son otras de las causas del incremento de la RI, el exceso de tejido adiposo aumenta la liberación de AGL, provocando su

acumulación en tejidos periféricos, generando lipotoxicidad, fenómeno que media la disfunción de las células  $\beta$  en la RI (Kershaw, 2006).

La RI favorece a las alteraciones del metabolismo lipídico, asociado al aumento de TG, LDL, VLDL. Además, de su asociación con la PA elevada, generada por la disfunción endotelial (Sears, 2015). Adicionalmente, pueden encontrarse otras alteraciones, relacionadas con anormalidades en la secreción y señalización del receptor de insulina, alteraciones de la eliminación de glucosa y la producción de citocinas pro-inflamatorias.

### DISLIPIDEMIA

La dislipidemia hace referencia a un perfil lipídico anormal, refleja perturbaciones en la estructura, el metabolismo y las actividades biológicas de las lipoproteínas aterogénica así como anti-aterogénicas. Implica alteraciones en el metabolismo de lípidos, caracterizado por niveles elevados de TG (hipertrigliceridemia), de colesterol total (hipercolesterolemia) y niveles bajos de partículas HDL-colesterol (lipoproteínas de alta densidad). Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones, se encuentran niveles alterados de todo el perfil lipídico (Bosomworth, 2013).

Esta anormalidad se acompaña frecuentemente de adiposidad abdominal o de DM2, donde la glucosa no se utiliza de forma adecuada, debido a la presencia de RI, debido a que la insulina suprime la lipólisis en los adipocitos, cuando existen alteraciones en la señalización de ésta, la lipólisis aumenta, provocando un aumento de AGL. Aunado a esto, la obtención de energía se hace de las reservas de grasa, que provoca también un aumento de AGL los cuales sirven como sustrato en el hígado para la producción de TG y el ensamblaje y secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). A partir de ellas, se aumenta la producción de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL). Cuyo papel principal es el transporte de colesterol de los tejidos al hígado para su metabolismo (**Figura 3**) (Brunzell y Hokanson, 1999; Ginsberg y Huang 2000; Lewis, 1996).

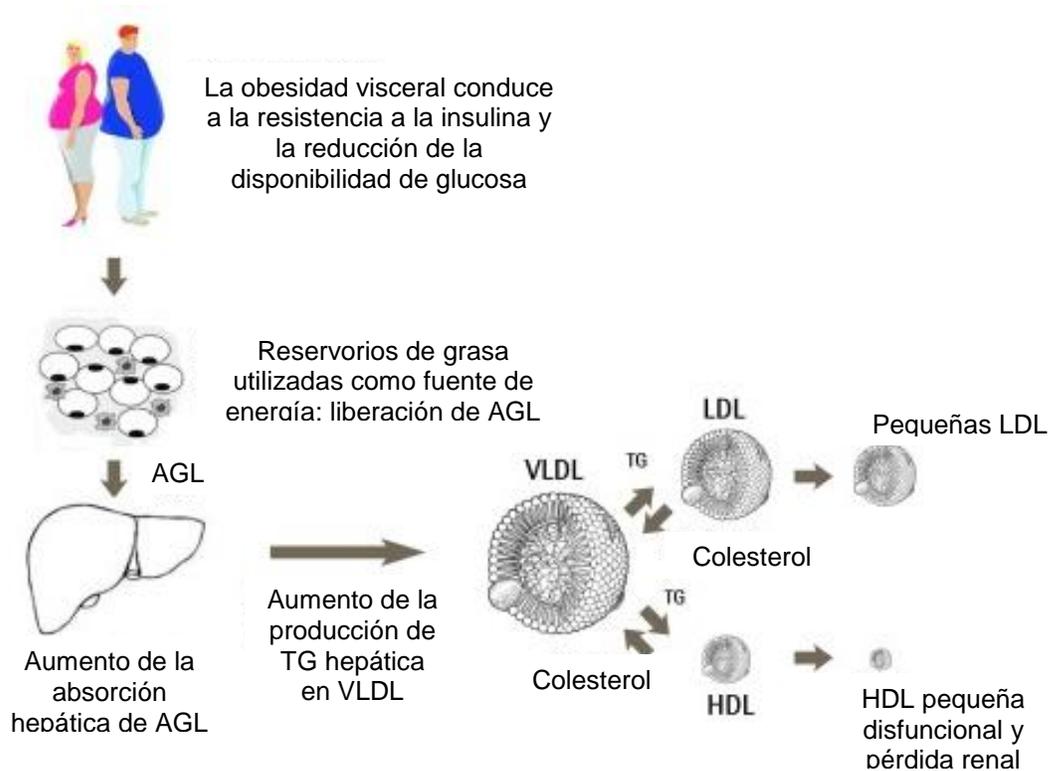
Las LDL son pequeñas y densas debido a su menor cantidad de colesterol, sin embargo, tienen la capacidad de penetrar con mayor facilidad el endotelio

vascular, por lo que se consideran altamente aterogénicas. Por otro lado, las HDL son ricas en TG y más densas, se hidrolizan de forma más rápida y sus niveles en sangre suelen disminuir. Funcionan como un acarreador del colesterol en exceso en los tejidos y el traslado al hígado para la eliminación en forma de bilis, además de constituir un factor protector en la aterosclerosis.

El perfil de lípidos anormal en la RI, es el resultado del aumento de VLDL y de una inadecuada eliminación de la misma y de sus derivados. El mecanismo en la producción de VLDL está regulado por la lipoproteína lipasa, enzima cuya actividad está influenciada por la insulina, alterada en la RI. La lipasa tiene afinidad por HDL acoplado a TG, evitando que la HDL permanezca en el torrente sanguíneo en comparación con las demás lipoproteínas, fenómeno también alterado en la RI.

El hígado de pacientes con RI tiene mayor cantidad de AGL, con una síntesis y almacenamiento de TG mayor, provocando un incremento de VLDL, que se agrava por factores como el estrés oxidativo y la disfunción endotelial (Deeb, 2003; Ginsberg, 2003).

Cabe recalcar que el exceso de TG, también puede causar daños en las células  $\beta$  y con ello, acelerar el proceso de muerte por apoptosis.



**Fig. 3.** Fisiopatología de dislipidemia aterogénica. Componentes importantes para el desarrollo de dislipidemia en presencia de obesidad abdominal y RI, debido a esto la energía debe obtenerse de las grasas, con la liberación de AGL provocando mayor producción de TG dentro de partículas VLDL las cuales intercambiarán los TG por colesterol con partículas de LDL, HDL. Fuente: Bosomworth et al., 2013.

### HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HA)

De acuerdo con la Sociedad Americana del Corazón (por sus siglas en inglés, AHS), se ha definido a la presión arterial (PA) como la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de los vasos sanguíneos. La PA alta quiere decir que la presión en las arterias es mayor de lo que debería, de manera constante, lo que se denomina hipertensión arterial (HA) o presión alta. Se ha indicado que la HA es un componente clave del SM y uno de los principales factores de riesgo asociados a enfermedades cardiovasculares. De origen multifactorial, se asocia frecuentemente con alteraciones como obesidad, dislipidemia y RI. Esta última, complica el comportamiento de la HA por la disfunción endotelial, los procesos inflamatorios y alteraciones en la respuesta vasodilatadora (Zeng, 2000).

Con frecuencia, la HA provoca un aumento en la reabsorción de sodio a nivel renal, con un aumento del gasto cardíaco, con fenómenos de vasoconstricción y aumento de la tensión arterial.

Diversos estudios indican que la RI activan varios mecanismos, entre ellos estimula al sistema nervioso simpático y al sistema renina-angiotensina (RAS), elevando la producción de angiotensinógeno, angiotensina II (AT II) y del receptor AT1, los cuales en conjunto, pudieran ser responsables del desencadenamiento de la HA

El RAS es el mecanismo fundamental en la regulación de la PA, sistema endocrino y paracrino, el cual tiene un papel fundamental en la patología de la HA, además en la homeostasis de líquidos y electrolitos (Simonyte, et al., 2017). La renina es secretada por las células del aparato yuxtaglomerular en el intersticio renal, esto como respuesta a la baja circulación de sangre, la baja perfusión renal o disminución de la concentración de cloruro de sodio. La renina cataliza la conversión de angiotensinógeno a angiotensina I (Ang I); y esta a su vez, es convertida a angiotensina II (Ang II) por la enzima convertidora de angiotensina. Ang II induce la síntesis de aldosterona por la zona glomerular de la corteza suprarrenal a través del receptor AT1, una vez que esta enzima es producida y secretada por las células epiteliales del tubo renal, células del músculo liso vascular o tejido adiposo, mediante la unión con el receptor MR induce la mayor parte de sus actividades biológicas. Después de unirse el complejo se dimeriza y trasloca al núcleo donde se induce la expresión de genes relacionados con la regulación de agua y sal como el canal epitelial 3 de sodio (EnaC), la ATPasa de sodio-potasio y la suero/glucocorticoides 1 quinasa regulada por (SGK1). El objetivo de este sistema es mantener la presión sanguínea dentro de los rangos normales, mediante el control de la homeostasis de agua y electrolitos (Barber Fox, y Barber Gutiérrez, 2003; Vecchiola, et al., 2016).

Además, tras la activación del sistema RAS, puede inhibir la acción normal de la insulina, a través de la vía PI3K. (Prasad, 2004; Zeng, 2000).

El conjunto de las diversas anomalías metabólicas pueden ser el detonante para la afectación en la presión arterial, que cada uno de estos factores por separado (Landsberg, 2001).

## ESTRÉS OXIDATIVO (EO)

Los procesos de óxido-reducción celulares son fundamentales para la misma, los radicales libres (RL) y las especies reactivas de oxígeno (ROS) son generados como consecuencia del metabolismo fisiológico normal (Sies, 2015). La principal fuente de producción de ROS lo constituye la cadena de transporte de electrones mitocondrial, pero también se encuentra en los peroxisomas y el sistema del citocromo P450, además de enzimas que pueden acelerar su producción. Los principales ROS producidos por el organismo son el radical superóxido ( $O_2^-$ ) radical hidroxilo ( $OH^-$ ) y el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ). El sistema antioxidante endógeno se encarga de la eliminación del exceso de ROS para mantener los mecanismos de óxido-reducción en condiciones fisiológicas normales; en este sistema destacan las enzimas la superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa (GPx).

La SOD convierte el superóxido en peróxido de hidrógeno:  $2O_2^- (O_2\cdot + O_2\cdot) + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$ . La actividad de SOD es la primera línea de defensa antioxidante contra los ROS extracelulares en el endotelio. Se han identificado por lo menos tres isoformas diferentes de SOD: la SOD mitocondrial que contiene manganeso (MnSOD, SOD-2) la SOD citosólica que contiene cobre/zinc (CuZnSOD, SOD-1 y la SOD extracelular (ecSOD, SOD3), las cuales contienen metales como cobre, zinc o manganeso es su sitio activo. Las dos primeras se localizan en el citoplasma y extracelularmente, de forma respectiva y la tercera se localiza en la mitocondria. Una de las funciones de esta enzima en suero es reducir la oxidación de las lipoproteínas séricas. Mediante el secuestro de los radicales libres endógenos (Isogawa, Yamakado, Yano y Shiba, 2009).

Por otra parte, la CAT es una enzima peroxidasa tetramérica, se encuentran principalmente en los eritrocitos, el hígado y ocasionalmente en riñón. En tejidos como el hígado se encuentran predominantemente en los peroxisomas, éstas tienen la capacidad de reducir el peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno molecular ( $H_2O_2 \rightarrow H_2O + O_2$ ). También forma parte de la primera línea de defensa contra el  $H_2O_2$ . Y su principal función es facilitar la reducción de hidroperóxidos orgánicos (Roberts y Sindhu, 2009)

Lo mismo sucede con la GPx, la cual es una enzima tetramérica que contiene selenio, su actividad principalmente es baja en tejidos como el cerebro e hígado (Baez-Duarte, 2016; Martínez, 2003). Tiene un papel crítico además de la reducción de peróxidos también participa en la reducción de peróxidos lipídicos y otros hidroperóxidos orgánicos. Con la disminución de la actividad de GPx, da como resultado a daño tisular, debido al exceso de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y trae consigo la activación de diversas vías inflamatorias. Existen 4 subtipos de esta enzima (GPx1,2,3,4), las cuales tienen la misma función pero cada una de ellas lo hacen en diferentes tejidos, además de ser específicas para un diferente sustrato. La GPx1, se localiza en el citosol y se encuentra en la mayoría de las células, al igual que dentro de los glóbulos rojos. GPx2, también se encuentra en el citosol, pero esta solo se limita a las células del tracto intestinal. GPx3, está circulando en el plasma humano en forma de glucoproteína y GPx4 se localiza en las mitocondrias y tiene la función de interactuar con lípidos, como el colesterol y lipoproteínas dañadas por los radicales libres (Espinoza, et al., 2008).

Estudios han indicado que principalmente estas tres enzimas antioxidantes son cuantificadas en sangre como posibles marcadores de distintas patologías, especialmente hiperlipidemia y arterioesclerosis, DM2, cáncer, Alzheimer, entre otras (Guemouri, et al., 1991).

El estado de EO se define como el desequilibrio entre los diversos agentes antioxidantes y los pro-oxidantes (ROS), favoreciendo a estos últimos. Cuando este desequilibrio no puede ser normalizado por parte del sistema antioxidante endógeno, se desencadenan una serie de procesos que involucran alteraciones en proteínas, lípidos, ADN y otras macromoléculas. Esto promueve la aparición de modificaciones oxidativas tales como la peroxidación lipídica, los productos de este mecanismo pueden ser tóxicos para la célula, las proteínas y los ácidos nucleicos están sujetos a peroxidación y nitrosilación, aunque estos no pueden ser del todo tóxicos, la acumulación de proteínas inactivas pueden ser demasiado para la célula, causando irreparable en las células, todo esto conduciendo a su deterioro, tanto a nivel estructural como de señalización y finalmente conduciendo al deterioro y muerte celular (Tangvarasittichai, 2015). En la **Tabla 5**, se describen

algunos de los marcadores del estado de EO en sangre (Mahjoub y Masrour-Roudsari, 2012).

**Tabla 5.** Marcadores de estrés oxidativo en sangre.

<b>Marcadores de EO en sangre</b>
<b>Daño DNA/RNA</b> 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHG) 8-hidroxideoxiguanosina (8-OHdG)
<b>Peroxidación lipídica</b> 8-Iso-prostaglandin F2 alfa (8-isoprostano) Malondialdehído (MDA) Sustancias reactivas de ácido tiobarbitúrico (TBARS)
<b>Oxidación/Nitración de proteínas</b> 3-Nitotirosina Productos finales de glicación avanzada
<b>Especies reactivas de oxígeno</b> ROS/RNS ( $O_2^-$ , $HO^\cdot$ , $HOO^\cdot$ ) $H_2O_2$ (peróxido de hidrógeno) NO (óxido nítrico)
<b>Antioxidantes</b> Catalasa (CAT) Glutación peroxidasa (GPx) Superóxido dismutasa (SOD) Glutación Capacidad antioxidante de radicales oxidados Capacidad antioxidante total

Fuente: Robberecht y Hermans, 2016.

En condiciones normales, el metabolismo de la glucosa a través de la glucólisis y del ciclo de Krebs, generan moléculas donadoras de electrones: NADPH (dinucleótido de nicotinamida adenina) producido por la oxidasa de la angiotensina II y FADH (dinucleótido de flavina adenina). Estos compuestos son útiles para la generación de energía. El aumento de la glucosa provoca su incremento y trae consigo el aumento de  $O_2^-$  el cual es producido por la estimulación del receptor tipo I de la angiotensina II (Tangvarasittichai, 2015).

Los niveles elevados de  $H_2O_2$ , propician que la señalización de la insulina realice sus acciones metabólicas normales: inducir mayor captación de glucosa, estimular la traslocación de GLUT4 y la síntesis de lípidos por parte de los adipocitos. Cuando existe un incremento de EO, se activa la vía MAP-cinasa, que

desencadena un aumento de la fosforilación de los residuos de serina/treonina del receptor de insulina, siendo liberados al espacio intercelular para su degradación. Esto trae como consecuencia que el receptor no pueda ser fosforilado de manera adecuada y por lo tanto la vía de señalización se vea comprometida (Bonomini, Rodella y Rezzani, 2015).

Con el exceso de AGL su oxidación se ve incrementada junto con la activación de NADPH oxidasa, la cual funciona como un inductor en la producción de ROS en los adipocitos, provocando un aumento de los niveles de EO. El aumento de NADPH oxidasa en la obesidad y el SM, juegan un papel importante en el desencadenamiento de DM2. Además, la sobreproducción de ROS en las células endoteliales vasculares genera daño y trae consigo la neutralización NO y con ello, el desarrollo de HA (Bonfont-Rousselot, 2002; Tangvarasittichai, 2015).

En la DM2, el aumento de la producción de ROS provoca la activación de diversas vías, tales como: vía de hexosamina y la formación de glicosilación avanzada de productos finales (Tangvarasittichai, 2015).

Esto propicia la sobreproducción de NADPH a través de la cadena de transporte de electrones, generando un gradiente de protones en las mitocondrias, lo que producirá mayor cantidad de  $O_2^-$  (Bonfont-Rousselot, 2002).

En pacientes con DM2, la vía de los polioles es responsable de metabolizar cerca del 35% de la glucosa. La generación de ROS involucra a la aldosa reductasa, la cual metaboliza la glucosa a sorbitol. En condiciones normales, las concentraciones de este último son pequeñas, sin embargo, cuando esta concentración se aumenta, la disponibilidad de NADPH disminuye, reflejándose en la reducción de glutatión y el aumento de la actividad de NOS sintasa, provocando un incremento del EO. También participa la enzima sorbitol deshidrogenasa, la cual metaboliza el sorbitol a fructosa (Bonfont-Rousselot, 2002).

La glicación avanzada de los productos finales se refiere a una modificación postraducciona permanente mediante la unión de azúcares reductores a los grupos amino de las proteínas. La unión de éstos a un receptor de superficie específico puede activar la señalización redox intracelular (Nowotny, et al., 2015).

Es de destacar el papel que juega el EO en todas las patologías antes mencionadas, considerándose como una de las principales alteraciones en el desarrollo y progresión de estos padecimientos, con un aumento dramático en la producción de ROS. La estrecha relación fisiopatológica entre la RI y el EO se ha asociado a la etiología de la neurodegeneración.

Por tanto, cuando se tienen una desregulación de los procesos metabólicos, moleculares y celulares clave, aumenta de manera significativa la generación de ROS. Este daño así generado forma parte fundamental en la evolución del SM, la DM2, polineuropatía diabética y diversos trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Parkinson (EP) y Alzheimer (EA) (Ha et al., 2000; Moreira et al., 2008; Whaley-Connell et al., 2010).

### INFLAMACIÓN

La inflamación es una respuesta de defensa por parte del organismo contra los daños causados por diversos agentes. Este proceso integra el metabolismo y la inmunidad, en condiciones normales pueden ser benéficos mientras que en padecimientos crónicos puede ser perjudicial. La respuesta inflamatoria normal ajusta el control metabólico y la producción de energía para favorecer los mecanismos catabólicos, disminuyendo las vías anabólicas, como la señalización de la insulina. En pacientes con sobrepeso/obesidad, se altera la relación del metabolismo con el sistema inmune, provocando modificaciones inflamatorias y promoviendo el desarrollo de enfermedades inflamatorias relacionadas con la obesidad, DM2, enfermedad del hígado graso, inflamación de las vías respiratorias y aterosclerosis (Zulet et al., 2007).

El tejido adiposo presenta cambios en su estructura, con aumento en la síntesis de lípidos, proteínas, alteraciones de nutrientes y cambios en el flujo de energía (Ozcan et al., 2004). El exceso de captación de glucosa por los adipocitos y células endoteliales, trae como consecuencia un exceso de la generación de ROS en las mitocondrias, causando daños y activando vías inflamatorias importantes; generando lesiones en el tejido y atrayendo células inflamatorias, principalmente

macrófagos, los cuales son responsables de la generación de citocinas pro-inflamatorias (Lin et al., 2005).

Los macrófagos están clasificados en dos tipos: pro-inflamatorios (M1), responsables de la secreción de citocinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  y los anti-inflamatorios (M2), productores de IL-10. Las señales emitidas por los M1 afectan la señalización de la insulina y la adipogénesis, mientras que los M2 funcionan como protectores de la RI inducida por la obesidad (Esser, et al., 2014). Las citocinas son moléculas que regulan la comunicación intercelular en el sistema inmune periférico, actúan como mediadores en órganos o tejidos y tienen la capacidad de actuar de forma autocrina, paracrina y endocrina. Son liberadas por los macrófagos y tienen función de inmuno-modulación ya sea mediante la activación de otras células o inhibiendo su función. Durante el proceso de inflamación periférica, se liberan diversas citocinas por los macrófagos que previamente han sido activados, esto con el fin de encontrar el equilibrio mediante la inmuno-modulación, es decir, ya sea activando otras células inflamatorias o inhibiéndolas. Alguna falla en este equilibrio propicia el desencadenamiento de diversos trastornos inflamatorios (Reale, Greig y Kamal, 2009).

Las principales citocinas son aquellas secretadas por los macrófagos M1, los cuales impiden la señalización de la insulina. A continuación se describen los más relevantes:

- Factor de necrosis tumoral (TNF-  $\alpha$ )

El TNF-  $\alpha$  es uno de los principales mediadores de la respuesta inflamatoria, está relacionado con la RI, obesidad y DM2. Es producido por los monocitos, linfocitos, el tejido adiposo y el muscular. Tiene una producción irregular en la patogénesis de SM asociada a la obesidad (Wellen, y Hotamisligil, 2005). Provoca un aumento de AGL en los adipocitos, reduciendo la síntesis de adiponectina (citocina anti-inflamatoria), la cual presenta actividad sensibilizante a la insulina e interfiere en la fosforilación de su receptor, promoviendo una señalización aberrante, favoreciendo la RI (Emanuela et al., 2012).

TNF- $\alpha$  activa el factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), un factor de transcripción que tiene como función primordial la producción de distintos mediadores inflamatorios

incluyendo al mismo TNF- $\alpha$  y a IL-6, provocando un estado inflamatorio (Fernández-Sánchez, et al., 2011).

- Interleucina 6 (IL-6)

La IL-6 es producida por macrófagos M1, adipocitos, células del sistema inmune, fibroblastos, células endoteliales y músculo esquelético. Tiene efectos diversos, participa en la defensa contra la inflamación y el daño tisular, produciendo efectos inflamatorios, al inducir la transcripción de factores en diversas vías inflamatorias. Tienen un papel fundamental en la regulación y homeostasis de la energía corporal y la respuesta inflamatoria. Ha sido relacionada con la obesidad, las medidas de adiposidad, IMC y la RI (Zulet, et al., 2007). Y cierta evidencia revela que la activación de esta citocina causa la señalización deficiente de la insulina en el hígado y los adipocitos al inducir la degradación del sustrato receptor de insulina (Vykoukal y Davies, 2011).

Además, antagoniza la secreción de adiponectina y suprime la actividad de la lipoproteína lipasa. El receptor de esta interleucina también se encuentra en el cerebro (hipotálamo) donde participa en el control del apetito y la ingesta de alimentos (Emanuela, et al., 2012).

- Interleucina 1 beta (IL-1  $\beta$ )

La IL-1 $\beta$  es producida por monocitos, macrófagos, células musculares, endoteliales y plaquetas activadas. Es responsable del incremento de la expresión de moléculas de adhesión endotelial que facilitan la agregación celular inflamatoria en el endotelio activado. Junto con TNF- $\alpha$  estimula la producción de IL-6, compartiendo muchos efectos similares. La IL-1 $\beta$  es ha sido vinculada con la DM2, la RI, la inducción de apoptosis y la disfunción de células  $\beta$  (Francisco, Hernández, y Simó, 2006; Moreira et al., 2015).

En general, los padecimientos metabólicos han sido asociados con el aumento de marcadores inflamatorios y de EO, los cuales son característicos en el desarrollo del SM.

Además, existe evidencia que los niveles circulantes de moléculas inflamatorias están asociados a padecimientos neurodegenerativos, donde podrían ser eventos secundarios al proceso neurodegenerativo y a su vez, promover la muerte celular.

Las respuestas neuroinflamatorias en el cerebro involucran distintas células y la activación de diversas moléculas los cuales son responsables de este mecanismo. La microglía, la cual es parte fundamental en la respuesta inflamatoria en los distintos desórdenes neurodegenerativos, con la presencia de alguno de estos se activa, induciendo cambios morfológicos importantes en estas células en relación a su estado basal. Estas células generalmente están formadas por ramificaciones las cuales tienen el poder de responder a cambios pequeños en condiciones fisiológicas y un cuerpo pequeño, sin embargo, cuando estas células son activadas cambian su forma, son incapaces de fagocitar materiales extraños y además secretan pocas o ninguna inmuno-molécula (Reale, Greig y Kamal, 2009). Cuando la microglía es activada por un proceso neurodegenerativo crónico, el perfil de las citocinas en el cerebro puede cambiar de un ambiente anti-inflamatorio a uno pro-inflamatorio por un proceso inflamatorio sistémico, produciendo cambios y trayendo consigo el aumento discriminado de mediadores inflamatorios en el cerebro. Estas moléculas inflamatorias pasan de la sangre al cerebro a través de los macrófagos presentes en el cerebro. Por tanto, algunas de las hipótesis que se han postulado es que debido a estas interacciones pueden contribuir a desencadenamiento y a la progresión de una enfermedad neurodegenerativo (Guerreiro, et al., 2007).

#### **1.1.4 ASOCIACIÓN FISIOPATOLÓGICA ENTRE EL SM Y LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS**

Evidencia científica reciente ha mostrado un posible vínculo entre los trastornos neurodegenerativos y las alteraciones presentes en el SM. Hoyer fue uno de los pioneros al resaltar la semejanza entre las alteraciones del metabolismo de la glucosa y la RI, como procesos implicados en la neurodegeneración y la demencia. Varias hipótesis han surgido respecto a este vínculo, a este proceso fisiopatológico común ha sido denominado como "Diabetes tipo 3", con el fin de resaltar las alteraciones patológicas semejantes entre el SM y los trastornos neurodegenerativos (Hoyer y Nitsch, 1989; Panza et al., 2010; Steen et al., 2005).

Las enfermedades neurodegenerativas involucran una serie de condiciones hereditarias y/o esporádicas, caracterizadas principalmente por la afectación de las neuronas en el cerebro, resultando en la pérdida de su estructura y función, concluyendo con la muerte de las mismas (Migliore y Coppedè, 2009). Incluyen padecimientos de etiología desconocida, inicio insidioso y todas se caracterizan por ser progresivas. Son cada vez más frecuentes, de acuerdo con la OMS se ha descrito que los trastornos neurológicos afectan a cerca de unos mil millones de personas y están ligadas primordialmente al envejecimiento. Su clasificación depende de las características clínicas, agrupándose en diferentes grupos: si presentan un síndrome demencial (EA, enfermedad de Alzheimer); con trastornos del movimiento y la postura (EP, enfermedad de Parkinson); debilidad y atrofia muscular (esclerosis lateral amiotrófica, ELA).

Dentro de las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes destacan la EA, EP y los ACV, las cuales afectan la calidad y esperanza de vida. La EA y la EP, son enfermedades predominantemente esporádicas, mientras que un pequeño grupo posee un componente genético. En general, las influencias medioambientales como la exposición a tóxicos, la falta de ejercicio y los malos hábitos alimenticios constituyen factores comunes que contribuyen al desarrollo de ambas las patologías (Cannon y Greenamyre, 2011).

La EA es un trastorno cerebral irreversible y progresivo, caracterizado por la pérdida progresiva de las capacidades cognitivas, como la memoria, el aprendizaje y culminando con la muerte prematura del individuo. Se distingue por la acumulación de agregados extracelulares del péptido beta-amiloide ( $\beta$ A) y de la proteína Tau hiperfosforilada que forman placas seniles y ovillos neurofibrilares (NFT) intracelulares respectivamente; los cuales son responsables de los daños sinápticos, neuronales y de déficit de memoria (Garcez et al., 2015).

Por otra parte, la EP se caracteriza por la presencia de bradicinesia, temblor en reposo, inestabilidad postural y rigidez muscular. Sin embargo, existen diversos síntomas secundarios como dificultad para tragar, respirar y hablar, alteraciones del sueño, problemas autonómicos, depresión y demencia. La característica histopatológica es la pérdida progresiva de las neuronas dopaminérgicas de la

sustancia *nigra* mesencefálica cuyas proyecciones llegan al cuerpo estriado. Respecto a la etiología de la EP, esta puede ser esporádica o familiar, ambas asociadas al desarrollo de cuerpos de inclusión eosinofílicos llamados cuerpos de Lewy en el soma de las neuronas (Braak et al., 2003).

Lo destacable es que, a pesar de que las manifestaciones clínicas presentes en las patologías de EA y EP son diferentes, existen procesos patológicos similares: agregados proteicos anormales, alteración de los procesos de degradación, activación glial, neuroinflamación, disfunción mitocondrial y estrés oxidativo.

La evidencia actual muestra que el EO, la disfunción mitocondrial y la inflamación, no sólo forman parte fundamental del SM sino que también son parte importante en los trastornos neurodegenerativos asociados al envejecimiento.

### ROL DEL ESTRÉS OXIDATIVO EN LOS PROCESOS NEURODEGENERATIVOS

El cerebro es un órgano que consume gran cantidad de oxígeno, a diferencia de otros tejidos, necesitando mayor cantidad de energía para mantener el equilibrio interno de las neuronas y abrir o cerrar canales para el transporte de iones necesarios para generar los potenciales de acción (Kim et al., 2015)

Para el buen funcionamiento y mantenimiento normal del cerebro, se requiere por parte de las mitocondrias, la generación de notables cantidades de energía (ATP). Sin embargo, si existe disfunción mitocondrial los electrones no emparejados abandonan el sistema de transporte de electrones (STE), los cuales reaccionan con el oxígeno molecular, produciendo  $H_2O_2$ , trayendo consigo la disminución de energía, disfunción mitocondrial y con ello, el aumento de ROS. El  $H_2O_2$ , tiene la capacidad de interactuar con los lípidos, el ADN y las proteínas, asociándose con los fenómenos presentes en el envejecimiento y las enfermedades neurodegenerativas (Starkov, 2008).

La disfunción mitocondrial es también el responsable de las alteraciones en las concentraciones de  $Ca^{2+}$ , la apoptosis y la senescencia celular. Es predominante en padecimientos como EA, EP y DM2, donde la reducción de la actividad mitocondrial junto con el aumento de ROS y la disminución de energía,

constituyen de los primeros eventos en el proceso de neurodegeneración (Jha, et al., 2016).

Se ha descrito que la acumulación de  $\beta$ A reduce la actividad de la citocromo oxidasa, aumentando la producción de ROS, afectando la función mitocondrial y potenciando aún más el estrés neuronal. Esto podría empeorar el aumento de subproductos a partir de la peroxidación lipídica, la oxidación de proteínas y daños en el ADN (Manoharan et al., 2016).

Las alteraciones en el equilibrio de la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  junto al glutamato inducido por el exceso de liberación del mismo, promueven la disfunción mitocondrial y por lo tanto, la muerte neuronal. La evidencia sugiere que las neuronas en la EA, presentan un menor porcentaje de mitocondrias, mientras que las neuronas normales presentan daños en estos organelos, muy probablemente por los cambios asociados a la dinámica mitocondrial causada por la progresión de la enfermedad (Jha et al., 2016). Para finalizar, algunos de marcadores de EO identificados en la EA en etapas tempranas, están relacionados con alteraciones en la peroxidación lipídica, oxidación proteica así como presencia de la oxidación de proteínas, las actividades enzimáticas de GPx, CAT, y SOD, así como de glutatión (Puertas et al., 2012).

En la EP, el aumento de ROS da lugar a la reducción de la actividad del complejo I del STE en las neuronas dopaminérgicas, lo que trae consigo la disminución del aporte de energía, la pérdida potencial de la actividad mitocondrial, alteraciones en las concentraciones de calcio, la generación excesiva de ROS y a su vez, apoptosis. Mutaciones genéticas en diversas proteínas, así como del ADN mitocondrial están implicadas en la disfunción mitocondrial y el aumento del EO en la EP. Además, el incremento de hierro en el sistema nervioso central puede tener efectos nocivos para la supervivencia de las neuronas dopaminérgicas. Varios neurotransmisores sufren de auto-oxidación como en el caso del metabolismo de la dopamina, el cual podría ser el responsable de la acumulación de ROS, principalmente OH. **Tabla 6.** (Subramaniam y Chesselet, 2013).

Por último, en PD, SOD ha sido considerada como la primera línea de defensa contra los ROS. A nivel post-mortem se ha encontrado que tanto SOD, como las

actividades de GPx y CAT presentan una reducción en sus niveles, aunque en menor grado (Choi, et al., . 2005; Romuk, et al., 2017).

**Tabla 6.** Factores que contribuyen al estrés oxidativo en la EP.

<b>Factores que pueden estimular la producción de ROS</b>
Metabolismo de la dopamina Auto-oxidación (no enzimática) Desaminación oxidativa (enzimática por la MAO) Neuromelanina Alto contenido de hierro
<b>Factores que pueden aumentar el estrés oxidativo</b>
Disminución de la actividad de enzimas antioxidantes Bajos niveles de glutatión peroxidasa Bajos niveles de catalasa Disminución de otras moléculas antioxidantes Poco glutatión reducido Bajos niveles de ubiquinona

Fuente: Pérez y Arancibia, 2007.

El alto contenido de lípidos, el mayor nivel de oxígeno y la disminución de los antioxidantes, hacen que el cerebro sea más susceptible al EO. La deficiencia o las alteraciones presentes en enzimas implicadas en procesos metabólicos importantes como la glucólisis y el ciclo de Krebs, dan como resultado que el metabolismo de la glucosa en el cerebro se vea afectado y con ella, haya una menor cantidad de energía disponible. Esto contribuye a la interrupción de las funciones normales de las neuronas, la pérdida de la sinapsis y la aparición de procesos neurodegenerativos como EA y EP (Wang, et al., 2014).

### RI EN NEURODEGENERACIÓN

Aunque el control de la homeostasis de glucosa periférica es una de las principales funciones de la insulina, su acción sobre el cerebro constituye una nueva ruta de investigación. Éste es considerado un órgano sensible a la insulina, siendo vital en su metabolismo, ya que consume casi el 25% de la misma. Se han

identificado receptores a insulina en distintas zonas del cerebro, en áreas que participan en los procesos de memoria y el aprendizaje, siendo fundamental en el proceso de plasticidad sináptica, el desarrollo neuronal, la gluco-regulación, el comportamiento alimenticio, el peso corporal, la supervivencia, el crecimiento neuronal, la expresión génica, la síntesis de proteínas, la producción de mielina y el mantenimiento de los oligodendrocitos (Bitra et al., 2015; Blázquez, et al., 2014). Por lo tanto, cuando se presentan alteraciones del suministro, transporte o utilización de la glucosa en las neuronas (específicamente las del hipocampo), da como resultado daño neuronal y déficit funcional. Esto provoca que las neuronas sean muy vulnerables a las neuronas al estrés metabólico, acelerando la disfunción neuronal, asociándose a una disminución de la capacidad cognitiva, incluyendo la atención, el funcionamiento ejecutivo, el aprendizaje y la memoria, participando en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas (Abbott et al., 1999; Stolk et al., 1997; Zhao et al., 2010).

Se ha descrito que la acumulación de la proteína  $\beta$ A puede alterar la autofosforilación del receptor de insulina, reducir sus niveles y el funcionamiento del mismo, lo que conlleva a la pérdida de la sinapsis. El vínculo entre la RI y la EP, es debido a que la insulina muestra un papel importante en la regulación de la dopamina en el cerebro, y cuando existe RI este sistema presenta funciones anormales, inhibiendo la secreción de la dopamina (Akter, et al., 2011; Aviles-Olmos, et al., 2012).

La producción de ROS, también ha sido vinculada a la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la EP. Con una relación directa con la reducción de la función mitocondrial, dando lugar a problemas del metabolismo energético y muerte neuronal (Pradhan et al., 2001; Stranahan et al., 2008). Junto con la RI central, se hace incapaz mantener un entorno neuronal óptimo, especialmente en la demanda metabólica. Estos factores junto con los asociados al SM, como la inflamación y el aumento del EO, dañan de manera progresiva la integridad del cerebro.

## INFLAMACIÓN EN NEURODEGENERACIÓN

Aunque las diferencias entre las características clínicas y patológicas son marcadas entre EA y EP, existe una amplia cantidad de evidencia que indica que ambas presentan reacciones inflamatorias crónicas similares. Estas respuestas neuroinflamatorias involucran diversas células del sistema inmune (macrófagos, mastocitos, linfocitos T y B, células dendríticas), células residentes del sistema nervioso central (microglía, astrocitos y neuronas), componentes de neuronas (complemento, moléculas de adhesión, quimiocinas, citocinas) y sustancias citotóxicas (oxígeno reactivo y especies reactivas de nitrógeno) (Reale et al., 2009).

Aún no está del todo claro cómo es que se da el inicio de la respuesta inflamatoria, sin embargo, una de las hipótesis propuestas es que ésta comienza en el mismo sistema nervioso central (SNC), donde se forman diversas moléculas inflamatorias las cuales son eliminadas rápidamente en el torrente sanguíneo. Otra de ellas ha indicado que el desarrollo de esta respuesta se da en la periferia y luego se expande, generando daños cerebrales y concluyendo con la neurodegeneración (Fishel, et al., 2005; Misiak, Leszek y Kiejna, 2012).

La neuroinflamación se ha considerado como un proceso ambivalente ya que presenta funciones de protección así como neurotóxicas, dependiendo de cómo la microglía interpreta la señal. La microglía se compone de un conjunto de células inmunocompetentes las cuales están involucradas en el desarrollo de macrófagos fetales. Forman parte del 20% de las células gliales en el cerebro y son los primeros elementos que actúan ante un daño cerebral. La actividad de la microglía se activa cuando existen cambios morfológicos específicos en comparación con el estado de reposo (Mellendijk et al., 2015).

La activación de la microglía ha sido documentada en enfermedades neurodegenerativas crónicas como EP y EA, además de su asociación con la producción de moléculas pro-inflamatorias y factores neurotóxicos, dentro de los que destacan TNF- $\alpha$ , IL-6, NO y O<sub>2</sub><sup>-</sup>. Actualmente, se sabe que la progresión de estas enfermedades es modulada por los eventos pro-inflamatorios sistémicos, mediante la producción de citocinas en el cerebro, teniendo su inicio

probablemente en la periferia. Es decir, la producción de moléculas inflamatorias en la periferia podrían inducir la producción de citocinas en el sistema nervioso que se comunican con el cerebro mediante la activación de macrófagos, los cuales son indispensables para la transducción de señales de la periferia al cerebro (Mellendijk et al., 2015).

Una de las explicaciones posibles en este aspecto es la producción alterada y la secreción de adipocinas periféricas, principalmente a consecuencia del exceso de tejido adiposo. Adipocinas circulantes como TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , tienen la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica (BH) e interactuar directamente con el cerebro. Se ha mostrado la presencia de niveles elevados de IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  en cerebro y líquido cefalorraquídeo (LC), así como en los ganglios basales de los pacientes con EP. Además, también se ha señalado que las adipocinas tienen la capacidad de promover la acumulación de  $\beta$ A, amplificando los mecanismos asociados en la EA (Mellendijk et al., 2015).

La IL-1 $\beta$  es un mediador fundamental en la neurodegeneración, es expresada en la respuesta rápida a las lesiones ocasionadas en las neuronas. En la EA, esta citocina se asocia con la acumulación de la proteína  $\beta$ A y la formación de los ovillos. La citocina proinflamatoria TNF- $\alpha$ , trabaja con frecuencia junto a la IL-1 $\beta$  en la respuesta inflamatoria. La IL-6 junto con IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  se consideran como mediadores importantes de la respuesta inflamatoria en la EA.

En pacientes con EP se han detectado niveles elevados tanto de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 como de IL-4, IL-2, en el parénquima cerebral o LC de estos pacientes. Además, se han reportado niveles elevados de IL-1 $\beta$  y IL-6, así como del factor de crecimiento epidérmico (EGF) en las neuronas dopaminérgicas del cuerpo estriado en EP.

## **2. JUSTIFICACIÓN**

El SM constituye un problema de salud pública, alcanzando una magnitud de pandemia, de la cual, México no está exento. De acuerdo con la ENSANUT 2012, la prevalencia del SM en adultos se ha incrementado a un 45%. Estimándose que

para el año 2030, existirán 16.6 millones de pacientes con SM (Gutiérrez et al., 2012).

Con base al reporte previo de la última ENSANUT del año 2016, no se ha indicado en el reporte en sí, la presencia de SM, si no, que da indicativo de la prevalencia de los factores de mayor importancia dentro del mismo. Información relevante para estimar el comportamiento de la población de acuerdo a la presencia de dichos factores. Además, de la relación existente con diversas enfermedades crónicas, representantes de las primeras causas de muerte en nuestro país. Por un lado, la prevalencia de la DM2 en el 2016 fue del 9.4% y se estima que para 2025, será del 12.3% (Hernández, 2016; Gutiérrez et al., 2012). Por esta razón, tanto el SM como los factores asociados, son considerados como un tema de índole actual y debate en la comunidad médica, ya que representan la mayor causa de mortalidad a nivel mundial, y cuya incidencia va en aumento. Esto propicia una situación preocupante debido al enorme impacto que representa para la sociedad, tanto en las tasas de morbi-mortalidad, como su gran relevancia en los presupuestos destinados a salud, y por ende demandando mayores inversiones financieras.

La obesidad es otro de los factores importantes que engloba el SM, de acuerdo con ENSANUT 2016, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad pasó de 71.2% en el 2012 a 72.5% en el 2016. Los datos de obesidad abdominal fueron de 76.6% siendo mayoritariamente en mujeres y en los grupos de edad de 40 a 79 años comparado con los de 20-29 años. México, está inmerso en un proceso de aumento inusitado en la prevalencia de sobrepeso/obesidad y se encuentra entre los países de más rápido crecimiento, donde 7 de cada 10 adultos presentan sobrepeso y de estos, la mitad presentan obesidad. Además, en los últimos años se ha demostrado que el SM se encuentra asociado con otras comorbilidades, como las enfermedades neurodegenerativas (Boyer, et al., 2013; Jha, et al., 2017). Padecimientos como la EA, la EP y la depresión, muestran bases fisiopatológicas comunes con el SM (Jha, et al., 2017; Laudisio, et al., 2017)

Por este motivo, el incremento en la prevalencia del SM podría atraer el aumento considerable de padecimientos neurodegenerativos. Las alteraciones celulares y bioquímicas observadas en el SM como la alteración de la función endotelial,

anormalidades en el metabolismo de ácidos grasos y las alteraciones de mediadores lipídicos, junto con señalización anormal de insulina representan anomalías frecuentes en padecimientos neurodegenerativos. Dichos procesos fisiopatológicos hacen prever un aumento paralelo en el número de nuevos casos en enfermedades neurodegenerativas. Por lo tanto, la identificación de estos factores de riesgo podría también servir como marcadores de riesgo para los padecimientos neurodegenerativos y concientizar el desarrollo y aplicación de medidas preventivas dirigidas a la población en riesgo.

### **3. HIPÓTESIS**

Los pacientes con SM mostrarán perfiles de citocinas pro-inflamatorias y del sistema antioxidante endógeno distintos a los de los pacientes sin SM.

### **4. OBJETIVOS**

#### **4.1 OBJETIVO GENERAL:**

Evaluar el nivel sérico de citocinas pro-inflamatorias y enzimas antioxidantes endógenas en pacientes con diagnóstico de SM del estado de Querétaro, a fin de identificar la existencia de factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson y/o enfermedad de Alzheimer.

#### **4.2 OBJETIVOS PARTICULARES:**

1. Caracterizar el perfil de citoquinas pro-inflamatorias en sujetos con SM (IL-6, IL-1 $\beta$ , y TNF-  $\alpha$ ).
2. Determinación de enzimas antioxidantes endógenas en pacientes con SM.

## **5. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **POBLACIÓN DE ESTUDIO**

El estudio fue de tipo estudio transversal y descriptivo, la población de estudio estuvo conformada por pacientes adultos con SM, los cuales fueron diagnosticados de acuerdo a los criterios NCEP- ATP III. El diagnóstico de SM, se realizó por parte del personal médico de la Clínica del Sistema Nervioso, seleccionados por cuota, de la Clínica de Medicina Familiar No. 13 del Instituto Mexicano del Seguro Social, del estado de Querétaro, México. Todos los sujetos de estudio ( $n=72$ ) fueron invitados a participar en dicho estudio, mediante un plan de difusión impresa en diferentes instituciones incluyendo la clínica 13.

Se obtuvieron datos completos de 72 adultos de un total de 77, con edades de 18 a 82 años, de éstos, 30 presentaron SM y 42 fueron considerados como controles. Los cuales aceptaron su participación en el estudio, mediante una previa explicación del mismo y firmando voluntariamente la hoja de consentimiento informado.

### **ASPECTOS ÉTICOS**

El presente trabajo fue aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro, numero de registro 01-02-03/2017. Se consideró las normas éticas internacionales de investigación en humanos en base a la declaración de Helsinki de la Organización Médica Mundial y la ley general de salud de México. Los participantes lo hicieron de forma voluntaria y después firmar el consentimiento informado.

### **HISTORIAL CLÍNICO**

Se aplicó un cuestionario para obtención de datos clínicos en el que se preguntó de manera confidencial a cada uno de los sujetos del estudio; antecedentes personales, heredofamiliares, de forma de interrogatorio directo y explicando de manera sencilla las preguntas. Esto se realizó posteriormente de la aceptación de su participación del estudio y la firma del consentimiento informado.

## MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

Los parámetros que se obtuvieron fueron: medición de circunferencia de la cintura (cm), talla (cm), peso (kg) e IMC ( $\text{kg}/\text{cm}^2$ ). Todas las mediciones antropométricas fueron tomadas por personal capacitado y utilizando técnicas estandarizadas y equipos calibrados de la Clínica del Sistema Nervioso. El procedimiento que se siguió para la obtención de circunferencia de cintura fue el siguiente: el paciente debió estar relajado, tomando una postura erguido, de perfil, con los brazos descansando sobre los muslos y con abdomen descubierto en la posición indicada. Se palpó el borde costal inferior y el borde superior de la cresta ilíaca en ambos lados, se colocó la cinta métrica 66FIT™ sin apretarla pero observando que tenga un adecuado contacto con la piel, alrededor de la cintura y tomando la lectura luego de una respiración normal y anotándolo en la hoja del historial clínico correspondiente. Los valores que se tomaron de referencia según el ATP-III  $\geq 102$  cm en hombres y  $\geq 88$  cm en mujeres, considerándose positivo para obesidad abdominal.

Para la determinación de la talla el paciente fue colocado de espalda, haciendo contacto con el estadímetro (colocado verticalmente), con vista al frente en un plano horizontal, con los pies formando una "V" y con los talones entreabiertos, para su medición se deslizó la parte superior del estadímetro sobre la cabeza del paciente y se registró la lectura.

Para la determinación del peso el paciente fue colocado en una posición erecta y relajada, de frente a la TANITA® y con la vista fija en un plano horizontal, las palmas de las manos extendidas y descansando lateralmente en los muslos, con los talones ligeramente separados y los pies formando una "V", sin hacer movimientos bruscos, para posteriormente ser registrado por la TANITA® digital donde se programó ingresando los datos de cada paciente como talla, edad, sexo, entre otros. El IMC se obtuvo de manera automática por la TANITA® con los datos anteriormente obtenidos. Una vez obtenido el IMC, se utilizó la clasificación basada con los puntos de cortes propuestos por la OMS: bajo peso (IMC  $< 18.5$ ), estado nutricional adecuado (IMC de 18.5 a 24.9), sobrepeso (IMC de 25 a 29.9), obesidad ( $\geq 30.0$ ) grado I, Obesidad grado II (35-39.9) Obesidad grado III ( $\geq 40$ )

## DETERMINACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

La presión arterial se midió con un esfigmobaumanómetro digital. Para determinar ella el paciente fue situado en posición de reposo el esfigmobaumanómetro se colocó en el brazo izquierdo del paciente y se realizó la lectura de la presión arterial. Los valores obtenidos fueron registrados en la historia clínica de cada uno de los sujetos de estudio.

## OBTENCIÓN DE LA MUESTRA SANGUÍNEA

La toma de muestra se realizó en el área de Análisis Clínicos de la Facultad de Medicina de la UAQ. La muestra de sangre se obtuvo por venopunción en el pliegue del codo, en condiciones de ayuno de 8-12 horas y con dieta previa habitual. Se tomaron 5 mL de sangre venosa, recolectándose en tres tubos (BD Vacutainer®); uno con acelerador de coagulación, otro con anticoagulante EDTA y por último uno con citrato de sodio. Los tubos fueron centrifugados a 3000 rpm durante 15 minutos a temperatura ambiente para obtener el suero y plasma, dependiendo de cada uno de los tubos, realizando alícuotas de cada uno en Microtubos Eppendorf® de 1.5 mL los cuales fueron mantenidos en congelación a -80 °C hasta su análisis posterior. Con el primero, se valoró la hemoglobina total, y se centrifugó para obtener el suero, donde se valoró la glicemia, el ácido úrico y el perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos, HDL-C: contenido de colesterol en las HDL y LDL-C: contenido de colesterol en las LDL). Los otros dos fueron centrifugados para separar plasma, cuantificándose la actividad antioxidante y las citocinas pro-inflamatorias.

## ENSAYOS BIOQUÍMICOS

Los ensayos bioquímicos fueron realizados en el laboratorio de Análisis Clínicos de la Clínica del Sistema Nervioso. Posteriormente y bajo condiciones estándar, se utilizó el suero para valorar la glicemia, el ácido úrico y el perfil lipídico (colesterol total, TG, contenido de colesterol acoplado a HDL y LDL). Estos valores se determinaron en el aparato automático Biosystems A15 por métodos colorimétricos. Las muestras de plasma se utilizaron para determinar el estado de

sistema antioxidante, evaluando la actividad de las enzimas SOD, CAT y GPx; y las concentraciones de las citocinas pro-inflamatorias IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  y IL-6.

#### DETERMINACIÓN DE CITOCINAS PRO-INFLAMATORIAS

Las concentraciones séricas de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  y IL-6, fueron cuantificadas empleando un método de quimioluminiscencia amplificada (IMMULITE 1000, Siemens Health Care Diagnostic, IL, EE.UU.). El método determina un antígeno específico mediante el uso de un anticuerpo marcado con una sustancia quimioluminiscente. La luminiscencia generada es directamente proporcional a la concentración del antígeno que está presente en la muestra. Se consideraron los siguientes intervalos de referencia: IL-1 $\beta$  13-227 pg/mL, TNF- $\alpha$  42-203 pg/mL e IL-6 13-149 pg/mL.

#### DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE ENZIMAS ANTIOXIDANTES ENDÓGENAS

Para la determinación de la actividad de las enzimas SOD, GPx y CAT, se implementó la siguiente metodología:

- Determinación de la actividad de superóxido dismutasa (SOD).

La actividad de SOD se determinó por el método de McCord y Fridovich (1969), basado en la habilidad de catalizar la dismutación del anión superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), en peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) y oxígeno molecular. Para esta determinación, se utilizó el kit superóxido dismutasa (Sigma-Aldrich®; No. de catalogo 19160) siguiendo las instrucciones del fabricante, la señal fue obtenida mediante espectrofotometría a una longitud de onda de 450 nm a 25 °C, empleando el lector de microplacas modelo VersaMax™ ELISA Microplate Reader (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, EUA).

La actividad de SOD (unidades/mL) se calculó usando la siguiente fórmula:

$$\frac{U}{mL} = \frac{\{(Ab1 - Ab3) - (Amuestra - Ab2)\}}{(Ab1 - Ab3)} \times 100$$

En donde:

Ab1= Absorbancia del blanco 1

Ab2= Absorbancia del blanco 2

Ab3= Absorbancia del blanco 3

- Determinación de la actividad de glutatión peroxidasa (GPx)

La actividad de GPx se midió por el método de Plagia y Valentine (1976), el cual está basado en la oxidación de GSH a glutatión oxidado (GSSG) catalizado por la enzima GPx, completando el ciclo convirtiendo GSSG a GSH por la enzima glutatión reductasa (GR) y el cofactor NADPH. Para esta determinación se utilizó el kit Glutatión peroxidasa (No. de catálogo 703102, compañía Cayman chemical) siguiendo las instrucciones del fabricante y la señal fue obtenida mediante espectrofotometría a una longitud de onda de 340 nm a 25 °C empleando el lector de microplacas modelo Versa Max Turnable Microplate Reader (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, EUA).

- Determinación de la actividad enzimática de la catalasa (CAT)

La actividad de CAT se determinó por el método de Aebi (1984), basado en la habilidad de catalizar la descomposición de peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) en agua y oxígeno molecular. Su concentración fue determinada mediante el kit Catalasa (Cayman chemical, no. 707002) siguiendo las instrucciones del fabricante y la señal fue obtenida mediante espectrofotometría a una longitud de onda de 540 nm a 25 °C, empleando el lector de microplacas modelo Versa Max Turnable Microplate Reader (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, EUA).

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico GraphPad Prism 7.0 aplicando estadística descriptiva (media, desviación estándar, mediana y rango intercuartilar) con intervalos de confianza del 95%. Las variables continuas (GPx) con normalidad y varianzas iguales se analizaron utilizando la prueba *t* de Student. Se analizaron variables no paramétricas continuas (SOD, CAT, IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ )

utilizando la prueba U de Mann-Whitney para la estimación entre los parámetros de cada grupo (SM y sin SM).

## 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el presente trabajo participaron 77 sujetos de los cuales 5 (6.5%) fueron excluidos del análisis. Se analizaron 72 muestras completas de las cuales 61% (44/72) eran mujeres y 39 % eran hombres (28/72). El rango de edad de los participantes fue de 18 a 82 años, con un promedio de 50 años. Las personas mayores de 60 años representaron el 35% de la muestra, el resto de la población se distribuyó en los rangos de edades comprendidas entre: 51-60 años (22%), 18-20 años (15%), 41-50 años (12%), 21-30 años (10%) y de 31-40 años (6%). De los sujetos de estudio, el 80% presentó antecedentes heredofamiliares de DM2 y el 70% de HTA.

El diagnóstico clínico de SM se determinó en aquellos sujetos que presentaron 3 o más de los 5 criterios del programa ATP-III. De los 77 participantes, se encontró que el 42% ( $n=30$ ) presentaron SM. Siendo más frecuente en mujeres (77%,  $n=23$ ) que en hombres (23%;  $n=7$ ). Esto concuerda con las cifras obtenidas en la ciudad de Monterrey, Nuevo León donde la prevalencia de SM en mujeres fue del 60.4% (Salas et al., 2014).

De acuerdo con los criterios de diagnóstico de SM, se encontró que dentro de nuestra población, el componente de obesidad central determinada por la circunferencia de la cintura, fue el más prevalente en nuestra población de estudio con un 58%, seguido de los niveles de hipertrigliceridemia con 48% y glucosa alterada (44%). En menor proporción, se encontró la presión arterial y los niveles de HDL-C, con 30% y 26%, respectivamente (**Tabla 7**). Estos resultados presentan una tendencia similar que la observada en otros estudios realizados en nuestro país, observándose de igual forma una mayor prevalencia en el factor de la obesidad abdominal (61,8%), seguida de la hipertrigliceridemia (56,5%), la hiperglicemia (37,4%), la hipercolesterolemia (35%) y la presión arterial elevada (6,5%) (Domínguez-Reyes et al., 2017). Baez-Duarte et al. (2016) coincide que el

criterio diagnóstico más prevalente es la obesidad abdominal con el 72%, seguido de HDL-C bajos (62%), hipertrigliceridemia (51%), glucemia alterada (27%) y presión arterial elevada (25%).

**Tabla 7.** Frecuencia de criterios de diagnósticos de síndrome metabólico en base a la NCEP-ATP III en la muestra estudiada.

<b>Criterios diagnósticos</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
Obesidad abdominal, circunferencia de cintura, >102 cm en hombres y >88 cm en mujeres	42	58
Glucemia en ayunas, >110 mg/dL o con DM2	32	44
Nivel de triglicéridos, > 150 mg/dL	35	48
Tensión arterial, > 130/85 mmHg o con HTA	22	30
Niveles de HDL-C, <40 mg/dL en hombres y <50 mg/dL en mujeres	19	26

HDL-C, Lipoproteínas de alta densidad; mg/dl, miligramos sobre decilitro; f, frecuencia; %, porcentaje.

La obesidad abdominal es el criterio diagnóstico más prevalente de SM en las mujeres reportado en estudios realizados en mexicanos (Hernández, 2016; Domínguez-Reyes et al., 2017) y en la muestra estudiada, fue el único factor que resulto significativamente más prevalente en las mujeres que en los hombres (**Tabla 8**).

**Tabla 8.** Comparación de prevalencias de criterios de diagnósticos de síndrome metabólico entre hombres y mujeres.

<b>Criterio diagnostico</b>	<b>Sujetos</b>				<b>p</b>
	<b>Mujeres (n=44)</b>		<b>Hombres (n=28)</b>		
	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	
Obesidad abdominal	30	68	12	43	<0.05
Glucemia alterada en ayunas	22	50	10	36	>0.05
Hipertrigliceridemia	22	50	13	46	>0.05
Hipertensión arterial	12	27	10	36	>0.05
Niveles bajos de HDL-C	13	30	7	25	>0.05

HDL-C, Lipoproteínas de alta densidad; f, frecuencia; %, porcentaje. Prevalencia calculada respecto al número de mujeres y hombres. Para establecer diferencias significativas entre hombres y mujeres se realizó una prueba exacta de Fisher de dos colas.

Con base al número de criterios diagnóstico, el 26% de los individuos de nuestra muestra presentan 3 criterios diagnósticos para SM (**Tabla 9**).

**Tabla 9.** Frecuencia con base a los criterios diagnósticos para síndrome metabólico en la muestra estudiada.

Número de criterios	N	%
0	12	17
1	15	21
2	15	21
3	19	26
4	7	10
5	4	5
<b>TOTAL</b>	<b>72</b>	<b>100</b>

N, número de sujetos; %, porcentaje.

De igual manera, se analizó la frecuencia de presentación de los factores de riesgo asociados al diagnóstico de SM, con base a dos grupos de estudio, aquellos sin SM y aquellos con SM. En el grupo sin SM, la proporción de mujeres fue de 50% ( $n=21$ ) al igual que de hombres ( $n=21$ ); por otro lado, en el grupo con SM, la tendencia de mujeres fue de 77% ( $n=23$ ) mayor que la de los hombres 23% ( $n=7$ ).

Las características observadas en cuanto a la frecuencia de los criterios diagnósticos en los participantes sin SM, dieron como resultado el mismo comportamiento que el obtenido en la población en general, donde se observó que el criterio con mayor prevalencia fue la obesidad abdominal con 33%, seguido de los niveles de TG (24%), niveles bajos de HDL-C (21%), la glucosa alterada con (17%) y finalizando con la TA elevada con 14%, lo que se puede destacar que en este grupo en segunda posición se encuentra el perfil de lípidos alterado, esto podría deberse a que la muestra en esta pareado en el número de hombres y mujeres, no como en el caso de la población total.

En cuanto a los resultados del grupo con SM se obtuvo la misma tendencia en base al criterio más prevalente el cual fue la obesidad abdominal (93%), seguido

por la glucosa alterada y el nivel de TG ambos con (83%), posteriormente la TA elevada (53%) y los niveles de HDL-C con un 37% (**Tabla 10**).

**Tabla 10.** Comparación de prevalencias de criterios de diagnósticos de síndrome metabólico entre el grupo con presencia o ausencia de síndrome metabólico.

Criterio diagnóstico	Sujetos				p
	Presencia de SM (n=42)		Sin la presencia de SM (n=30)		
	f	%	f	%	
Obesidad abdominal	28	93	14	33	<0.05
Glucemia alterada en ayunas	25	83	7	17	<0.05
Hipertrigliceridemia	25	83	10	24	<0.05
Hipertensión arterial	16	53	6	14	<0.05
Niveles bajos de HDL-C	11	37	9	21	>0.05

HDL-C, Lipoproteínas de alta densidad; f, frecuencia; %, porcentaje. Prevalencia calculada respecto a la presencia o ausencia de síndrome metabólico. Para establecer diferencias significativas entre hombres y mujeres se realizó una prueba exacta de Fisher de dos colas.

En la **Tabla 11** se muestran las características de los sujetos de estudio. Parámetros antropométricos, bioquímicos y metabólicos de los participantes con SM y sin SM. Se puede observar que el IMC, el peso, la circunferencia de la cintura, la presión arterial, los niveles de TG y glucosa alterada fueron más altos en los que presentan SM respecto a los controles ( $p < 0.005$ ). No hubo diferencias significativas en los niveles de HDL-C entre los que presenta SM y los controles. El nivel de HDL-C puede deberse a que se ha reportado que las mujeres suelen tener niveles de HDL-C más altos que los hombres, por lo tanto debido esto y aunado a que la mayoría de los sujetos con SM fueron mujeres. Podría decirse que existe diferencia entre ambos grupos.

**Tabla 11.** Comparación entre sujetos con y sin síndrome metabólico (SM), de acuerdo a los criterios diagnósticos de la NCEP-ATP-III.

Variable	SM n=30	Sin SM n=42
Edad (años)	58.50 ± 11	44 ± 42*
Sexo (F/M)	23/7	21/21
Peso (Kg)	76.25 ± 15.19	64.85 ± 20.92*
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	29.90 ± 4.35	25.90 ± 7.18*
CC (cm)	103 ± 28.3	95 ± 19.5*
TA sistólica (mm Hg)	132.2 ± 19.27	117.3 ± 14.84*
TA diastólica (mm Hg)	83 ± 8.91	74.57 ± 10.23*
HDL-c (mg/dL)	52.13 ± 10.15	52.99 ± 10.81
TG (mg/dL)	209.5 ± 147.5	122.5 ± 65.05*
Glucosa (mg/dL)	171.6 ± 75.72	108.6 ± 44.32*

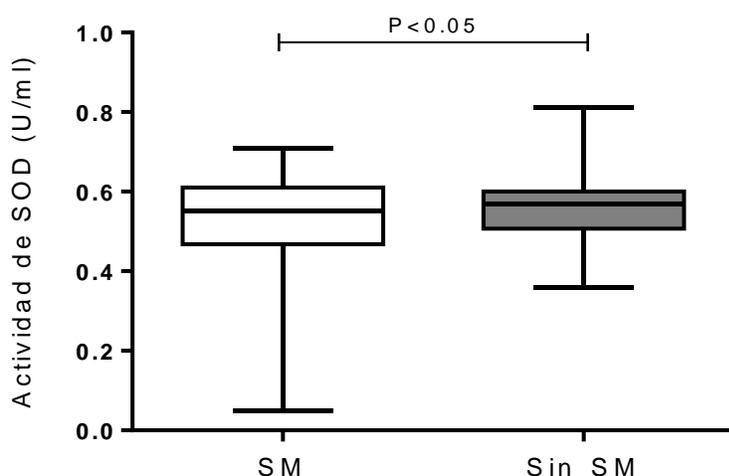
IMC, índice de masa corporal; PA, presión arterial; CC, circunferencia de cintura; HDL, lipoproteína de alta densidad; TG, triglicéridos. Para los datos paramétricos se muestra el promedio ± la desviación estándar y para los datos no paramétricos se muestra la mediana y el rango intercuartil. Los datos paramétricos se compararon con una t de Student y los no paramétricos con la U de Mann-Whitney se considero una significancia estadística con una  $p < 0.05^*$ .

Evidencia reciente ha revelado que la presencia de estrés oxidativo y por lo tanto, la excesiva producción de ROS, está estrechamente relacionada en la patogénesis y etiología como con el desarrollo del SM, debido a los diversos cambios metabólicos que están involucrados a éste, como la presencia de DM2, obesidad, hipertensión, dislipidemia entre otros (Cardona et al., 2008; Spahis, Borys, Levy, 2017).

Se ha indicado que individuos que presentan un diagnóstico de SM incrementan marcadores de EO, acompañado de cambios evidentes en la respuesta de los principales marcadores antioxidantes (Cardona, et al., 2008). De manera más específica, la asociación entre el SM y el estrés oxidativo es debida principalmente a la RI (Spanidis, et al., 2016) y a la disfunción endotelial (Esposito, et al., 2006).

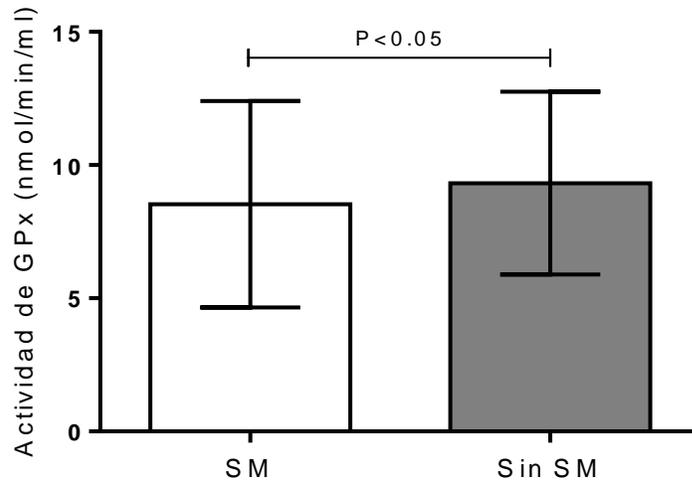
Tomando en cuenta lo anterior, el comportamiento encontrado en nuestro estudio acerca de la actividad de la enzima antioxidante superóxido dismutasa (SOD), respecto a los participantes con y sin SM, se observó que no existe diferencia significativa (**Figura 4**). La actividad de SOD en los participantes con SM fue de  $0.55 \pm 0.14$  y por otro lado en el grupo sin SM fue de  $0.57 \pm 0.09$ , con un valor de  $p = 0.50$ . Sin embargo, existen estudios que señalan una reducción significativa de

SOD (Baez-Duarte et al., 2016), mientras que otros coinciden con nuestros resultados, no encontrando diferencias significativas en ambos grupos (Cardona et al., 2008; Hatami et al., 2016). Se sabe que, el comportamiento de SOD puede variar por el tipo de población, número de criterios diagnósticos y algunos otros, con la correlación positiva con la circunferencia de la cintura, IMC, glucemia, edad, niveles de TG, HDL, LDL, tensión arterial; entre otros. Se ha indicado que la actividad de la SOD sérica es la primera línea de defensa contra la destrucción de ROS extracelulares, siendo su principal función la reducción de la peroxidación lipídica, pacientes con SM presentan alteraciones en el metabolismo de las mitocondrias.



**Figura 4.** Comparación de la actividad de superóxido dismutasa (SOD) entre los pacientes con síndrome metabólico (SM) y sin SM. Se muestra la mediana y el rango intercuartil. Los datos se compararon con la prueba U de Mann-Whitney y se considero una significancia estadística con una  $p < 0.05$ .

La comparación de la actividad de la enzima antioxidante glutatión peroxidasa (GPx) entre los grupos estudiados tampoco mostró diferencia significativa. En el grupo con SM fue de  $8.53 \pm 3.88$  y de  $9.32 \pm 3.43$  para el grupo sin SM;  $p = 0.36$  (**Figura 5**). El comportamiento de la actividad de esta enzima en publicaciones recientes entra de igual forma, en controversia. De acuerdo a Baez-Duarte et al., 2016 se ha visto un decremento de los niveles séricos de la actividad de GPx en sujetos con SM. Por otro lado, un estudio realizado por Yokota, et al., (2013), no reporta diferencias significativas.



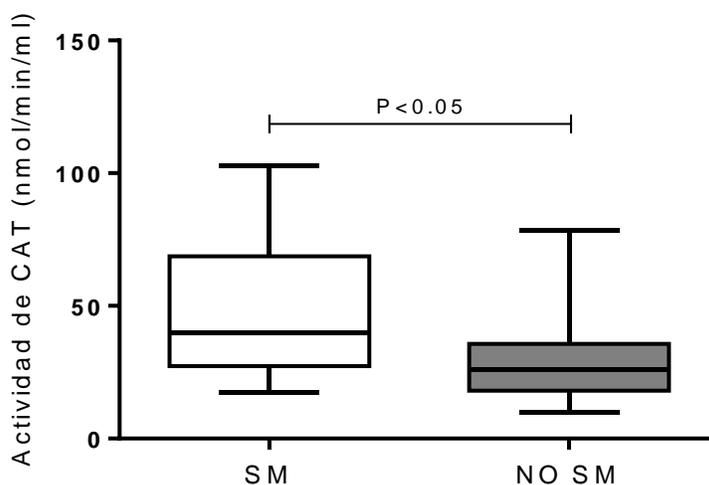
**Figura 5.** Comparación de la actividad de glutatión peroxidasa (GPx) entre los pacientes con síndrome metabólico (SM) y sin SM. Se muestra la media y la desviación estándar. Los datos se compararon con la prueba t student y se considero una significancia estadística con una  $p < 0.05$ .

Otros estudios han reportado un incremento en la actividad de GPx en pacientes con SM, promovido quizás por el aumento significativo de EO, presente en estos pacientes por las alteraciones metabólicas presentes, como la DM2 y otras, mostrando una reacción compensatoria al intentar regular los niveles de oxidante/pro-oxidante (Lubrano, et al., 2015).

Por otra parte, los resultados obtenidos de la actividad de la enzima catalasa (CAT) fue de  $39.67 \pm 41.46$  para el grupo con SM y para el grupo sin SM, de  $25.98 \pm 17.69$ , reportando una diferencia significativa ( $p=0.0005$ ), encontrando niveles elevados en el grupo con SM. La enzima CAT se ha identificado como una de las principales reguladoras del peróxido de hidrogeno (Cardona, et al., 2008).

Un estudio realizado por Sabir, et al., (2016), no encontró diferencias significativas de la actividad de CAT en pacientes con y sin SM; otros estudios, han reportado un decremento significativo (Delvarianzadeh, et al., 2017), con niveles elevados de EO y disminución significativa de SOD y CAT en pacientes con SM. Sin embargo, evidencia reciente es coincidente con lo reportado por nuestro estudio, indicando un aumento significativo de la actividad de CAT en pacientes con SM (Spanidis et al., 2016). Además, otro estudio describe la

actividad de CAT suprimida en pacientes con obesidad sin SM (Lubrano et al., 2015).



**Figura 6.** Comparación de la actividad de catalasa (CAT) entre los pacientes con síndrome metabólico (SM) y sin SM. Se muestra la mediana y el rango intercuartil. Los datos se compararon con la prueba U de Mann-Whitney y se consideró una significancia estadística con una  $p < 0.05$ .

Algunas de las hipótesis que se han propuesto para poder esclarecer dicha controversia, es que el organismo puede aumentar su actividad antioxidante en las células como un escudo de defensa contra el daño producido por el aumento de ROS, generados principalmente en pacientes con DM2. Un mecanismo compensatorio para contrarrestar el aumento de EO como primera línea de defensa antioxidante (CAT, SOD y GPX) (Sai, et al., 2016).

El SM también se ha relacionado con la inflamación crónica, aunque también se ha descrito que el aumento del EO exacerba la condición inflamatoria en pacientes con SM (Lubrano, et al., 2015). Uno de los principales mecanismos del mayor estrés oxidativo e inflamatorio, sin mencionar la RI, es la obesidad (Guilder, et al., 2006; Kim, et al., 2014).

En la **Tabla 12** se muestra la mediana y el rango intercuartil de la concentración sérica de IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  de los participantes con y sin SM. Nuestro estudio encontramos que los participantes con SM mostraron niveles séricos significativamente más altos de TNF- $\alpha$ , sin diferencias significativas en la concentración de IL-1 $\beta$  ni de IL-6.

**Tabla 12.** Comparación de la concentración de citoquinas pro-inflamatorias entre sujetos con y sin SM

<b>Citoquina pro-inflamatoria</b>	<b>SM</b>	<b>Sin SM</b>	<b>p</b>
IL-1 $\beta$	1.10 $\pm$ 0.54	0.93 $\pm$ 0.45	0.32
TNF- $\alpha$	8.31 $\pm$ 2.97	7.04 $\pm$ 3.47	0.035*
IL-6	FR<	FR<	-

IL-1 $\beta$ , interleucina 1 beta; TNF- $\alpha$ , Factor de Necrosis Tumoral, SM, síndrome metabólico; FR<, fuera (abajo) del rango de detección. Para establecer diferencias significativas se realizó la prueba U de Mann-Whitney y se considero una significancia estadística con una \*p<0.05.

Numerosos estudios han demostrado que existe un aumento de marcadores inflamatorios circulantes de gran importancia; representando un estadio de inflamación sistémico crónico. Alguno de ellos han analizado perfiles de varias citocinas y quimiocinas involucradas en la fisiopatología del SM (Esser, et al., 2014; Guilder, et al., 2006; Pilatz A, et al., 2017). Recientemente, Norde, et la., (2017), reportó un aumento significativo de la concentración de TNF- $\alpha$  sin diferencias significativas para IL-1 $\beta$  en pacientes con y sin SM. Estas diferencias podrían estar ligadas a la variabilidad genética, que constituyen los factores de riesgo para el desarrollo de SM, principalmente en marcadores inflamatorios importantes (IL-1 $\beta$ , IL-6). El estudio realizado por Christiana et al., (2016), reportó niveles de TNF- $\alpha$  e IL-6 elevados en pacientes con SM. Otro estudio realizado por Lubrano et al., 2015, reportó niveles elevados de IL-6 y TNF- $\alpha$  en pacientes con SM y obesidad, en comparación con pacientes sin SM y con obesidad. No reportando diferencias significativas en los niveles de IL-1 $\beta$  en los mismos grupos. Se ha destacado que el fenotipo proinflamatorio se considera como una asociación de la obesidad, el desarrollo de RI y por último, la DM2 y las enfermedades cardiovasculares. Debido a los cambios existentes en el tejido adiposo, los adipocitos y las células inmunitarias sufren cambios, promoviendo un estadio de inflamación subclínica, caracterizado por la elevación de IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-17, frecuentemente elevadas previo a la instauración de la RI, durante el desarrollo de obesidad. Por otra parte, la presencia de IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  y IL-6 han sido aceptadas como un perfil de citocinas proinflamatorias que median los

proceso inflamatorios en la obesidad, SM y la DM2 (Guilder, Hoetzer, Greiner, Stauffer, DeSouza, 2006; Pirola y Ferraz, 2017; Robberecht y Hermans, 2016).

Actualmente, existe gran cantidad de evidencia que sugiere que el SM es un proceso fisiopatológico que incrementa el riesgo de desarrollar diversos desórdenes neurológicos. Sobre todo, que el SM está relacionado con el riesgo del desarrollo de EA, y de manera más precisa, mediante la RI, donde se ha comprobado que este es un vínculo importante entre el SM y la EA, principalmente (Jha, et al., 2017; Pugazhenthii, Qin y Reddy, 2017; Riederer, Bartl y Laux G, Grünblatt, 2011). Sin embargo, existen otros mecanismos involucrados compartidos, como el EO, la disfunción mitocondrial y el estado inflamatorio. Estos factores han sido identificados específicamente en pacientes con DM2 y EA, aunque también en pacientes con EP (Ahmad, et al., 2017). En el estudio realizado por Serra et al., (2009), pacientes con EA y EP presentaron alteraciones en la actividad enzimática de SOD aunque no para GPx y CAT, comparados con sujetos sanos. Resultados similares a los encontrados en pacientes con EA y DM2. Otro estudio realizado en mujeres con EA mostraron una disminución significativa de CAT y GPx (Puertas, et al., 2012).

De acuerdo con Licastro et al., (2000) pacientes con EA presentan niveles elevados de IL-6 e IL-1 $\beta$  en comparación con los sujetos sanos. Otros estudios han reportado niveles elevados de TNF- $\alpha$  y IL-6 en pacientes con EA en comparación con controles sanos (Gubandru, et al., 2013). La mayoría de las publicaciones sobre marcadores de inflamación reportan un incremento de la concentración de TNF- $\alpha$ .

## **7. CONCLUSIÓN**

Los pacientes diagnosticados con SM presentan como criterio primordial obesidad abdominal. Mostrando un perfil antioxidante variado lo que podría reflejar por tanto un incremento del estrés oxidativo, indicando quizás que el decremento de la actividad de la primera línea de defensa antioxidante estaría comprometido en la fisiopatología del SM. Nuestros hallazgos indican que la actividad de CAT puede

ser uno de los marcadores más relevantes del decremento de esta capacidad antioxidante en sujetos queretanos con la presencia de SM, pudiendo fungir como un marcador patogénico temprano del SM, mostrando un papel protagónico como defensa de estrés oxidativo.

Por otro lado, este estudio indica que los sujetos con SM mostraron un perfil proinflamatorio liderado por el aumento significativo de las concentraciones séricas de TNF- $\alpha$  comparadas con el grupo control, respaldando la evidencia que indica que la presencia de factores inflamatorios están relacionados con la patogénesis de SM, se podría sugerir que el decremento de concentración de TNF- $\alpha$  pudiera ser un marcador inflamatorio de predicción para la presencia de SM.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

- Abbott RD, Ross GW, White LR, Sanderson WT, Burchfiel CM, Kashon M, Sharp DS, Masaki KH, Curb JD, Petrovitch H. 2003. Environmental, life-style, and physical precursors of clinical Parkinson's disease: recent findings from the Honolulu-Asia Aging Study. *J Neurol.* 250 Suppl 3:III30-9.
- Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, Franco A, Olaiz G, Rull JA, Sepúlveda J. 2004. [El síndrome metabólico: un concepto en evolución]. *Gac Med Mex.* 140 Suppl 2:S41-8.
- Ahmad W, Ijaz B, Shabbiri K, Ahmed F, Rehman S. 2017. Oxidative toxicity in diabetes and Alzheimer's disease: mechanisms behind ROS/RNS generation. *J Biomed Sci.* 24(1):76.
- Akter K, Lanza EA, Martin SA, Myronyuk N, Rua M, Raffa RB. 2010. Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: shared pathology and treatment? *Br J Clin Pharmacol.* 71(3):365-76. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
- Albornoz Lopez R, Perez Rodrigo I. 2012. Nutrición y síndrome metabólico. *Nutr Clín Diet Hosp.* 32(3):92-97
- Arredondo A, De Icaza E. 2011. [El costo de la diabetes en Latinoamérica: Evidencia desde México]. *Value Health.* 14(5 Suppl 1):S85-8.

- Aviles-Olmos I, Limousin P, Lees A, Foltynie T. 2013. Parkinson's disease, insulin resistance and novel agents of neuroprotection. *Brain*. 136(Pt 2):374-84.
- Baez-Duarte BG, Zamora-Ginez I, De Jesús KL, Torres-Rasgado E, González-Mejía ME, Porchia L, Ruiz-Vivanco G, Pérez-Fuentes R. 2016. Association of the metabolic syndrome with antioxidant defense and outstanding superoxide dismutase activity in mexican subjects. *Metab Syndr Relat Disord*. 14(3):154-60.
- Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. 1999. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 16(5):442-3.
- Barber Fox MO, Barber Gutiérrez E. 2003. El sistema renina-angiotensina y el riñón en la fisiopatología de la hipertensión arterial esencial. *Rev Cubana Invest Biomed*. 22(3):192-8.
- Bitra VR, Rapaka D, Akula A. Prediabetes and Alzheimer's Disease. 2015. *Indian J Pharm Sci*. 77(5):511-4.
- Blázquez E, Velázquez E, Hurtado-Carneiro V, Ruiz-Albusac JM. 2014. Insulin in the brain: its pathophysiological implications for States related with central insulin resistance, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Front Endocrinol*. 5:161.
- Blesa J, Trigo-Damas I, Quiroga-Varela A, Jackson-Lewis VR. 2015. Oxidative stress and Parkinson's disease. *Front Neuroanat*. 9.
- Bonnefont-Rousselot D. 2002. Glucose and reactive oxygen species. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 5(5):561-8.
- Bonomini F, Rodella LF, Rezzani R. Metabolic Syndrome, 2015. Aging and Involvement of Oxidative Stress. *Aging Dis*. 6(2):109-120.
- Bosomworth NJ. 2013. Approach to identifying and managing atherogenic dyslipidemia a metabolic consequence of obesity and diabetes. *Can Fam Physician*. 59(11):1169-80.
- Boyer L, Richieri R, Dassa D, Boucekine M, Fernandez J, Vaillant F, Padovani R, Auquier P, Lancon C. 2013. Association of metabolic syndrome and

- inflammation with neurocognition in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 210(2):381-6.
- Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. 2003. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 24(2):197-211.
- Brunzell JD, Hokanson JE. 1999. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. *Diabetes Care.* 22 Suppl 3:C10-3.
- Bulló M, García-Lorda P, Megias I, Salas-Salvadó J. 2003. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obes Res.* 11(4):525-31.
- Calderín Bouza RO, Yanes Quesada MÁ, Yanes Quesada M, Cabrera Rode E, Fernández-Britto Rodríguez JE, Jiménez Paneque R. 2015. Resistencia a la insulina y Síndrome Metabólico en pacientes dislipidémicos. *Act Med Cub.*15(2).
- Cannon JR, Greenamyre JT. 2011. The role of environmental exposures in neurodegeneration and neurodegenerative diseases. *Toxicol Sci.* 124(2):225-50.
- Cardona F, Túnez I, Tasset I, Montilla P, Collantes E, Tinahones FJ. 2008. Fat overload aggravates oxidative stress in patients with the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest.* 38(7):510-5.
- Choi J, Rees HD, Weintraub ST, Levey AI, Chin LS, Li L. 2005. Oxidative modifications and aggregation of Cu, Zn-superoxide dismutase associated with Alzheimer and Parkinson diseases. *J Biol Chem.* 280(12):11648-55.
- Christiana UI, Casimir AE, Nicholas AA, Christian MC, Obiefuna AI. 2016. Plasma levels of inflammatory cytokines in adult Nigerians with the metabolic syndrome. *Niger Med J.* 57(1):64.
- Corregidora Q, Echavarría-Pinto M. 2006. Síndrome metabólico en adultos de 20 a 40 años en una comunidad rural mexicana. *Rev Méd Inst Mex Seguro Soc.* 44(4):329-35.
- Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawatr T, DeFronzo RA, Kahn CR, Mandarino LJ. 2000. Insulin resistance

- differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest.* 105(3):311-20.
- Deeb SS, Zambon A, Carr MC, Ayyobi AF, Brunzell JD. 2003. Hepatic lipase and dyslipidemia interactions among genetic variants, obesity, gender, and diet. *J Lipid Res.* 44(7):1279-86.
- Delvarianzadeh M, Abbasian M, Khosravi F, Ebrahimi H, Ebrahimi MH, Fazli M. Appropriate anthropometric indices of obesity and overweight for diagnosis of metabolic syndrome and its relationship with oxidative stress. *Diabetes Metab Syndr.* S1871-4021(17)30194-7.
- Desroches S, Lamarche B. 2007. The evolving definitions and increasing prevalence of the metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab.* 32(1):23-32.
- Di Meo S, Iossa S, Venditti P. 2017. Improvement of obesity-linked skeletal muscle insulin resistance by strength and endurance training. *J Endocrinol.* 234(3):R159-81.
- Domínguez-Reyes T, Quiroz-Vargas I, Salgado-Bernabé AB, Salgado-Goytia L, Muñoz-Valle JF, Parra-Rojas I. 2017. Las medidas antropométricas como indicadores predictivos de riesgo metabólico en una población mexicana. *Nutr Hosp.* 34(1):96-101.
- Emanuela F, Grazia M, Marco de R, Maria Paola L, Giorgio F, Marco B. 2012. Inflammation as a Link between Obesity and Metabolic Syndrome. *J Nutr Metab.* 476380.
- Espinoza SE, Guo H, Fedarko N, DeZern A, Fried LP, Xue QL, Leng S, Beamer B, Walston JD. 2008. Glutathione peroxidase enzyme activity in aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 63(5):505-9.
- Esposito K, Ciotola M, Schisano B, Misso L, Giannetti G, Ceriello A, Giugliano D. 2006. Oxidative stress in the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest.* 29(9):791-5.
- Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. 2014. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 105(2):141-50.

- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 2001. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 285(19):2486-97.
- Farah R, Gilbey P, Grozovski M, Asli H, Khamisy-Farah R, Assy N. 2016. Antioxidant enzyme activity and cognition in obese individuals with or without metabolic risk factors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 124(09):568-71.
- Farooqui AA, Farooqui T, Panza F, Frisardi V. 2012. Metabolic syndrome as a risk factor for neurological disorders. *Cell Mol Life Sci*. 69(5):741-62.
- Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, Esquivel-Soto J, Morales-González A, Esquivel-Chirino C, Durante-Montiel I, Sánchez-Rivera G, Valadez-Vega C, Morales-González JA. 2011. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Int J Mol Sci*. 12(5):3117-32.
- Ferreira-Hermosillo A, Molina-Ayala M, Ramírez-Rentería C, Vargas G, Gonzalez B, Isibasi A, Archundia-Riveros I, Mendoza V. 2015. Inflammatory cytokine profile associated with metabolic syndrome in adult patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Res*. 2015.
- Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. 2000. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*. 102(1):42-7.
- Fishel MA, Watson GS, Montine TJ, Wang Q, Green PS, Kulstad JJ, Cook DG, Peskind ER, Baker LD, Goldgaber D, Nie W. 2005. Hyperinsulinemia provokes synchronous increases in central inflammation and  $\beta$ -amyloid in normal adults. *Arch Neurol*. 62(10):1539-44.
- Francisco G, Hernández C, Simó R. 2006. Serum markers of vascular inflammation in dyslipemia. *Clin Chim Acta*. 369(1):1-16.
- Garcez ML, Falchetti AC, Mina F, Budni J. 2015. Alzheimer's Disease associated with Psychiatric Comorbidities. *An Acad Bras Ciênc*. 87(2):1461-73.

- Giavarotti L, Simon KA, Azzalis LA, Fonseca FL, Lima AF, Freitas MC, Brunialti MK, Salomão R, Moscardi AA, M Montaño M, Ramos LR. 2013. Mild systemic oxidative stress in the subclinical stage of Alzheimer's disease. *Oxid Med Cell Longev*. 609019.
- Ginsberg HN, Huang LS. 2000. The insulin resistance syndrome: impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis. *J Cardiovasc Risk*. 7(5):325-31.
- Ginsberg HN. 2003. Treatment for patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 91(7):29-39.
- González-Chávez A, Simental L, Elizondo-Argueta S, Sánchez J, Gutiérrez Salgado J, Guerrero-Romero F. 2008. Prevalencia del síndrome metabólico entre adultos mexicanos no diabéticos, usando las definiciones de la OMS, NCEP-ATPIIIa e IDF. *Rev Med Hosp Gen Mex*. 71(1):11-9.
- Gubandru M, Margina D, Tsitsimpikou C, Goutzourelas N, Tsarouhas K, Ilie M, Tsatsakis AM, Kouretas D. 2013. Alzheimer's disease treated patients showed different patterns for oxidative stress and inflammation markers. *Food Chem Toxicol*. 61:209-14.
- Guemouri LY, Artur Y, Herbeth B, Jeandel C, Cuny G, Siest G. 1991. Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase in blood. *Clin Chem*. 37(11):1932-7.
- Guerreiro RJ, Santana I, Brás JM, Santiago B, Paiva A, Oliveira C. 2007. Peripheral inflammatory cytokines as biomarkers in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurodegener Dis*. 4(6):406-12.
- Guilder GP, Hoetzer GL, Greiner JJ, Stauffer BL, DeSouza CA. 2006. Influence of metabolic syndrome on biomarkers of oxidative stress and inflammation in obese adults. *Obesity*. 14(12):2127-31.
- Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. 2008. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 9(5):367-77.
- Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L. 2012. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

2012. Resultados Nacionales. México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX). *Psicología y Salud*. 25(1):111-22.
- Ha H, Lee HB. 2000. Reactive oxygen species as glucose signaling molecules in mesangial cells cultured under high glucose. *Kidney Int*. 58:S19-25.
- Hatami M, Saidijam M, Yadegarzari R, Borzuei S, Soltanian A, Arian MS, Goodarzi MT. 2016. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  gene expression and its association with oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *Chonnam Med J*. 52(3):201-6.
- Hernández M. 2016. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016: Resultados ponderados. [Presentación] Instituto Nacional de Salud Pública. 14 de diciembre 2016.
- Herrera Altamirano A. 2010. Síndrome metabólico en mujeres queretanas de zonas rural y urbana: su relación con dieta y marcadores bioquímicos (Doctoral dissertation).
- Holvoet P. 2012. Stress in Obesity and Associated Metabolic and Cardiovascular Disorders. *Scientifica*. 205027
- Hoyer S, Nitsch R. 1989. Cerebral excess release of neurotransmitter amino acids subsequent to reduced cerebral glucose metabolism in early-onset dementia of Alzheimer type. *J Neural Transm*. 75(3):227-32.
- Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 Informe Final de Resultados. Disponible: [http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/encuestas/resultados/ENSA\\_NUT.pdf](http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/encuestas/resultados/ENSA_NUT.pdf)
- International Diabetes Federation (IDF). 2006. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. IDF: Bélgica.
- Isogawa A, Yamakado M, Yano M, Shiba T. 2009. Serum superoxide dismutase activity correlates with the components of metabolic syndrome or carotid artery intima-media thickness. *Diabetes Res Clin Pract*. 86(3):213-8.
- Jha SK, Jha NK, Kumar D, Ambasta RK, Kumar P. 2017. Linking mitochondrial dysfunction, metabolic syndrome and stress signaling in Neurodegeneration. *Biochim Biophys Acta*. 1863(5):1132-1146.

- Jialal I. 2013. Adipose tissue dysfunction in nascent metabolic syndrome. *J Obes.* 4;2013.
- Katzmarzyk PT, Leon AS, Wilmore JH, Skinner JS, Rao DC, Rankinen T, Bouchard C. 2003. Targeting the metabolic syndrome with exercise: evidence from the HERITAGE Family Study. *Med Sci Sports Exerc.* 35(10):1703-9.
- Keaney JF Jr, Larson MG, Vasan RS, Wilson PW, Lipinska I, Corey D, Massaro JM, Sutherland P, Vita JA, Benjamin EJ; Framingham Study. 2003. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 23(3):434-9.
- Kelishadi R, Ardalan G, Adeli K, Motaghian M, Majdzadeh R, Mahmood-Arabi MS, Delavari A, Riazi MM, Namazi R, Ramezani MA. 2007. Factor analysis of cardiovascular risk clustering in pediatric metabolic syndrome: CASPIAN study. *Ann Nutr Metab.* 51(3):208-15.
- Kershaw EE, Hamm JK, Verhagen LA, Peroni O, Katic M, Flier JS. 2006. Adipose triglyceride lipase. *Diabetes.* 55(1):148-57.
- Kim GH, Kim JE, Rhie SJ, Yoon S. 2015. The role of oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Exp Neurobiol.* 24(4):325-40.
- Kim JH, Baik HW, Yoon YS, Joung HJ, Park JS, Park SJ, Jang EJ, Park SW, Kim SJ, Kim MJ, Jeon DO. 2014. Measurement of antioxidant capacity using the biological antioxidant potential test and its role as a predictive marker of metabolic syndrome. *Korean J Intern Med.* 29(1):31.
- Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Salpea KD, Mikhailidis DP. 2007. The prevalence of metabolic syndrome in various populations. *Am J Med Sci.* 333(6):362-71.
- Landsberg L. 2001. Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why). *J Hypertens.* 19(3 Pt 2):523-8.
- Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmilko PE, Verma S. 2005. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 288(5):H2031-41.

- Laudisio A, Monaco MR, Vetrano DL, Pisciotta MS, Bentivoglio AR, Bernabei R, Zuccalà G. 2017. Association of metabolic syndrome with falls in patients with Parkinson's disease. *Clin Nutr.* 36(2):559-63.
- Lee L, Sanders RA. 2012. Metabolic syndrome. *Pediatr Rev.* 33(10):459-66.
- Lewis GF, Steiner G. 1996. Acute effects of insulin in the control of VLDL production in humans. Implications for the insulin-resistant state. *Diabetes Care.* 19(4):390-3.
- Licastro F, Pedrini S, Caputo L, Annoni G, Davis LJ, Ferri C, Casadei V, Grimaldi LM. 2000. Increased plasma levels of interleukin-1, interleukin-6 and  $\alpha$ -1-antichymotrypsin in patients with Alzheimer's disease: peripheral inflammation or signals from the brain? *J Neuroimmunol.* 103(1):97-102.
- Lin Y, Berg AH, Iyengar P, Lam TK, Giacca A, Combs TP, Rajala MW, Du X, Rollman B, Li W, Hawkins M. 2005. The hyperglycemia-induced inflammatory response in adipocytes the role of reactive oxygen species. *J Biol Chem.* 280(6):4617-26.
- Lubrano C, Valacchi G, Specchia P, Gnessi L, Rubanenko EP, Shuginina EA, Trukhanov AI, Korkina LG, De Luca C. 2015. Integrated haematological profiles of redox status, lipid, and inflammatory protein biomarkers in benign obesity and unhealthy obesity with metabolic syndrome. *Oxid Med Cell Longev.* 490613.
- Mahjoub S, Masrou-Roudsari J. 2012. Role of oxidative stress in pathogenesis of metabolic syndrome. *Caspian J Intern Med.* 3(1):386.
- Mallappa RH, Rokana N, Duary RK, Panwar H, Batish VK, Grover S. 2012. Management of metabolic syndrome through probiotic and prebiotic interventions. *Indian J Endocrinol Metab.* 16(1):20.
- Manoharan S, Guillemin GJ, Abiramasundari RS, Essa MM, Akbar M, Akbar MD. 2016. The Role of Reactive Oxygen Species in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Huntington's Disease: A Mini Review. *Oxid Med Cell Longev.* 8590578.
- Martínez CD, Vargas CR, Arancibia SR. 2003. Estrés oxidativo y neurodegeneración. *Rev la Fac Med.* 46(6):229-35.

- McLaughlin T, Deng A, Yee G, Lamendola C, Reaven G, Tsao PS, Cushman SW, Sherman A. 2010. Inflammation in subcutaneous adipose tissue: relationship to adipose cell size. *Diabetologia*. 53(2):369-77.
- Mellendijk L, Wiesmann M, Kiliaan AJ. 2015. Impact of nutrition on cerebral circulation and cognition in the metabolic syndrome. *Nutrients*. 7(11):9416-39.
- Migliore L, Coppedè F. 2009. Genetics, environmental factors and the emerging role of epigenetics in neurodegenerative diseases. *Mutat Res*. 667(1-2):82-97.
- Misiak B, Leszek J, Kiejna A. 2012. Metabolic syndrome, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease—the emerging role of systemic low-grade inflammation and adiposity. *Brain Res Bull*. 89(3):144-9.
- Moreira PI, Nunomura A, Nakamura M, Takeda A, Shenk JC, Aliev G, Smith MA, Perry G. 2008. Nucleic acid oxidation in Alzheimer disease. *Free Radic Biol Med*. 44(8):1493-505.
- Neovius M, Rasmussen F. 2008. Evaluation of BMI-based classification of adolescent overweight and obesity: choice of percentage body fat cutoffs exerts a large influence. The COMPASS study. *Eur J Clin Nutr*. 62(10):1201-7.
- Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Hosoya Y, Yamashita H, Fujita H, Ohsugi M, Tobe K, Kadowaki T, Nagai R, Sugiura S. 2007. Adipogenesis in obesity requires close interplay between differentiating adipocytes, stromal cells, and blood vessels. *Diabetes*. 56(6):1517-26.
- Norde MM, Oki E, Carioca AA, Damasceno NR, Fisberg RM, Marchioni DM, Rogero MM. 2017. Influence of IL1B, IL6 and IL10 gene variants and plasma fatty acid interaction on metabolic syndrome risk in a cross-sectional population-based study. *Clin Nutr*. S0261-5614(17)30059-6.
- Nowotny K, Jung T, Höhn A, Weber D, Grune T. 2015. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules*. 5(1):194-222.

- Ortega Planell CB, Constantino AM, López Muñoz JD, Omar LM, Héctor EH, Teresa CT, Francisco SP, Guadalupe NK. 2012. Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes atendidos en la Unidad de Servicios Analíticos de Salud Bioanálisis (USASB). *Revista Médica de la Universidad Veracruzana*. 12(2):13-6.
- Ortiz Segura MD, del Río Navarro BE, Rodríguez Espino BA, Marchat LA, Muñoz FS, Villafaña S, Hong E, Meza-Cuenca F, Mailloux Salinas P, Bolaños-Jiménez F, Zambrano E. 2017. Abnormality of adipokines and endothelial dysfunction in Mexican obese adolescents with insulin resistance. *Endocr Res*. 20:1-8.
- Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee AH, Iwakoshi NN, Ozdelen E, Tuncman G, Görgün C, Glimcher LH, Hotamisligil GS. 2004. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science*. 306(5695):457-61.
- Panza F, Frisardi V, Capurso C, Imbimbo BP, Vendemiale G, Santamato A, D'Onofrio G, Seripa D, Sancarlo D, Pilotto A, Solfrizzi V. 2010. Metabolic syndrome and cognitive impairment: current epidemiology and possible underlying mechanisms. *J Alzheimers Dis*. 21(3):691-724.
- Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. 2003. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*. 163(4):427-36.
- Pilatz A, Hudemann C, Wolf J, Halefeld I, Paradowska- Dogan A, Schuppe HC, Hossain H, Jiang Q, Schultheiss D, Renz H, Weidner W. 2017. Metabolic syndrome and the seminal cytokine network in morbidly obese males. *Andrology*. 5(1):23-30.
- Pirola L, Ferraz JC. 2017. Role of pro-and anti-inflammatory phenomena in the physiopathology of type 2 diabetes and obesity. *World J Biol Chem*. 8(2):120.
- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. 2001. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 286(3):327-34.

- Prasad A, Quyyumi AA. 2004. Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome. *Circulation*. 110(11):1507-12.
- Puertas MC, Martinez-Martos JM, Cobo MP, Carrera MP, Mayas MD, Ramirez-Exposito MJ. 2012. Plasma oxidative stress parameters in men and women with early stage Alzheimer type dementia. *Exp Gerontol*. 47(8):625-30.
- Pugazhenthii S, Qin L, Reddy PH. 2017. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*. 1863(5):1037-45.
- Reale M, Greig NH, Kamal MA. 2009. Peripheral chemo-cytokine profiles in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Mini Rev Med Chem*. 9(10):1229-41.
- Reaven GM. 1988. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 37(12):1595-607.
- Remarque EJ, Bollen EL, Weverling-Rijnsburger AW, Laterveer JC, Blauw GJ, Westendorp RG. 2001. Patients with Alzheimer's disease display a pro-inflammatory phenotype. *Exp Gerontol*. 36(1):171-6.
- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. 2000. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 342(12):836-43.
- Riederer P, Bartl J, Laux G, Grünblatt E. 2011. Diabetes type II: a risk factor for depression–Parkinson–Alzheimer? *Neurotox Res*. 19(2):253-65.
- Robberecht H, Hermans N. 2016. Biomarkers of metabolic syndrome: biochemical background and clinical significance. *Metab Syndr Relat Disord*. 14(2):47-93.
- Roberts CK, Sindhu KK. 2009. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life sciences*. 84(21):705-12. *Adv Clin Exp Med*. 26(6):953.
- Sääksjärvi K, Knekt P, Männistö S, Lyytinen J, Heliövaara M. 2015. Prospective study on the components of metabolic syndrome and the incidence of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 21(10):1148-55.
- Sabir AA, Bilbis LS, Saidu Y, Jimoh A, Iwuala SO, Isezuo SA, Kaoje AU, Abubakar SA. 2016. Oxidative stress among subjects with metabolic syndrome in Sokoto, North Western Nigeria. *Niger J Clin Pract*. 19(1):128-32.

- Sai RK, Mohana L, Srikumar T, Ramasundaram R, Prabhakar. 2016. Total antioxidant status and oxidative stress in diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 40:271-277
- Salas R, del Mar Bibiloni M, Ramos E, Villarreal JZ, Pons A, Tur JA, Sureda A. 2014. Metabolic syndrome prevalence among Northern Mexican adult population. *Plos One.* 9(8):e105581.
- Sears B, Perry M. 2015. The role of fatty acids in insulin resistance. *Lipids Health Dis.* 14(1):121.
- Serra JA, Domínguez RO, Marschoff ER, Guareschi EM, Famulari AL, Boveris A. 2009. Systemic oxidative stress associated with the neurological diseases of aging. *Neurochem Res.* 34(12):2122.
- Shulman GI. 2000. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest.* 106(2):171.
- Sies H. 2015. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 4:180-3.
- Simonyte S, Kuciene R, Medzioniene J, Dulskiene V, Lesauskaite V. 2017. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and high blood pressure in Lithuanian children and adolescents. *BMC Med Genet.* 18(1):100.
- Spahis S, Borys JM, Levy E. 2017. Metabolic syndrome as a multifaceted risk factor for oxidative stress. *Antioxid Redox Signal.* 26(9):445-61.
- Spanidis Y, Mpesios A, Stagos D, Goutzourelas N, Bar-Or D, Karapetsa M, Zakynthinos E, Spandidos DA, Tsatsakis AM, Leon G, Kouretas D. 2016. Assessment of the redox status in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes reveals great variations. *Exp Ther Med.* 11(3):895-903.
- Sperling LS, Mechanick JI, Neeland IJ, Herrick CJ, Després JP, Ndumele CE, Vijayaraghavan K, Handelsman Y, Puckrein GA, Araneta MR, Blum QK, Collins KK, Cook S, Dhurandhar NV, Dixon DL, Egan BM, Ferdinand DP, Herman LM, Hessen SE, Jacobson TA, Pate RR, Ratner RE, Brinton EA, Forker AD, Ritzenthaler LL, Grundy SM. 2015. The CardioMetabolic Health Alliance: Working Toward a New Care Model for the Metabolic Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 66(9):1050-67.

- Stafeev IS, Vorotnikov AV, Ratner EI, Menshikov MY, Parfyonova YV. 2017. Latent Inflammation and Insulin Resistance in Adipose Tissue. *Int J Endocrinol.* 5076732.
- Starkov AA. 2008. The role of mitochondria in reactive oxygen species metabolism and signaling. *Ann N Y Acad Sci.* 1147(1):37-52.
- Steen E, Terry BM, Rivera EJ, Cannon JL, Neely TR, Tavares R, Xu XJ, Wands JR, de la Monte SM. 2005. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease--is this type 3 diabetes? *J Alzheimers Dis.* 7(1):63-80.
- Stolk RP, Breteler MM, Ott A, Pols HA, Lamberts SW, Grobbee DE, Hofman A. 1997. Insulin and cognitive function in an elderly population. The Rotterdam Study. *Diabetes Care.* 20(5):792-5.
- Stranahan AM, Arumugam TV, Cutler RG, Lee K, Egan JM, Mattson MP. 2008. Diabetes impairs hippocampal function through glucocorticoid-mediated effects on new and mature neurons. *Nat Neurosci.* 11(3):309-17.
- Subramaniam SR, Chesselet MF. 2013. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol.* 106-107:17-32.
- Tangvarasittichai S. 2015. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 6(3):456-80.
- The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation, 2005.
- Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). 2002. Final report. *Circulation.* 106: 3143-421
- Toshima S, Hasegawa A, Kurabayashi M, Itabe H, Takano T, Sugano J, Shimamura K, Kimura J, Michishita I, Suzuki T, Nagai R. 2000. Circulating oxidized low density lipoprotein levels. A biochemical risk marker for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 20(10):2243-7.
- Vávrová L, Kodydková J, Zeman M, Dušejovská M, Macášek J, Staňková B, Tvrzická E, Žák A. 2013. Altered activities of antioxidant enzymes in patients with metabolic syndrome. *Obesity facts.* 6(1):39-47.

- Vecchiola A, Lagos CF, Carvajal CA, Baudrand R, Fardella CE. 2016. Aldosterone production and signaling dysregulation in obesity. *Curr Hypertens Rep.* 8(3):20.
- Venturini D, Alves CH, de Souza SA, Barbosa DS. 2015. Increased oxidative stress according to number of risk factors in metabolic syndrome patients. *Diabetol Metab Syndr.*7(Suppl 1):A134.
- Vykoukal D, Davies MG. 2011. Vascular biology of metabolic syndrome. *J Vasc Surg.* 54(3):819-31.
- Wang X, Wang W, Li L, Perry G, Lee HG, Zhu X. 2014. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta.* 1842(8):1240-7.
- Wang XM, Zhang YG, Li AL, Long ZH, Wang D, Li XX, Xia JH, Luo SY, Shan YH. 2016. Relationship between levels of inflammatory cytokines in the peripheral blood and the severity of depression and anxiety in patients with Parkinson's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 20(18):3853-6.
- Watts AS, Loskutova N, Burns JM, Johnson DK. 2013. Metabolic syndrome and cognitive decline in early Alzheimer's disease and healthy older adults. *J Alzheimers Dis.* 35(2):253-65.
- Wellen KE, Hotamisligil GS. 2005. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest.* 115(5):1111-9.
- Whaley-Connell A, McCullough PA, Sowers JR. 2011. The role of oxidative stress in the metabolic syndrome. *Rev Cardiovasc Med.* 12(1):21-9.
- Whitton PS. 2007. Inflammation as a causative factor in the aetiology of Parkinson's disease. *Br J Pharmacol.* 150(8):963-76.
- WHO. 1999. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Ginebra: WHO
- Yokota T, Kinugawa S, Yamato M, Hirabayashi K, Suga T, Takada S, Harada K, Morita N, Oyama-Manabe N, Kikuchi Y, Okita K. 2013. Systemic oxidative stress is associated with lower aerobic capacity and impaired skeletal muscle energy metabolism in patients with metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 36(5):1341-6.

- Zeng G, Nystrom FH, Ravichandran LV, Cong LN, Kirby M, Mostowski H, Quon MJ. 2000. Roles for insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells. *Circulation*. 101(13):1539-45.
- Zhao W, Wu X, Xie H, Ke Y, Yung WH. 2010. Permissive role of insulin in the expression of long-term potentiation in the hippocampus of immature rats. *Neurosignals*.18(4):236-45.
- Zhou C, Huang Y, Przedborski S. 2008. Oxidative stress in Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1147(1):93-104.
- Zimmet P, Alberti MM, George K, Serrano Ríos M. 2005. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados. *Rev Esp Cardiol*. 58(12):1371-6.
- Zulet M, Puchau B, Navarro C, Marti A, Martínez JA. 2007. Biomarcadores del estado inflamatorio: nexo de unión con la obesidad y complicaciones asociadas. *Nutr Hosp*. 22(5):511-27.

## **9. LISTA DE ABREVIATURAS**

ACV - Accidentes cerebrovasculares

AG - Ácidos grasos

AGL - Ácidos grasos libres

CAT - Catalasa

DM2 - Diabetes Mellitus tipo 2

EA - Enfermedad de Alzheimer

ENSANUT - Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

EO - Estrés oxidativo

EP - Enfermedad de Parkinson

GPx - Glutación peroxidasa

HA - Hipertensión arterial

HDL-C - Colesterol de alta densidad

IMC - Índice de masa corporal

LC - Líquido cefalorraquídeo

LDL-C - Colesterol de baja densidad

NCEP-ATP III - Programa Nacional de Educación en Colesterol Panel III de Tratamiento en Adultos

NO - Óxido nítrico

OH - Radical hidroxilo

OMS - Organización Mundial de la

RI - Resistencia a la insulina

RL - Radicales libres

ROS - Especies reactivas de oxígeno

SM - Síndrome metabólico

SOD - Superóxido dismutasa

STE - Sistema de transporte de electrones

TG - Triglicéridos

VLDL - Lipoproteínas de muy baja densidad

## 10. ANEXOS

### Anexo 1. Carta de consentimiento informado.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO  
Facultad de Medicina  
Clínica del Sistema Nervioso



#### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Proyecto: Inflamación y estrés oxidativo: Factores de riesgo para enfermedades neurodegenerativas en sujetos queretanos con síndrome metabólico.

Lugar y fecha; \_\_\_\_\_ Número reg. del Proyecto \_\_\_\_\_ Por medio de la presente yo \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ años de edad, manifiesto que acepto participar en este proyecto de investigación, el cual tiene como objetivo determinar la frecuencia de presentación de factores de riesgo (inflamación y estrés oxidativo) para enfermedades neurodegenerativas presentes en pacientes con síndrome metabólico con el fin de conocer si el incremento de la incidencia y prevalencia del síndrome metabólico en México, provoca un aumento de los padecimientos ligados al mismo, como la DM2, infarto, hipertensión etc., pero también del Parkinson y Alzheimer. Se me ha explicado que mi participación consistirá: De los siguientes pasos: realización de historia clínica; extracción de una muestra sanguínea; caracterización antropométrica y determinación de signos vitales; además de determinaciones bioquímicas y llenar un cuestionario del estilo de vida. Todos estos estudios se realizarán sin costo alguno, y dicho datos serán incluidos para su estudio dentro de este proyecto de investigación para estudios de laboratorio, siempre y cuando se mantenga la confidencialidad de los datos personales. Declaro que he sido informado (a) que: Participación voluntaria. Mi participación es voluntaria; si deseo retirarme del estudio, podre hacerlo en cualquier momento (con previo aviso a los responsables del estudio) y no representara ninguna consecuencia para mí o mis familiares. Beneficios. Los exámenes que se me practicarán no tendrán ningún costo. Reacciones y molestias. Al acceder a participar en el estudio estoy consciente que el riesgo que enfrento de ninguna forma es mayor al que enfrentaría cualquier individuo al que se le toma este tipo de muestras ya que son parte de la atención médica habitual diagnóstica y que generalmente consiste en cierto tipo de molestia local en el sitio de punción (piquete de la aguja) en donde se podría presentar

dolor leve y existe el riesgo de la aparición de un hematoma (moretón) o una infección en el sitio de la punción. El personal que me atenderá durante mi estancia en la Clínica del Sistema Nervioso está capacitado para el manejo clínico de pacientes y es experto en las técnicas aplicadas. En todo momento estaré bajo vigilancia médica. Confidencialidad y resultados. El manejo de todos mis datos personales y clínicos será confidencial, los cuales serán utilizados exclusivamente para los fines de esta investigación. Mi participación en el proyecto no obliga a la investigación ni a sus responsables a otorgarme atención en cuanto a los problemas de salud que fueran diagnosticados a partir de las muestras que me serán tomadas, pero sí a informarme de los resultados y a ofrecerme asesoría para buscar la atención correspondiente. Responsables. El responsable del estudio es: Dr. Hebert Luis Hernández Montiel, Profesor-Investigador, SNI I, Laboratorio de Neurobiología y Bioingeniería Celular. Titular Clínica del Sistema Nervioso, Unidad de Diagnóstico e Investigación en Enfermedades del Sistema Nervioso del Departamento de Investigación Biomédica de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Querétaro. Clavel 200, Col. Prados de la Capilla, Querétaro, México. C.P. 76170. Puede resolver dudas, solicitar aclaraciones o consultar por reacciones o molestias con el responsable o al teléfono 192 12 00 extensión 6252. Conflictos de interés. No existe ningún tipo de conflicto de interés entre los responsables del proyecto.

Firmas de conformidad Yo (escribir nombre completo y firma del participante en el estudio): \_\_\_\_\_, declaro libre voluntaria-mente que acepto participar en el presente estudio. Nombre y firma del, padre, madre, familiar responsable, tutor o representante legal: \_\_\_\_\_

Nombre y firma del Investigador:

\_\_\_\_\_

Testigo 1. Nombre y firma:

\_\_\_\_\_

Testigo 2. Nombre y firma:

\_\_\_\_\_