

Metabolic syndrome and neuroprotection

Síndrome metabólico y neuroprotección

Richard Pacheco¹ ✉, Matilde Otero-Losada¹ ✉ 

¹Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Abierta Interamericana. Argentina.

Received: 07-10-2022

Revised: 05-01-2023

Accepted: 16-04-2023

Published: 17-04-2023

How to Cite: Pacheco R, Otero-Losada M. Metabolic syndrome and neuroprotection. Interamerican Journal of Health Sciences. 2024; 3:151. <https://doi.org/10.59471/ijhsc2023151>

ABSTRACT

Introduction: over the years, the prevalence of metabolic syndrome has increased dramatically in developing countries as a major by-product of industrialization. Many factors, such as the consumption of high-calorie diets and sedentary lifestyles, favor the spread of this disorder. Undoubtedly, the massive and still growing incidence of metabolic syndrome makes this epidemic a major public health problem. The metabolic syndrome is also a neurological and psychiatric risk factor. In this paper, an exploratory literature review on the subject will be performed.

In this paper, we survey the information as to what is known about the metabolic syndrome beyond its classical association with cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus, since the metabolic syndrome also represents a risk factor for nervous tissue and threatens neuronal function. First, we present some essential concepts of the pathophysiology of metabolic syndrome. Second, we explore some neuroprotective approaches in metabolic syndrome related to cerebral hypoxia.

Objectives: to update, review in an exploratory manner, and synthesize the literature on the neurological impact of metabolic syndrome, beyond its classic association with cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. Define and review essential concepts of the pathophysiology of metabolic syndrome. To explore strategies of neuroprotection and neuroprotection in metabolic syndrome related to therapeutic cerebral hypoxia.

Methods: an exploratory survey of scientific literature from January 1989-November 2022 was carried out. Selection/inclusion criteria: scientific publications containing exploratory data and information on metabolic syndrome and neurological comorbidity and possible neurotherapeutic approaches.

Pathophysiology: the metabolic pathways characteristically impaired in metabolic syndrome lead to hyperglycemia, insulin resistance, inflammation and hypoxia, all closely related to a generalized prooxidative state. Oxidative stress is well known to cause destruction of cellular structures and tissue architecture. Altered redox homeostasis and oxidative stress alter the macromolecular matrix of nuclear genetic material, lipids and proteins, which in turn disrupts biochemical pathways necessary for normal cellular function.

Neuroprotection: different neuroprotective strategies involving lifestyle changes, medications aimed at mitigating the cardinal symptoms of metabolic syndrome and treatments aimed at reducing oxidative stress are discussed. It is well known that routine physical exercise, particularly aerobic activity, and a complete and balanced diet are key factors in preventing metabolic syndrome. However, pharmacological control of the metabolic syndrome as a whole and the corresponding hypertension, dyslipidemia and endothelial injury contribute to the improvement of neuronal health.

Conclusion: the development of metabolic syndrome is presented as a risk factor for the development and/or exacerbation of neurological alterations. Therapeutic strategies include multidisciplinary approaches aimed at addressing in a concerted manner, different pathways involved in its pathophysiology.

KEYWORDS

Metabolic Syndrome, Neuroprotection, Oxidative Stress, Brain, Hypoxia.

RESUMEN

Introducción: a lo largo de los años, la prevalencia del síndrome metabólico ha aumentado drásticamente en los países en desarrollo como un subproducto importante de la industrialización. Muchos factores, como el consumo de dietas hipercalóricas y el sedentarismo, favorecen la propagación de este trastorno. Sin duda, la incidencia masiva y aún creciente del síndrome metabólico sitúa a esta epidemia como un importante problema de salud pública. El síndrome metabólico es también un factor de riesgo neurológico y psiquiátrico. En este trabajo, se realizará una revisión exploratoria de literatura en el tema.

En este trabajo, relevamos la información en cuanto a qué se sabe del síndrome metabólico más allá de su asociación clásica con la enfermedad cardiovascular y la diabetes mellitus tipo 2, ya que el síndrome metabólico también representa un factor de riesgo para el tejido nervioso y amenaza la función neuronal. Primero, presentamos algunos conceptos esenciales de la fisiopatología de síndrome metabólico. En segundo lugar, exploramos algunos enfoques neuroprotectores en síndrome metabólico relacionados con la hipoxia cerebral.

Objetivos: actualizar, revisar de manera exploratoria, y sintetizar la bibliografía referente al impacto neurológico del síndrome metabólico, más allá de su asociación clásica con la enfermedad cardiovascular y la diabetes mellitus tipo 2. Definir y revisar conceptos esenciales de la fisiopatología de síndrome metabólico. Explorar estrategias de neuroprevención y neuroprotección en síndrome metabólico relacionados con la hipoxia cerebral terapéutica.

Métodos: se realizó un relevamiento exploratorio de bibliografía científica del período Enero 1989-Noviembre 2022. Criterios de selección/inclusión: publicaciones científicas conteniendo datos e información exploratoria sobre síndrome metabólico y comorbilidad neurológica y posibles abordajes neuroterapéuticos.

Fisiopatología: las vías metabólicas característicamente deterioradas en el síndrome metabólico conducen a hiperglucemia, resistencia a la insulina, inflamación e hipoxia, todo ello estrechamente relacionado con un estado prooxidativo generalizado. El estrés oxidativo es bien conocido por causar la destrucción de las estructuras celulares y la arquitectura de los tejidos. La alteración de la homeostasis redox y el estrés oxidativo alteran la matriz macromolecular del material genético nuclear, lípidos y proteínas, lo que a su vez altera las vías bioquímicas necesarias para la función celular normal.

Neuroprotección: se discuten diferentes estrategias neuroprotectoras que involucran cambios en el estilo de vida, medicamentos destinados a mitigar los síntomas cardinales de síndrome metabólico y tratamientos dirigidos a reducir el estrés oxidativo. Es bien sabido que la práctica rutinaria de ejercicio físico, en particular la actividad aeróbica, y una alimentación completa y equilibrada son factores clave para prevenir el síndrome metabólico. Sin embargo, el control farmacológico del síndrome metabólico en su conjunto y la hipertensión, la dislipidemia y la lesión endotelial correspondientes contribuyen a la mejora de la salud neuronal.

Conclusión: el desarrollo de síndrome metabólico se presenta como un factor de riesgo para el desarrollo y/o la exacerbación de alteraciones neurológicas. Las estrategias terapéuticas incluyen enfoques multidisciplinarios dirigidos a abordar de manera concertada, diferentes vías involucradas en su fisiopatología.

PALABRAS CLAVE

Síndrome Metabólico, Neuroprotección, Estrés Oxidativo, Cerebro, Hipoxia.

INTRODUCCIÓN

Se realizó una búsqueda bibliográfica preliminar para poder estimar el tamaño de la muestra disponible para nuestro estudio. La búsqueda se realizó en las plataformas PubMed, Google Académico y libros de medicina.

Se utilizaron combinaciones de términos Mesh (Medical Subject Headings) y filtros en la plataforma PubMed y se obtuvo:

- “Metabolic syndrome” con filtro de publicación de 5 años, se obtuvieron 441 resultados.
- “Metabolic syndrome prevalence” filtro de publicación de 5 años, se obtuvieron 226 resultados.
- “Metabolic syndrome” AND “brain” se obtuvieron 500 resultados.
- “Metabolic síndrome” AND “neurological” con filtro de 10 años, se obtuvieron 114 resultados.
- “Metabolic syndrome” AND “Alzheimer’s” OR “Parkinson’s” OR “memory” OR “cognitive” se obtuvieron 331 resultados
- “Metabolic syndrome” AND rats AND neuroprotection, se obtuvieron 8 resultados.
- “Metabolic syndrome” AND dementia OR psychiatric, se obtuvieron 3 resultados.
- Alzheimer’s AND “metabolic syndrome” (n=575)
- Parkinson’s AND “metabolic syndrome” (n=174)

- Alzheimer's AND ("metabolic syndrome" OR diabetes) (n=9288)
- dementia AND "metabolic syndrome" (n=552)
- [(ghrelin) AND (metabolic syndrome)] AND (neurodegenerative) (n=6)
- Metabolic syndrome brain hypoperfusion neurodegeneration (n=0)
- "Metabolic syndrome" AND hippocampus amyloid (n=16)
- "Metabolic syndrome" AND "brain hypoperfusion" AND neurodegeneration (n=5)

El análisis de los textos encontrados, una vez eliminadas las redundancias, permitió seleccionar de entre los hallados en primera instancia, los que sirvieron de fundamento y se incluyeron en esta revisión, en base a criterios de pertinencia y relevancia de la información respecto de los objetivos de este trabajo.

Definición

El síndrome metabólico (MetS) es un trastorno definido por la concurrencia de ciertas condiciones que individualmente suponen un aumento del riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (International Diabetes Federation, 2006). Actualmente, todavía existen controversias entre las diferentes Organizaciones de Salud sobre los criterios que deben cumplirse para el diagnóstico de este síndrome. La herramienta diagnóstica más aceptada es el consenso global descrito por la Federación Internacional de Diabetes (IDF) (International Diabetes Federation, 2006). que implica la presencia de:

- Obesidad central (basada en la circunferencia de la cintura): ≥ 80 cm para mujeres y ≥ 90 cm para hombres de origen hispano (los valores varían según el origen étnico).
- Más dos o más de los siguientes parámetros:
 1. Hipertrigliceridemia: ≥ 150 mg/dL, o en tratamiento para esta anomalía lipídica.
 2. HDL-colesterolemia por debajo de las recomendaciones: < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres, o antecedentes de tratamiento específico para esta anomalía lipídica.
 3. Hipertensión: PAS (presión arterial sistólica) ≥ 130 mmHg y/o PAD (presión arterial diastólica) ≥ 85 mmHg (valores medios en un período de 24 h)
 4. Hiperglucemia en ayunas: ≥ 100 mg/dL, hiperinsulinemia o DM2.

El MetS se ha asociado con esteatosis hepática, enfermedad respiratoria, enfermedad osteoarticular, poliquistosis ovárica y cáncer. El principal mecanismo implicado en la patogenia del MetS es la resistencia a la insulina, es decir, la respuesta (descenso de glucemia) insuficiente en presencia de niveles fisiológicos de insulina (Fahed y cols., 2021). Otros aspectos que actúan como factores desencadenantes o aceleradores del MetS e influyen en su desarrollo son los estresores ambientales, en su mayoría químicos, las infecciones, el estilo de vida (hábitos sedentarios, tabaquismo y factores nutricionales), la predisposición genética y otras enfermedades crónicas. Estas características tienen un denominador común que es el estado pro-oxidativo generalizado, favoreciendo a su vez la generación de radicales libres y resultando en estrés oxidativo (Di Majo y cols., 2022; Spahis y cols. 2017). Las vías metabólicas específicas típicamente afectadas por el desarrollo de MetS se discuten con más detalle más adelante en este trabajo.

Epidemiología

El MetS afecta a casi el 30 % de la población mundial, asociado con un aumento de 2 a 3 veces en la morbilidad y mortalidad en comparación con las personas sanas (Rochlani y cols., 2017). En lo que respecta a las estadísticas globales de MetS, un elemento importante a destacar es la falta de unanimidad en su diagnóstico, específicamente derivado de la variación regional de los valores de corte para la circunferencia de la cintura relacionados con la etnia (Meigs, 2002). Por lo tanto, el porcentaje calculado a escala mundial es sólo aproximado y debe ajustarse en función de la etnia predominante en un ámbito nacional.

A pesar de cualquier discrepancia de criterios, cobra relevancia la necesidad de reducir la prevalencia de este trastorno a escala mundial. La presencia de MetS no sólo reduce la esperanza de vida y la calidad de vida, sino que también genera una carga económica derivada de los altos costos de salud (Rask-Madsen y Kahn, 2012). Por esta razón, la Organización Mundial de la Salud (OMS) tiene como prioridad reducir la prevalencia mundial de enfermedades no transmisibles como ECV, DM2 y cáncer, que a nivel mundial representan el 63 % de las muertes totales. Un ejemplo de este enfoque previsto, aunque de difícil implementación y normatización, es la imposición de impuestos a las bebidas azucaradas.

Como se mencionó anteriormente, el MetS aumenta la mortalidad y la morbilidad y se asocia con un envejecimiento acelerado (Rask-Madsen y Kahn, 2012). El proceso de envejecimiento per se aumenta la susceptibilidad de un individuo a desarrollar CVD o DM2. Curiosamente, algunos informes corroboran cómo el MetS, incluso en ausencia de ECV o DM2, también incrementa la morbimortalidad (Meigs, 2002).

La relevancia de MetS en la sociedad industrializada moderna es innegable. Su asombrosa prevalencia mundial y la consiguiente disminución de la calidad de vida clasifican a este trastorno como un importante problema de salud pública.

Efectos del MetS en el sistema nervioso

A lo largo de los años, la importancia del MetS en relación con el riesgo cardiovascular y la progresión a DM2 se ha estudiado en detalle y se ha divulgado ampliamente, ya que la ECV es la principal causa de muerte en todo el mundo (World Health Organization, 2017). Sin embargo, la investigación ha sido escasa con respecto a los efectos del MetS en el tejido nervioso. En los últimos años, la evidencia cada vez mayor sugiere una correlación entre la enfermedad de Alzheimer y otras deficiencias cognitivas y el MetS. Estos resultados sugieren que este síndrome no solo actúa como factor de riesgo de ECV y DM2, sino que también contribuye a la progresión hacia la enfermedad de Alzheimer (Kim y Feldman, 2015; Etchegoyen y cols., 2018).

El tejido nervioso tiene dos poblaciones celulares muy diferentes: células neuronales y gliales. Las neuronas son células altamente especializadas que propagan estímulos eléctricos para lograr la transmisión sináptica, mientras que la glía (compuesta principalmente por astrocitos, oligodendrocitos y microglía) es responsable de mantener la homeostasis en el tejido nervioso. El cerebro depende de la glucosa como su principal fuente de energía, y una estricta regulación del metabolismo de la glucosa y las reservas de ATP son fundamentales para la salud cerebral (Mergenthaler y cols., 2013; Jah y Morrison, 2018).

Los objetivos de esta revisión son:

1. En primer lugar, revisar la fisiopatología del MetS y las consecuencias del metabolismo intrínsecamente alterado en el tejido nervioso.
2. Explorar algunos enfoques terapéuticos propuestos, destinados a reducir la función neuronal comprometida y el daño neurodegenerativo en MetS.

Fisiopatología

Descripción general

Es imperativo reconocer que el MetS se desarrolla en individuos genéticamente susceptibles (propios de su genoma individual) y se ve favorecido y agravado por ciertos hábitos epigenéticos poco saludables como un estilo de vida sedentario, consumo excesivo de alimentos y bebidas altamente calóricos, tabaquismo, estrés por largo plazo y muchos otros. Este complejo trastorno se caracteriza por un balance energético positivo sostenido, que genera progresivamente un ambiente inflamatorio leve debido a la activación de vías metabólicas anormales (Galassetti, 2012; Ren y cols. 2018; Kanagasabai y cols. 2019). En esta revisión se describen los mecanismos fundamentales implicados en MetS: hiperglucemia, resistencia a la insulina, inflamación y estrés oxidativo.

Los pacientes con MetS de inicio en la juventud temprana y de larga data, suelen ser propensos a desarrollar encefalopatía diabética debido al entorno diabetogénico, lo que implica déficits cognitivos moderados y cambios tanto neurofisiológicos como estructurales en el cerebro (Biessels y cols., 2002). Passos y cols. demostraron que las células senescentes tenían una mayor concentración de especies reactivas de oxígeno (ROS), mitocondrias disfuncionales, más roturas de doble cadena de ADN y telómeros más cortos. También se demostró que las ROS mitocondriales agravaban la senescencia dependiente del acortamiento telomérico (Passos y cols, 2007). Asimismo, algunos autores demostraron la relación entre la longitud de los telómeros y la enfermedad metabólica, lo que sugiere un mayor recambio celular y, por lo tanto, un envejecimiento celular acelerado (Loh y cols., 2021, Révész y cols., 2018). El aumento de la adiposidad abdominal típico del MetS se acompaña de un desgaste acelerado de los telómeros (Révész y cols., 2015).

Hiperglucemia

Es bien sabido que una alta concentración de glucosa en sangre favorece ciertas vías metabólicas. La más evidente es la del ciclo de los ácidos tricarbónicos, debido a una abundante cantidad de sustrato que a su vez alimenta la cadena sucesiva de transporte de electrones. Este excedente de energía crea un desequilibrio de especies de oxígeno parcialmente reducidas que favorecen a los compuestos oxidantes sobre los antioxidantes y dan como resultado estrés oxidativo (Kawahito y cols., 2009). En otras palabras, se produce un desbalance del estado redox compatible con el estado de salud.

Otro mecanismo bien conocido y descrito es la red de reacciones de glicación que produce estrés oxidativo junto con la toxicidad de la glucosa (Kaneto y cols., 1996). Los productos finales de glicación avanzada (AGE, advanced glycation end products) se forman como resultado de estas reacciones no enzimáticas y promueven la inflamación al interactuar con el receptor de AGE (RAGE) en las células del sistema inmunológico (Gkogkolou y Böhm, 2012). La activación de los receptores RAGE promueve la activación de múltiples rutas de señalización intracelular que incluyen quinasas (por ejemplo, MAP quinasas, PI3 quinasa), factores de transcripción como el factor nuclear- κ B (NF κ B) y la proteína activadora-1. Esta cascada de señalización activa la expresión adicional de citocinas, quimiocinas, enzimas y factores de crecimiento, lo que da como resultado un entorno proinflamatorio generalizado que conduce al estrés oxidativo (Medzhitov y Horng, 2009), y viceversa, en un ciclo vicioso difícil de interrumpir.

Además, la hiperglucemia reduce los niveles de antioxidantes y aumenta la producción de radicales libres. Las enzimas superóxido dismutasa (SOD) y catalasa o glutatión peroxidasa implicadas en la defensa antioxidante están disminuídas en el cerebro diabético (Kumar y Menon 1993; Makar y cols., 1995; Miranda y cols., 2007; Alvarez-Nölting y cols., 2012). Sin embargo, la posible fuente de estrés oxidativo en la lesión cerebral también incluye la autooxidación de la glucosa, la peroxidación lipídica y la disminución de las concentraciones tisulares de antioxidantes de bajo peso molecular como el glutatión reducido (GSH) (Reagan y cols., 2000; Grillo y cols., 2003; Reed y cols., 2008; Muriach y cols., 2006). Esta alteración de los niveles reducidos de glutatión puede estar relacionada con un aumento de la actividad de la ruta de los polialcoholes, ya que ésta lleva a un agotamiento del contenido de NADPH necesario para la reducción enzimática del glutatión oxidado (Oates, 2002).

En general, la hiperglucemia crea un entorno prooxidativo en el tejido vivo que involucra varios mecanismos. Esta condición causa un efecto perjudicial en varias células y tejidos, especialmente en aquéllos más vulnerables debido a una defensa antioxidante insuficiente como es el caso de las células β pancreáticas (Kaneto y cols., 1999).

Resistencia a insulina

La insulina es bien conocida por su papel en la regulación del metabolismo de la glucosa en el cuerpo. Sin embargo, la insulina tiene otras funciones en el sistema nervioso central relacionadas con los procesos cognitivos, la memoria y la plasticidad sináptica (Zhao y Alkon, 2001). En consecuencia, la deficiencia de insulina característica de la diabetes mellitus tipo 1 o la hiperinsulinemia típica de la diabetes mellitus tipo 2 podrían estar asociadas con eventos degenerativos en el cerebro (Xu y cols., 2004).

Estudios recientes han sugerido que el sistema nervioso también es capaz de desarrollar resistencia a la insulina. Ésto es posible a pesar de que, si bien las neuronas no dependen de la insulina para obtener energía para su funcionamiento, sí tienen receptores para insulina y responden a la insulina (Belfiore y cols., 2009). Los receptores de insulina se expresan en áreas del cerebro como el bulbo olfatorio, la corteza cerebral, el hipocampo, el hipotálamo y la amígdala. La resistencia a insulina en las neuronas sensoriales afecta negativamente la respuesta celular a los factores de crecimiento, lo que lleva a la neurodegeneración y la neuropatía con el tiempo. Con respecto al metabolismo mitocondrial, la insulina regula la vía de señalización de transducción intracelular PI3K/Akt (fosfatidilinositol 3-quinasa/serina/treonina-específica de proteína quinasa B) (Zhang y cols., 2022; Cheng y cols., 2010) que promueve la supervivencia y el crecimiento en respuesta a señales extracelulares. Ésto, a su vez, afecta a las mitocondrias neuronales, lo que resulta en aumento del estrés oxidativo (Fisher-Wellman y Neuffer, 2012).

En mamíferos, existe evidencia de la participación del complejo enzimático mTOR por sus siglas en inglés (mammalian Target of Rapamycin), o diana receptora de rapamicina, en la senescencia celular. La vía del mTOR es activada por una señal dependiente de insulina. El mTOR modula el crecimiento celular y el metabolismo celular en respuesta a factores de crecimiento, nutrientes y las condiciones energéticas de la célula. Este complejo enzimático regula la multiplicación y supervivencia celulares, decidiendo si una célula emplea su energía en repararse o en multiplicarse. La pérdida de la señalización de mTOR interrumpe múltiples pasos en el metabolismo de la glucosa, la producción de energía, la función mitocondrial y reduce el crecimiento celular (Blagosklonny, 2013).

Inflamación

La inflamación es un proceso biológicamente esencial que se erige como denominador común en diversas circunstancias patológicas. La reacción inflamatoria se desencadena en respuesta al daño tisular en un intento de restaurar la homeostasis tisular a través de mecanismos de reparación. En condiciones fisiológicas, la reacción inflamatoria es controlada y autolimitada. Sin embargo, cuando se interrumpe la fina regulación concertada de estos mecanismos, la respuesta inflamatoria descontrolada suele terminar en efectos perjudiciales e injuria celular y tisulares (Chaplin y cols., 2018).

El sistema inmunológico es increíblemente complejo y media la respuesta a estímulos extraños al organismo. Cuando la respuesta inflamatoria no puede restaurar la homeostasis, el estrés sistémico y celular persiste y se desarrollan anomalías fisiológicas (Chovatiya y Medzhitov, 2014). La diabetes es un ejemplo de enfermedad inflamatoria crónica (Zhong y cols., 2017).

La producción de ROS es una respuesta típica a la estimulación de las células del sistema inmunitario (Meier y cols., 1989; Banerjee y cols., 2020). Tanto los estados inflamatorios agudos como los crónicos tienen alteraciones del equilibrio redox debido a la mayor generación de agentes oxidantes (Zhong y cols., 2017; Li y cols., 2013; Roberts y cols., 2010; Rochette y cols., 2013). Numerosos estudios a lo largo de los años han demostrado una fuerte asociación entre el estrés oxidativo y la inflamación. Los receptores tipo Toll (TLR) activan el NF κ B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas), que es un complejo proteico que controla la transcripción del ADN y regula la inflamación. A su vez el NF κ B está controlado por cientos de genes y es también un factor nuclear sensible al metabolismo óxidoreductor o redox. Los TLR se encuentran en un punto

clave entre la regulación del estrés oxidativo y la inflamación.

Estudios realizados usando diferentes modelos experimentales han informado que la activación de NFκB y citocinas proinflamatorias se asocia con disfunción neuronal, pérdida neuronal y deterioro de la función cognitiva (Li y cols., 2013; Mattson y Camandola, 2001; Vincent y cols., 2002; Cai y Liu, 2012). El NFκB activado puede provocar una disfunción celular inducida por el estrés oxidativo o la muerte debido a la inducción de productos citotóxicos, que exacerban la inflamación y promueven la apoptosis (Loop and Pahl, 2003; Morgan y Liu, 2011). La sobrealimentación se considera un factor ambiental independiente que activa el sistema inmunitario innato y desencadena una forma atípica de inflamación que conduce a una disfunción metabólica en el sistema nervioso central (Cai y Liu, 2012). Esta cascada inflamatoria también puede afectar al hipotálamo y por lo tanto al control del apetito, el gasto de energía, el metabolismo de carbohidratos y lípidos y la regulación de la presión arterial (Al-Sulaiti y cols., 2019; Schenk y cols., 2008; Zhang y cols., 2008; Shoelsen y Goldfine, 2000; Lam y cols., 2005; Meister, 2007). La vía molecular implicada en esta disfunción es la activación de IKKβ/NFκB (Sonoda y cols., 2007; Cai, 2009; Lumeng y Saltiel, 2011). El IKK-β es una enzima que actúa como una subunidad proteica de la cinasa IκB, que es un componente de la vía de señalización intracelular activada por citocinas implicada en el desencadenamiento de respuestas inmunitarias y provoca la activación de NF-κB.

El retículo endoplásmico también juega un papel clave en el desequilibrio metabólico causado por el estrés oxidativo, ya que depende de la actividad de la vía IKKβ/NFκB (Zhang y cols., 2008; Purkayastha y Zhang, 2011) y provoca la acumulación de ROS (Cullinan y Diehl, 2006). La exposición sostenida a altos niveles de glucosa en sangre promueve el estrés oxidativo generando radicales libres oxidativos y glicosilación aberrante de proteínas. Zhang y cols. (2013) han informado de un aumento en la expresión de la proteína homóloga (CHOP) C/EBP (CCAAT/enhancer-binding protein) en el hipocampo de ratas diabéticas. Los resultados del estudio sugieren que la apoptosis mediada por estrés del retículo endoplásmico (RE) dependiente de CHOP puede estar involucrada en el deterioro de las sinapsis y las neuronas en el hipocampo inducido por la hiperglucemia, promoviendo el deterioro cognitivo diabético (Lopez-Vilaret y cols. 2021). El mal manejo de la diabetes mellitus, así como del MetS provocan deterioro cognitivo, si bien los mecanismos aún no están fehacientemente confirmados (Zhang y cols., 2013).

Estrés oxidativo

Como se describió anteriormente, la insulinoresistencia, la inflamación y la hiperglucemia inducen estrés oxidativo. El concepto actual de estrés oxidativo concebido por Helmut y Jones es un “desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes a favor de los oxidantes, lo que conduce a una interrupción de la señalización y el control redox, y/o daño molecular” (Jones y Sies, 2015). Los radicales libres son moléculas altamente inestables y reactivas que alteran la estructura de las proteínas y modifican las propiedades fisicoquímicas de las membranas, lo que da como resultado formación de vesícula lisosomales y daño celular. Algunos ejemplos cardinales de radicales libres son las bien conocidas especies reactivas de oxígeno (ROS), que son subproductos de la reducción parcial de O₂ parcial de O₂ (figura 1).

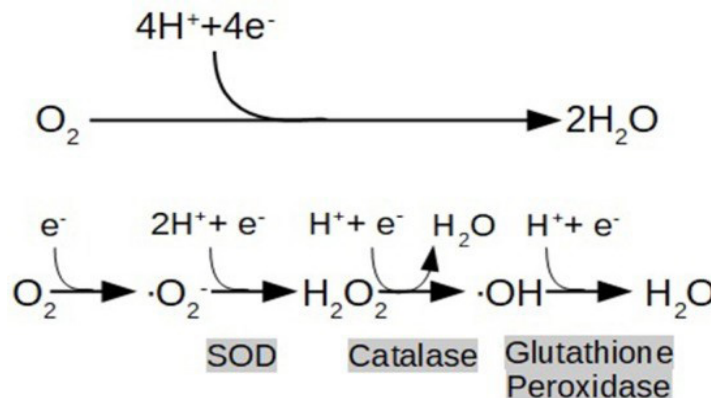


Figura 1. Ruta metabólica final de la cadena de transporte de electrones mitocondrial

Fuente: Etchegoyen y cols., 2018.

Se representa la reducción completa de oxígeno (O₂) a agua (H₂O) y la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) como consecuencia de su reducción parcial: O²⁻ (anión superóxido), H₂O₂ (hidrógeno peróxido), OH (radical hidroxilo con un electrón desapareado altamente reactivo, equivalente a la forma neutra del anión hidroxilo). Resaltadas en gris se muestran las enzimas que catalizan las reacciones (SOD: superóxido dimutasa). Esta reacción fundamental ocurre en el Complejo IV de la cadena de transporte de electrones durante la respiración

en condiciones fisiológicas (Zhao y cols., 2019).

Se sabe que la aparición de oxígeno en la atmósfera del planeta Tierra está directamente relacionada con el origen de las usinas energéticas celulares: las mitocondrias (Martin y cols., 2003). Las mitocondrias no sólo suministran a la célula una mayor cantidad de ATP en comparación con otras vías metabólicas, sino que también juegan un papel importante en la señalización de la apoptosis, la termorregulación y otros procesos vitales. La adaptación a un estilo de vida aeróbico benefició a las células eucariotas de muchas maneras, pero también trajo complicaciones. Desafortunadamente, el entorno aeróbico genera ROS (Zhao y cols., 2019), y las mitocondrias son la principal fuente celular de ROS. Los tejidos metabólicamente activos como el hígado, el corazón y el cerebro son los principales contribuyentes de ROS al cuerpo (Tahara y cols., 2009).

La cantidad relativa de ROS, que normalmente se producen en bajas concentraciones como subproductos de procesos fisiológicos como la respiración, se mantiene bajo control gracias a una amplia gama de enzimas y moléculas antioxidantes como el ácido ascórbico o vitamina C, el alfatocoferol o vitamina E, y los β -carotenos, entre otros (Birben y cols., 2012). Cuando la homeostasis redox se ve afectada, los ROS se producen en exceso, superando la capacidad antioxidante fisiológica y generando estrés oxidativo. Ésto provoca cambios estructurales y conformacionales en las proteínas mitocondriales, los lípidos y el material nuclear, los que afectan su función. La disfunción mitocondrial en particular, eventualmente conduce al daño de las células nerviosas. Dado que el tejido nervioso es metabólicamente muy activo y depende críticamente del suministro de energía, no puede funcionar correctamente en condiciones de insuficiencia de ATP (Bhat y cols., 2015).

En los pacientes diabéticos, el envejecimiento puede estar asociado con disfunción cerebral. Esto es consistente con el vínculo entre el envejecimiento y la muerte celular y el estrés oxidativo mediado por los radicales libres (Launer, 2005). En estas condiciones patológicas, el estrés celular desencadena daño mitocondrial oxidativo, que a su vez puede conducir a apoptosis y/o necrosis (Ott y cols., 2007). El estrés oxidativo inducido por apoptosis se ha relacionado con la inhibición de la neurogénesis (Chui y cols., 2020). La alteración en la cascada transportadora de electrones en la mitocondria, la formación de ROS, la disfunción del metabolismo mitocondrial y el estrés oxidativo son reconocidos como los principales responsables de las complicaciones relacionadas con la diabetes (Wang y Chen, 2016).

Un número cada vez mayor de estudios confirma que no sólo cada una de las condiciones que en su conjunto determinan la existencia de síndrome metabólico sino, en mayor medida, el síndrome metabólico como trastorno complejo, en particular, son factores de riesgo para la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer. Asimismo, numerosos estudios han revelado que la homocisteína, asociada a la disfunción endotelial, es responsable de la liberación de peróxido de hidrógeno que provoca estrés oxidativo celular e inflamación mediada por daño celular *in vitro* (Rozycka y cols., 2013). Existe consenso en que la microglía activada es un mediador clave asociado con los factores proinflamatorios y neurotóxicos involucrados en la progresión de enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer. Estos factores proinflamatorios y neurotóxicos incluyen citoquinas como la interleuquina-6 (IL-6) y la interleuquina-1 β (IL-1 β), el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y las ROS, lo que contribuye al estrés oxidativo (Bayarsaikhan y cols., 2015).

Inexorablemente, la falla en la homeostasis energética que involucra múltiples vías metabólicas en el MetS se convierte en la fuerza impulsora del estrés oxidativo. El MetS debe considerarse no sólo como predictor de riesgo de enfermedades cardiovasculares y DM2, sino también como una amenaza silenciosa para el rendimiento cognitivo (Kim y Feldman, 2015). El MetS imprime un alto riesgo de desarrollo de procesos neurodegenerativos, alteraciones psiquiátricas (Sneller y cols, 2021; Efthymiou y cols. 2022) y agravación de procesos preexistentes (Kim y Feldman, 2015).

Hipoxia

El síndrome metabólico (MetS) se asocia con un alto riesgo de enfermedades y eventos cerebrovasculares, entre los que se incluye la isquemia cerebral (Aoqui y cols., 2014). Las vías metabólicas anormales involucradas en el MetS se encuentran en una amplia variedad de tejidos, órganos y sistemas, incluido el sistema cardiovascular. La disfunción microvascular se asocia particularmente con MetS (Czernichow y cols., 2010). Ésto no es sorprendente ya que la DM2 progresa hacia una disfunción micro y macrovascular (Zhao y cols., 2019). Además, en relación con el aumento de presión arterial, se observa disminución de la elasticidad de las paredes arteriales y aumento de rigidez arterial con aumento en la velocidad de la onda del pulso en individuos con MetS (Greenstein y cols., 2009). Las alteraciones circulatorias en el MetS llevan eventualmente a degeneración vascular y circulación defectuosa, que a su vez conduce a la hipoxia en órganos diana como el cerebro.

Cada vez hay más evidencia de obesidad asociada con cambios en el tejido adiposo perivascular, que da lugar a un tono vasoactivo alterado a nivel de la microvasculatura (Obadia y cols., 2017). Algunos factores clave que pueden desempeñar un papel crucial con respecto a estas modificaciones vasculares son las moléculas cardinales que aumentan sustancialmente en MetS: ácidos grasos libres y adipocinas (TNF- α) (Greenstein y cols., 2009). Además, las personas con MetS no sólo tienen mayor probabilidad de disfunción microvascular, sino que también

son más susceptibles al daño durante los eventos de isquemia-reperusión considerando las alteraciones redox del metabolismo propias de la condición (Aoqui y cols., 2014).

El conglomerado de estos elementos plantea importantes factores de riesgo para producir hipoxia en tejidos que tienen un requerimiento estricto de aporte de oxígeno, como es el tejido nervioso. La unidad neurovascular (compuesta por neuronas, astrocitos y células endoteliales) es la estructura encargada de mantener la homeostasis del cerebro (Gorelick y cols., 2011). Los estudios muestran que la disfunción de esta unidad juega un papel crucial en la aparición de enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer (Zlokovic, 2008; Grammas, 2011; Marchesi, 2013). De hecho, se ha informado de casos de pacientes con accidente cerebrovascular que progresan hacia daños neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, donde la lesión hipóxica/isquémica promueve la formación de placa de β -amiloide (Guglielmotto y cols., 2009; Vargas-Soria y cols. 2022).

Neuroprotección

Se entiende por neuroprotección al conjunto de acciones terapéuticas tendientes a prevenir, reducir la severidad y/o limitar la progresión de la degeneración neuronal (Orsini y cols., 2016). Una amplia gama de estímulos nocivos puede desencadenar daños en el tejido nervioso. Entre los mismos, las vías metabólicas alteradas (Etchegoyen y cols., 2018) y la hipoxia son el foco principal de esta revisión.

Los enfoques terapéuticos con respecto a la neuroprotección discutidos en esta revisión comprenden tres instancias: hábitos y estilo de vida, medicación para los signos y síntomas de MetS (hipertensión, hiperglucemia y dislipidemia) y tratamiento antioxidante/antiinflamatorio.

Estilo de vida: hábitos nutricionales y ejercicio

Un pilar fundamental de la neuroprotección en el contexto del síndrome metabólico se refiere a la búsqueda del bienestar físico obtenido mediante una dieta equilibrada y la práctica rutinaria de ejercicio moderado desde un enfoque multidisciplinario (Georgakouli y cols. 2022; Korivi y Liu. 2020). La intervención y cambios en el estilo de vida, incluyendo hábitos más saludables y eliminando hábitos nocivos, puede, en algunos individuos por sí misma revertir la hipertensión, la hiperglucemia y la dislipidemia, sin necesidad de implementar tratamiento farmacológico (CastroBarquero y cols., 2020; Alkhulaifi y Darkoh, 2022; Kim y cols. 2022; Phillips y cols. 2018; Schutte y cols, 2022). La dieta y el estilo de vida son los principales determinantes modificables de la inflamación, la hipertensión, la dislipidemia aterogénica, el metabolismo de la glucosa y la obesidad central y deben ser el objetivo de la prevención y el tratamiento del síndrome metabólico y sus alteraciones neurológicas. La resistencia a la insulina, los niveles elevados de insulina en ayunas y en el período posprandial, la intolerancia a los carbohidratos y, en última instancia, la diabetes y el síndrome metabólico se han relacionado con un mayor riesgo cardiovascular y alteraciones neurológicas.

Hábitos nutricionales

Es recomendable reducir la ingesta diaria de calorías y adoptar un formato nutricional similar a la dieta mediterránea o las estrategias dietéticas indicados para detener la hipertensión o DASH por sus siglas en inglés (Dietary Approaches to Stop Hypertension). Si bien ambas estrategias dietéticas mejoran el perfil bioquímico del paciente, las DASH suelen ser más beneficiosas en casos de pacientes hipertensos en los que suele alcanzarse un buen control de la presión arterial (Kaur, 2014). El Panel de tratamiento para adultos, ATP III (Adult Treatment Panel III) recomienda una dieta para el control del colesterol que contenga un 25-35 % de grasa total para reducir la concentración sérica de la fracción de colesterol de baja densidad (LDL-C) (Stone y cols., 2005). Los trabajos realizados por el grupo de Otero-Losada y cols. han informado que el consumo crónico de bebidas de cola altera la homeostasis metabólica con desarrollo de hiperglucemia, hipercolesterolemia, trigliceridemia e hipertensión arterial en particular de origen sistólico, en un modelo experimental murino. Los cambios suelen ser reversibles en su mayoría. La presión arterial sistólica y la mayoría de los parámetros bioquímicos se normalizan después de cambiar las bebidas de cola por agua común corriente durante un período prolongado de lavado. Sin embargo, la hipertrigliceridemia es resistente y persiste mucho tiempo después de suspender el consumo de bebida cola (Otero-Losada y cols., 2016 (a); Otero-Losada y cols., 2015; Otero-Losada y cols., 2014; Milei y cols., 2011).

Ejercicio

Los profesionales de la salud deben enfatizar en que se sigan programas de ejercicio de preferencia aeróbico durante 30 minutos o más en los que se realice actividad física de intensidad moderada como mínimo 3 veces por semana y preferiblemente todos los días (Piercy y cols., 2018). Los estudios de Otero-Losada y cols., mostraron efecto altamente beneficioso del ejercicio sobre la morfología pancreática en ratas que bebían bebida cola por tiempo prolongado. Estos resultados respaldan la correlación positiva ya aceptada entre el ejercicio y el bienestar físico (Otero-Losada y cols., 2016 (b); Rusowicz y cols., 2022).

Sin embargo, cuando la modificación de los hábitos de vida no revierte los valores patológicos, es el momento

de pasar al siguiente nivel de intervención que incluye un abordaje terapéutico de tipo farmacológico. Aún en ese caso, siempre apuntar a la práctica regular de ejercicio que promueve bienestar físico siempre debe complementar la medicación.

Medicamentos dirigidos a tratar los síntomas cardinales del MetS

Antihipertensivos

En la actualidad, se dispone de una amplia gama de fármacos antihipertensivos (Parati y cols., 2021). Sin embargo, la elección de una asociación farmacológica específica debe considerar una visión holística de cada paciente, teniendo siempre en cuenta la idiosincrasia individual y cualquier otro factor relevante (Bilen y Wenger, 2020). Existe una cierta estructura en cuanto al curso de administración de medicamentos que es validada por ensayos clínicos en pacientes hipertensos. El tratamiento debe iniciarse con un tratamiento monofarmacológico y sólo escalar indicando fármacos adicionales con diferente mecanismo de acción en pacientes que no normalizan su presión arterial (Klarenbach y cols., 2010).

Los fármacos de primera línea en la terapia farmacológica incluyen (Jones y cols., 2020):

- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) / Antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA) que inhiben la unión del receptor a la angiotensina II.
- Bloqueantes de los canales de calcio (CCB), receptores de dihidropiridina, que inhiben el ingreso de Ca^{2+} a las células del músculo liso de los vasos (endotelio vascular).
- Diuréticos tiazídicos que inhiben la reabsorción de Na^+ y Cl^- en los túbulos distales de la nefrona.

Los medicamentos de segunda línea en la terapia farmacológica se administran a pacientes con factores de riesgo o que desarrollan efectos secundarios en respuesta al tratamiento con los medicamentos de primera línea (Bilen y cols., 2020; Ozemek y cols., 2020; Smith y cols., 2020).

Hipolipemiantes

El enfoque farmacológico para normalizar los lípidos en sangre comprende una variedad de fármacos indicados según la anomalía específica del paciente (Tonkin y Byrnes, 2014). En pacientes con MetS, el objetivo farmacológico es disminuir las fracciones de LDL-C y los triglicéridos que son los de menor densidad y más aterogenicidad, y aumentar la fracción de HDL-C en sangre. Los fármacos clásicos de primera línea incluyen estatinas, fibratos e inhibidores de la absorción de colesterol, mientras que las tiazolidinedionas, los agonistas del péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1) y los inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 (DPP4) que inhiben la degradación de las incretinas, parecen ser alternativas terapéuticas prometedoras (Binesh Marvasti y Adeli, 2010).

Las estatinas disminuyen el nivel de LDL-C actuando como inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, que es la enzima clave en la síntesis endógena de colesterol (Baigent y cols., 2010). Los efectos secundarios adversos más frecuentes del tratamiento a largo plazo con estatinas son la hepatotoxicidad y la miopatía, con rabdomiolisis en particular (Sizar y cols., 2020).

El ezetimibe, inhibidor clásico de la absorción del colesterol, altera el transporte luminal del colesterol en el intestino delgado a nivel del enterocito (Tonkin y Byrnes, 2014). Este fármaco reduce el nivel de LDL-C en sangre y su efecto aumenta cuando se asocia con una estatina (Binesh y cols., 2010).

Otros fármacos utilizados en el síndrome metabólico son los fibratos, que activan los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR), mejorando finalmente el metabolismo de los lípidos y los carbohidratos. Los fibratos son muy efectivos para reducir los triglicéridos en sangre, reducir el LDL-C y aumentar el HDL-C (Staels y cols., 1998). Las tiazolidinedionas como la rosiglitazona son fármacos que aumentan la sensibilidad a la insulina, y también estimulan los receptores PPAR y se utilizan para normalizar la glucemia (Lu y cols., 2011). Las incretinas, típicamente, el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), son hormonas intestinales secretadas por las células enteroendocrinas minutos después de la ingestión de alimentos para estimular la secreción de insulina después de comer (Ahrén, 2003). Su uso es prometedor en pacientes con DM2 (Meier y Nauck, 2006). La dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) es la enzima responsable de reducir el nivel de incretina en sangre al nivel basal. Por tanto, la administración de inhibidores de la DPP-4 aumenta la insulinemia (Kendall y cols., 2006).

Antioxidantes

Como se describe en esta revisión, el denominador común de varias de las condiciones coexistentes y determinantes del MetS es la alteración del equilibrio redox a expensas de un estado generalizado prooxidativo. Se ha evaluado el uso de diversas estrategias antioxidantes para mitigar el estrés oxidativo, principalmente en la neuropatía diabética (Spychalowicz y cols., 2012).

Entre la amplia variedad de compuestos antioxidantes, se han estudiado a fondo los siguientes:

- Vitaminas A, C y E
- Flavonoides

- Ácido alfa lipoico (ALA)
- Luteína y ácido docosahexaenoico (DHA)

Otros antioxidantes también han mostrado neuroprotección. Tal es el caso de los aminoácidos taurina, acetil L-carnitina, N-acetilcisteína (Negre-Salvayre y cols., 2008; Hosseini y Abdollahi, 2013; Shakher y Stevens, 2011; Wang y cols., 2011), secuestrantes sintéticos de ROS como tempol y complejos enzimáticos miméticos de la superóxido-dismutasa (SOD) (De Silva y cols., 2016) y resveratrol que disminuye la actividad de NF- κ B. Además, el TNF- α , la IL-6 y la Cox-2, la angiopoyetina-1 que protege contra el infarto cerebral (Nguyen y cols., 2012), las citocinas antiinflamatorias IL-10 e IL-8 (Shukla y cols., 2017), antioxidantes mitocondriales como la ubiquinona o coenzima Q10 (Chew y Watts, 2004), y las proteínas desacoplantes (UCP, uncoupling proteins) (Green y cols., 2004; Harper y cols., 2001) ejercen efectos neuroprotectores. Algunos de estos fármacos como el tempol y las citoquinas antiinflamatorias han mejorado la respuesta a los eventos hipóxicos reduciendo la propagación de las microhemorragias (Han y cols., 2015).

Las vitaminas A (retinoides preformados como el retinol y sus derivados, retinal y ácido retinoico; y varios carotenoides provitamina A como el beta-caroteno), C (ácido ascórbico) y E (α -tocoferol) son antioxidantes aportados por ciertos alimentos y son capaces de reducir directamente los radicales libres y participar en el reciclaje de cofactores antioxidantes como la ubiquinona o coenzima Q-10 (Han y cols., 2015). Las vitaminas antioxidantes también estimulan el sistema inmunológico, preservan la estructura del ADN evitando el daño oxidativo y alivian la sintomatología de la neuropatía diabética, todo relacionado con la reducción del estrés oxidativo (Shukla y cols., 2017; Pang y cols., 2020; Kitada y cols., 2019; Shen y cols., 2022; Xu y cols., 2020).

Varias subclases de flavonoides son captadores de radicales libres que se encuentran en las plantas (Pérez-Torres y cols., 2021; Sandoval y cols., 2020; Abdallah y cols., 2016; Muhammad Abdul Kadar y cols., 2021). Algunos ejemplos son la proantocianidina, la luteolina, la hesperidina, la fisetina, el galato de epigallocatequina, la rutina y la quercetina que poseen actividades antioxidantes y protegen contra la neuropatía diabética (Wang y cols., 2011; Cui y cols., 2008; Yoshitomi y cols., 2021; Maher y cols., 2011; Baluchnejadmojarad y Roghani, 2012; Onikanni y cols., 2022; Mansouri y cols., 2011).

El ácido alfa lipoico (ALA), una molécula antioxidante anfifílica, ha demostrado ser probablemente el antioxidante más exitoso en los ensayos clínicos (Yan y cols., 2020). Tanto el ALA como su metabolito activo, el ácido dihidroxilipoico (DHLA), actúan a diferentes niveles como potentes neutralizadores de radicales libres y formadores de quelatos metálicos, inhibiendo las vías de la hexosamina y de los AGE (Advanced Glycation End products, productos finales de glicosilación avanzada, altamente reactivos y formadores de ROS, y también participan en la regeneración intracelular del ácido ascórbico (vitamina C), el alfa-tocoferol (vitamina E) y el glutatión oxidado (GSSG) (Packer y cols., 2001; Du y cols., 2008). Muchos modelos experimentales respaldan los efectos beneficiosos del ALA en la neuropatía diabética (Yan y cols., 2020, Du y cols., 2008; Ametov y cols., 2003; Ziegler y cols., 2011; Nagamatsu y cols., 1995; Baydas y cols., 2004; Tankova y cols., 2005; Toth y cols., 2021; Solmonson y DeBerardinis, 2018).

También se ha informado del éxito en la respuesta al tratamiento con la asociación de luteína y ácido docosahexaenoico (DHA) en el cerebro de animales diabéticos, y la forma en que estas sustancias pudieron mitigar el ambiente intrínsecamente oxidativo en la diabetes (Muriach y cols., 2008; Arnal y cols., 2010). Además, el tratamiento con DHA mejoró la memoria y las habilidades de aprendizaje en pacientes con enfermedad de Alzheimer (Yurko-Mauro y cols., 2010) en paralelo con una disminución en la lipoperoxidación y la producción de ROS (Hashimoto y cols., 2005).

Medicamentos que actúan a través de vías metabólicas para mitigar el estrés oxidativo

Diversos proyectos de investigación han estudiado la secuencia descendente de reacciones y vías bioquímicas involucradas en la generación de estrés oxidativo como posibles dianas para el tratamiento de la neuropatía oxidativa. A los efectos de esta revisión, nos centraremos en los inhibidores de la aldosa reductasa, los inhibidores de PKC y los agentes anti-AGE.

Inhibidores de la aldosa reductasa

La enzima aldosa reductasa participa en la síntesis de sorbitol y fructosa. Los inhibidores de la aldosa reductasa disminuyen la cantidad de glucosa que entra en la vía de los polioles evitando la acumulación neuronal de sorbitol y fructosa. Basado en el efecto positivo de la administración de inhibidores de la aldosa reductasa en neuropatías causadas por estrés oxidativo (Hotta y cols., 1996; Yagihashi y cols., 2001), se realizaron ensayos clínicos para probar los efectos de Fidarestat (SNK-860) (Hotta y cols., 2001), Epalrestat [Hotta y cols., 2006; Ramírez y Borja, 2008; Sharma y Sharma, 2008] y Ranirestat (AS -3201) (Bril y Buchanan, 2004; Bril y cols., 2009). Hasta la fecha, sólo Epalrestat tiene licencia para ser utilizado en Japón, mientras que los otros dos fueron retirados del mercado (Casellini y Vinik, 2006; Schemmel y cols., 2010; Kawai y cols., 2010).

Inhibidores de la proteína quinasa c (pkc)

La proteína quinasa C (PKC) participa en la activación de proteínas reguladoras clave, responsables de la síntesis de neurotransmisores, y es esencial para la conducción del impulso nervioso. Diferentes estudios han demostrado que la PKC participa en el alivio del dolor neuropático (Chattopadhyay y cols., 2008, Norcini y cols., 2009). El inhibidor específico de PKC-1b, Ruboxistaurin, mejoró la velocidad axonal y el flujo sanguíneo endoneural en ratas diabéticas (Nakamura y cols., 1999). En ensayos clínicos, la ruboxistaurina retrasó la progresión de la neuropatía diabética pero no fue eficaz para suprimir la sintomatología neuropática (Vinik y cols., 2005).

Agentes que reducen la formación de productos finales de glicación avanzada (age)

Algunos medicamentos pueden prevenir o inhibir la formación y acumulación de AGE. La familia de fármacos anti-AGE también es responsable de interrumpir la interacción entre los AGE y los receptores de AGE (RAGE), que de otro modo magnificarían el daño oxidativo. Algunos ejemplos de estos agentes son la benfotiamina, la aminoguanidina, la aspirina y la rapamicina (Alkhalaf y cols., 2012; Edwards y cols., 2008; Bönhof y cols., 2022). La benfotiamina aumenta la actividad de la enzima transcetolasa, que es responsable de conducir los sustratos de los AGE a la vía de las pentosas fosfato, lo que reduce el daño hiperglucémico. La benfotiamina también inhibe el aumento de UDP-N-acetilglucosamina (UDP-GlcNAc), lo que a su vez limita la capacidad de los sustratos para entrar en la vía de la hexosamina, reduciendo la producción de AGE (Stirban y cols., 2007; Balakumar y cols., 2010).

La aminoguanidina reacciona con la 3-desoxiglucosona, un precursor de los AGE, inactivando los residuos de carbonilo reactivos esenciales para la actividad enzimática y previniendo la formación de los AGE (Thornalley, 2003). Sin embargo, los estudios sobre este compuesto se interrumpieron debido a su toxicidad (Yan y cols., 2008).

Los estudios in vitro han demostrado que la aspirina inhibe la producción de pentosidina (un AGE) al aceptar radicales libres y quelantes iónicos en presencia de colágeno (Urios y cols., 2007).

Luego de una lesión cerebral traumática, la administración de rapamicina, un inhibidor de la vía proapoptótica mTOR-p53-Bax, se asoció con un aumento en el número de neuronas, disminución del índice de apoptosis y mejora de la respuesta neuroconductual, que fue potencialmente mediada por la inactivación del eje mTOR-p53-Bax. (Ding y cols., 2014). El cotratamiento con rapamicina/metformina normalizó la sensibilidad a insulina y redujo las complicaciones del MetS en ratones con diabetes tipo 2 (Reifsnyder y cols., 2022).

La rapamicina mejoró la función cognitiva en modelos murinos con enfermedad de Alzheimer asociado a un efecto a nivel de vía de señalización del receptor de insulina (Nguyen y cols., 2021). El tratamiento con rapamicina en varios modelos de ratones con enfermedad de Alzheimer redujo el depósito de proteína amiloide- β , la fosforilación de la proteína tau y la densidad de ovillos neurofibrilares; restableció el flujo sanguíneo cerebral; preservando la integridad de la barrera hematoencefálica, con mejora de la función cognitiva (Kaerberlein y Galvan, 2019).

Investigación de científicos argentinos

El grupo de Otero-Losada y cols ha estudiado por años los efectos del consumo crónico de bebidas de cola en modelos murinos. Este grupo ha producido varias publicaciones donde se muestra evidencia clara de los efectos beneficiosos de un período de lavado (dieta) y ejercicio.

Otro estudio realizado por el mismo grupo incluyó a pacientes adultos mayores de ambos sexos que asistían al consultorio por controles periódicos de rutina, con el objetivo de evaluar la efectividad de la suplementación con antioxidantes a corto plazo. Los resultados del estudio confirmaron que la suplementación con antioxidantes mejoró la bioquímica plasmática como resultado de los cambios en el metabolismo oxidativo, típicamente en aquellos pacientes que tenían una baja concentración basal de antioxidantes endógenos en plasma. En base a estos resultados, se recomendó determinar el nivel basal de antioxidantes plasmáticos antes de iniciar cualquier suplementación con antioxidantes en pacientes cardiovasculares de edad avanzada, una población particularmente vulnerable con precauciones especiales a ser tenidas en cuenta. No sólo no se informaron efectos adversos durante el curso del estudio, sino que algunos participantes referían “sentirse más vital” o experimentar un estado de “bienestar general” (Otero-Losada y cols., 2013).

CONCLUSIÓN

El Síndrome Metabólico es un trastorno cada vez mayor que afecta hasta el 25% de la población en los países industrializados con alto nivel de morbimortalidad. Dado estas proporciones, se ha convertido en una epidemia de interés para la salud pública. La creciente evidencia muestra que el MetS es un factor de riesgo para el desarrollo de trastornos neurológicos, más allá de su asociación clásica con la enfermedad cardiovascular y la diabetes mellitus tipo 2 (Maiuolo y cols., 2021).

La hiperglucemia, la resistencia a la insulina, la inflamación, el estrés oxidativo y la hipoxia son vías patológicas

clave asociadas con MetS. Es cuestión de tiempo hasta que este conjunto de condiciones provoque daños en los tejidos de los órganos diana, como el cerebro y la microvasculatura en el sistema nervioso. El estrés oxidativo y la hipoxia se asocian con mayor riesgo de enfermedades neurológicas como el Alzheimer y el Parkinson (Shukla y cols., 2017; Ecthegoyen y cols., 2018).

Las estrategias terapéuticas sugeridas en esta revisión implican intervenciones multidisciplinares que impactan a nivel de diferentes vías patológicas de manera concertada. Éstas incluyen mejorar el estilo de vida y los hábitos diarios (dieta y ejercicio), tratar los síntomas cardinales del MetS y reducir la carga prooxidativa en los pacientes afectados. La terapia antioxidante no se usa de forma rutinaria en MetS, aunque se dispone de una amplia investigación relativa a sus beneficios en la neuropatía diabética. Por lo tanto, consideramos que la disminución del estado prooxidativo en pacientes con MetS puede desempeñar un papel fundamental en la reducción del daño hipóxico cerebral y los déficits de comportamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abdallah HM, El-Bassossy HM, Mohamed GA, El-Halawany AM, Alshali KZ, Banjar ZM. Phenolics from *Garcinia mangostana* alleviate exaggerated vasoconstriction in metabolic syndrome through direct vasodilatation and nitric oxide generation. *BMC Complement Altern Med*. 2016 Sep 13;16(1):359. doi: 10.1186/s12906-016-1340-5. PMID: 27618982; PMCID: PMC5020522.
2. Ahrén B. Gut peptides and type 2 diabetes mellitus treatment. *Current Diabetes Reports* 2003; 3(5), 365–372. doi:10.1007/s11892-003-0079-9.
3. Alkhalaf A, Kleefstra N, Groenier KH, Bilo HJ, Gans RO, Heeringa P, Scheijen JL, Schalkwijk CG, Navis GJ, Bakker SJ. Effect of benfotiamine on advanced glycation endproducts and markers of endothelial dysfunction and inflammation in diabetic nephropathy. *PLoS One*. 2012;7(7):e40427. doi: 10.1371/journal.pone.0040427. Epub 2012 Jul 6. PMID: 22792314; PMCID: PMC3391239.
4. Alkhulaifi F, Darkoh C. Meal Timing, Meal Frequency and Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2022 Apr 21;14(9):1719. doi: 10.3390/nu14091719. PMID: 35565686; PMCID: PMC9102985.
5. Al-Sulaiti H, Diboun I, Agha MV, Mohamed FFS, Atkin S, Dömling AS, Elrayess MA, Mazloun NA. Metabolic signature of obesity-associated insulin resistance and type 2 diabetes. *J Transl Med*. 2019 Oct 22;17(1):348. doi: 10.1186/s12967-019-2096-8. PMID: 31640727; PMCID: PMC6805293.
6. Alvarez-Nölting R, Arnal E, Barcia JM, et al. Protection by DHA of early hippocampal changes in diabetes: possible role of CREB and NF- κ B. *Neurochemical Research*. 2012; 37: 105–115.
7. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with α -lipoic acid: The Sydney trial. *Diabetes Care*. 2003; 26: 770–776.
8. Aoqui C, Chmielewski S, Scherer E, et al. Microvascular dysfunction in the course of metabolic syndrome induced by high-fat diet. *Cardiovasc Diabetol*. 2014; 13:31.
9. Arnal E, Miranda M, Barcia J, Bosch-Morell F, Romero FJ. Lutein and docosahexaenoic acid prevent cortex lipid peroxidation in streptozotocin-induced diabetic rat cerebral cortex. *Neuroscience*. 2010 Mar 10;166(1):271-8. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.12.028. Epub 2009 Dec 28. PMID: 20036322.
11. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376: 1670–81.
12. Balakumar P, Rohilla A, Krishan P, et al. The multifaceted therapeutic potential of benfotiamine. *Pharmacological Research*. 2010; 61: 482–488.
13. Baluchnejadmojarad T, Roghani M. Chronic oral epigallocatechin-gallate alleviates streptozotocin-induced diabetic neuropathic hyperalgesia in rat: Involvement of oxidative stress. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2012; 11: 1243–1253.

14. Banerjee S, Ghosh S, Mandal A, Ghosh N, Sil PC. ROS-associated immune response and metabolism: a mechanistic approach with implication of various diseases. *Arch Toxicol.* 2020 Jul;94(7):2293-2317. doi: 10.1007/s00204-020-02801-7. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32524152.
15. Bayarsaikhan E, Bayarsaikhan D, Lee J, et al. Microglial AGE-albumin is critical for neuronal death in Parkinson's disease: a possible implication for theranostics. *International Journal of Nanomedicine.* 2015; 10 Spec Iss: 281-292.
16. Baydas G, Donder E, Kiliboz M, et al. Neuroprotection by α -lipoic acid in streptozotocin-induced diabetes. *Biochemistry.* 2004; 69: 1001–1005.
17. Belfiore A, Frasca F, Pandini G, et al. Insulin receptor isoforms and insulin receptor/insulin-like growth factor receptor hybrids in physiology and disease. *Endocrine Reviews.* 2009; 30: 586– 623.
18. Bhat AH, Dara KB, Aneesa S, et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases; a mechanistic insight. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2015; 74: 101–110.
20. Biessels GJ, Van der Heide LP, Kamal A, et al. Ageing and diabetes: implications for brain function. *European Journal of Pharmacology.* 2002; 441:1-14.
21. Bilen O, Wenger NK. Hypertension management in older adults. *F1000Res.* 2020 Aug 19; 9:F1000 Faculty Rev-1003. doi: 10.12688/f1000research.20323.1. PMID: 32850119; PMCID: PMC7438964.
22. Binesh Marvasti T, Adeli K. Pharmacological management of metabolic syndrome and its lipid complications. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2010; 18:146-154.
23. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *The World Allergy Organization journal.* 2012; 5:9-19.
24. Blagosklonny MV. TOR-centric view on insulin resistance and diabetic complications: perspective for endocrinologists and gerontologists. *Cell Death & Disease.* 2013; 4: e964
25. Bönhof GJ, Sipola G, Strom A, et al. BOND study: a randomised double-blind, placebo-controlled trial over 12 months to assess the effects of benfotiamine on morphometric, neurophysiological and clinical measures in patients with type 2 diabetes with symptomatic polyneuropathy. *BMJ Open.* 2022;12(2): e057142. Published 2022 Feb 3. doi:10.1136/bmjopen-2021-057142.
26. Bril V, Buchanan RA. Aldose reductase inhibition by AS-3201 in sural nerve from patients with diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care.* 2004; 27: 2369–2375.
27. Bril V, Hirose T, Tomioka TS, et al. Ranirestat for the management of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care.* 2009; 32: 1256–1260.
28. Cai D, Liu T. Inflammatory cause of metabolic syndrome via brain stress and NF- κ B. *Aging.* 2012; 2: 98–115.
29. Cai D. NF κ B-mediated metabolic inflammation in peripheral tissues versus central nervous system. *Cell Cycle.* 2009; 8: 2542–2548.
30. Casellini CM, Vinik AI. Recent advances in the treatment of diabetic neuropathy. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes.* 2006; 13(2): 147–153.
31. Castro-Barquero S, Ruiz-León AM, Sierra-Pérez M, Estruch R, Casas R. Dietary Strategies for Metabolic Syndrome: A Comprehensive Review. *Nutrients.* 2020 Sep 29;12(10):2983. doi: 10.3390/nu12102983. PMID: 33003472; PMCID: PMC7600579.
32. Chaplin A, Carpené C, Mercader J. Resveratrol, Metabolic Syndrome, and Gut Microbiota. *Nutrients.* 2018 Nov 3;10(11):1651. doi: 10.3390/nu10111651. PMID: 30400297; PMCID: PMC6266067.

33. Chattopadhyay M, Mata M, Fink DJ. Continuous δ -opioid receptor activation reduces neuronal voltage-gated sodium channel (NaV1.7) levels through activation of protein kinase C in painful diabetic neuropathy. *Journal of Neuroscience*. 2008; 28: 6652–6658.
34. Cheng Z, Tseng Y, White MF. Insulin signaling meets mitochondria in metabolism. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2010; 21: 589–598.
35. Chew GT, Watts GF. Coenzyme Q10 and diabetic endotheliopathy: oxidative stress and the ‘recoupling hypothesis’. *QJM*. 2004; 97: 537–548.
36. Chovatiya R, Medzhitov R. Stress, inflammation, and defense of homeostasis. *Mol Cell*. 2014 Apr 24;54(2):281–8. doi: 10.1016/j.molcel.2014.03.030. PMID: 24766892; PMCID: PMC4048989.
37. Chui A, Zhang Q, Dai Q, Shi SH. Oxidative stress regulates progenitor behavior and cortical neurogenesis. *Development*. 2020 Mar 11;147(5): dev184150. doi: 10.1242/dev.184150. PMID: 32041791; PMCID: PMC7075051.
38. Cui XP, Li BY, Gao HQ, et al. Effects of grape seed proanthocyanidin extracts on peripheral nerves in streptozocin-induced diabetic rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 2008; 54: 321–328.
39. Cullinan SB, Diehl JA. Coordination of ER and oxidative stress signalling: the PERK/Nrf2 signalling pathway. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2006; 38: 317–332.
40. Czernichow S, Greenfield JR, Galan P, et al. Macrovascular and microvascular dysfunction in the metabolic syndrome. *Hypertens Res Official J Jpn Soc Hypertens*. 2010; 33: 293–297.
41. De Silva TM and Miller AA. Cerebral Small Vessel Disease: Targeting Oxidative Stress as a Novel Therapeutic Strategy? *Front. Pharmacol*. 2016; 7:61.
42. Di Majo D, Sardo P, Giglia G, Di Liberto V, Zummo FP, Zizzo MG, Caldara GF, Rappa F, Intili G, van Dijk RM, Gallo D, Ferraro G, Gambino G. Correlation of Metabolic Syndrome with Redox Homeostasis Biomarkers: Evidence from High-Fat Diet Model in Wistar Rats. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Dec 30;12(1):89. doi: 10.3390/antiox12010089. PMID: 36670955; PMCID: PMC9854509.
43. Ding K, Wang H, Wu Y, Zhang L, Xu J, Li T, Ding Y, Zhu L, He J. Rapamycin protects against apoptotic neuronal death and improves neurologic function after traumatic brain injury in mice via modulation of the mTOR-p53-Bax axis. *J Surg Res*. 2015 Mar;194(1):239–47. doi: 10.1016/j.jss.2014.09.026. Epub 2014 Oct 12. PMID: 25438952.
44. Du X, Edelstein D, Brownlee M. Oral benfotiamine plus α -lipoic acid normalises complication-causing pathways in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2008; 51: 1930–1932.
45. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, et al. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacology and Therapeutics*. 2008; 120: 1–34.
46. Efthymiou D, Zekakos DX, Papatriantafyllou E, Ziagkas E, Petrelis AN, Vassilopoulou E. Gait Alterations in the Prediction of Metabolic Syndrome in Patients With Schizophrenia: A Pilot Study
47. With PODOSmart® Insoles. *Front Psychiatry*. 2022 Jan 27;13:756600. doi: 10.3389/fpsy.2022.756600. PMID: 35153872; PMCID: PMC8829465
48. Etchegoyen M, Nobile MH, Baez F, Posesorski B, González J, Lago N, Milei J, Otero-Losada M. Metabolic Syndrome and Neuroprotection. *Front Neurosci*. 2018 Apr 20; 12:196. doi: 10.3389/fnins.2018.00196. PMID: 29731703; PMCID: PMC5919958.
49. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y, Assi HI. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 12;23(2):786. doi: 10.3390/ijms23020786. PMID: 35054972; PMCID: PMC8775991.

50. Fisher-Wellman KH, Neuffer PD. Linking mitochondrial bioenergetics to insulin resistance via redox biology. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2012; 23: 142–153.
51. Galassetti P. Inflammation and oxidative stress in obesity, metabolic syndrome, and diabetes. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:943706. doi: 10.1155/2012/943706. Epub 2012 Dec 24. PMID: 23319940; PMCID: PMC3540748.
52. Georgakouli K, Siamata F, Draganidis D, Tsimeas P, Papanikolaou K, Batrakoulis A, Gatsas A, Poullos A, Syrou N, Deli CK, Fatouros IG, Jamurtas AZ. The Effects of Greek Orthodox Christian Fasting during Holy Week on Body Composition and Cardiometabolic Parameters in Overweight Adults. *Diseases*. 2022 Dec 5;10(4):120. doi: 10.3390/diseases10040120. PMID: 36547206; PMCID: PMC9777691.
53. Gkogkolou P, Böhm M. Advanced glycation end products: Key players in skin aging? *Dermatoendocrinology*. 2012; 4: 259-270.
54. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart
55. Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2011; 42: 2672-2713.
56. Grammas P. Neurovascular dysfunction, inflammation and endothelial activation: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J. Neuroinflammation*. 2011; 8:26.
57. Green K, Brand MD, Murphy MP. Prevention of mitochondrial oxidative damage as a therapeutic strategy in diabetes. *Diabetes*. 2004; 53: S110–S118.
58. Greenstein AS, Khavandi K, Withers SB, et al. Local Inflammation and Hypoxia Abolish the Protective Anticontractile Properties of Perivascular Fat in Obese Patients. *Circulation*. 2009; 119: 1661-1670.
59. Grillo CA, Piroli GG, Rosell DR, et al. Region-specific increases in oxidative stress and superoxide dismutase in the hippocampus of diabetic rats subjected to stress. *Neuroscience*. 2003; 121: 133–140.
60. Guglielmotto M, Aragno M, Autelli R, et al. The up-regulation of BACE1 mediated by hypoxia and ischemic injury: role of oxidative stress and HIF1alpha. *J. Neurochem*. 2009; 108: 1045–1056.
61. Han B. H., Zhou M. L., Johnson A. W., Singh I., Liao F., Vellimana A. K., et al. Contribution of reactive oxygen species to cerebral amyloid angiopathy, vasomotor dysfunction, and microhemorrhage in aged Tg2576 mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2015; 112: E881–E890.
62. Harper JA, Dickinson K, Brand MD. Mitochondrial uncoupling as a target for drug development for the treatment of obesity. *Obesity Reviews* 2001; 2: 255–265.
63. Hashimoto M, Tanabe Y, Fujii Y, et al. Chronic administration of docosahexaenoic acid ameliorates the impairment of spatial cognition learning ability in amyloid β -infused rats. *Journal of Nutrition*. 2005; 135: 549–555.
64. Hosseini A, Abdollahi M. Diabetic neuropathy and oxidative stress: therapeutic perspectives. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2013; 2013: Article ID 168039, 15 pp.
65. Hotta N, Akanuma Y, Kawamori R, et al. Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy: The 3-year, multicenter, comparative aldose reductase inhibitor-diabetes complications trial. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1538–1544.
66. Hotta N, Sakamoto N, Shigeta Y, et al. Clinical investigation of epalrestat, aldose reductase inhibitor, on diabetic neuropathy in Japan: a multicenter study. *Journal of Diabetes and its Complications*. 1996; 10 168–172.
67. Hotta N, Toyota T, Matsuoka K, et al. SNK-860 diabetic neuropathy study group: clinical efficacy of fidarestat, a novel aldose reductase inhibitor, for diabetic peripheral neuropathy: a 52-week multicenter placebo-controlled

double-blind parallel group study. *Diabetes Care*. 2001; 24: 1776– 1782.

68. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the METABOLIC SYNDROME, 2006 (<http://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensusworldwide-definitionof-the-metabolic-syndrome>).

69. Jha MK, Morrison BM. Glia-neuron energy metabolism in health and diseases: New insights into the role of nervous system metabolic transporters. *Exp Neurol*. 2018 Nov;309:23-31. doi: 10.1016/j.expneurol.2018.07.009. Epub 2018 Jul 22. PMID: 30044944; PMCID: PMC6156776..

70. Jones DP, Sies H. The Redox Code. *Antioxid Redox Signal*. 2015 Sep 20;23(9):734-46. doi: 10.1089/ars.2015.6247. Epub 2015 Jun 1. PMID: 25891126; PMCID: PMC4580308.

71. Jones NR, McCormack T, Constanti M, McManus RJ. Diagnosis and management of hypertension in adults: NICE guideline update 2019. *Br J Gen Pract*. 2020 Jan 30;70(691):90-91. doi: 10.3399/bjgp20X708053. Erratum in: *Br J Gen Pract*. 2020 Feb 27;70(692):111. PMID: 32001477; PMCID: PMC7018407.

72. Kaeberlein M, Galvan V. Rapamycin and Alzheimer's disease: Time for a clinical trial? *Sci Transl Med*. 2019 Jan 23;11(476): eaar4289. doi: 10.1126/scitranslmed.aar4289. PMID: 30674654; PMCID: PMC6762017.

73. Kanagasabai T, Alkhalaqi K, Churilla JR, Ardern CI. The Association Between Metabolic Syndrome and Serum Concentrations of Micronutrients, Inflammation, and Oxidative Stress Outside of the Clinical Reference Ranges: A Cross-Sectional Study. *Metab Syndr Relat Disord*. 2019 Feb;17(1):29-36. doi: 10.1089/met.2018.0080. Epub 2018 Oct 27. PMID: 30372368.

74. Kaneto H, Fujii J, Myint T, et al. Reducing sugars trigger oxidative modification and apoptosis in pancreatic beta-cells by provoking oxidative stress through the glycation reaction. *Biochemical Journal*. 1996; 320: 855-863.

75. Kaneto H, Kajimoto Y, Fujitani Y, et al. Oxidative stress induces p21 expression in pancreatic islet cells: possible implication in beta-cell dysfunction. *Diabetologia*. 1999; 42: 1093–1097.

76. Kaur J. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiology Research and Practice*. 2014; 2014:943162.

77. Kawahito S, Kitahata H, Oshita S. Problems associated with glucose toxicity: Role of hyperglycemia-induced oxidative stress. *World Journal of Gastroenterology*. 2009; 15:41374142.

78. Kawai T, Takei I, Tokui M, et al. Effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes, in relation to suppression of Nε-carboxymethyl lysine. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2010; 24: 424–432.

79. Kendall D, Kim D, Maggs D. Incretin mimetics and dipeptidyl peptidase-IV inhibitors: a review of emerging therapies for type 2 diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2006; 8: 385-396

80. Kim B, Feldman EL. Insulin resistance as a key link for the increased risk of cognitive impairment in the metabolic syndrome. *Experimental & Molecular Medicine*. 2015; 47: e149.

81. Kim J, Kim M, Shin Y, Cho JH, Lee D, Kim Y. Association between Dietary Diversity Score and Metabolic Syndrome in Korean Adults: A Community-Based Prospective Cohort Study. *Nutrients*. 2022 Dec 13;14(24):5298. doi: 10.3390/nu14245298. PMID: 36558457; PMCID: PMC9784032.

82. Kitada M, Ogura Y, Monno I, Koya D. Sirtuins and Type 2 Diabetes: Role in Inflammation, Oxidative Stress, and Mitochondrial Function. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Mar 27; 10:187. doi: 10.3389/fendo.2019.00187. PMID: 30972029; PMCID: PMC6445872.

83. Klarenbach SW, McAlister FA, Johansen H, Tu K, Hazel M, Walker R, Zarnke KB, Campbell NR; Canadian Hypertension Education Program. Identification of factors driving differences in cost effectiveness of first-line pharmacological therapy for uncomplicated hypertension. *Can J Cardiol*. 2010 May;26(5): e158-63. doi: 10.1016/

s0828-282x(10)70383-4. PMID: 20485695; PMCID: PMC2886561.

84. Korivi M, Liu BR. Novel and Practical Approaches to Manage Diet-induced Metabolic Disorders: Part-I. *Curr Pharm Des.* 2020; 26(39):4953-4954. doi: 10.2174/138161282639201110165712. PMID: 33213310.

85. Lam TKT, Schwartz GJ, Rossetti L. Hypothalamic sensing of fatty acids. *Nature Neuroscience.* 2005; 8: 579–584.

86. Launer LJ. Diabetes and brain aging: epidemiologic evidence. *Curr Diab Rep.* 2005 Feb;5(1):59-63. doi: 10.1007/s11892-005-0069-1. PMID: 15663919.

87. Li H, Horke S, Förstermann U. Oxidative stress in vascular disease and its pharmacological prevention. *Trends in Pharmacological Sciences.* 2013; 34: 313–319.

88. Loh NY, Noordam R, Christodoulides C. Telomere length and metabolic syndrome traits: A Mendelian randomisation study. *Aging Cell.* 2021 Aug;20(8):e13445. doi: 10.1111/accel.13445. Epub 2021 Jul 27. PMID: 34312982; PMCID: PMC8373272.

89. Loop, T., & Pahl, H. L. Activators and Target Genes of Rel/NF- κ B Transcription Factors. *Nuclear Factor κ B,* 2003; 1-48. doi:10.1007/978-94-010-0163-2_1

90. Lopez-Vilaret KM, Cantero JL, Fernandez-Alvarez M, Calero M, Calero O, Lindín M, Zurrón M, Díaz F, Atienza M. Impaired glucose metabolism reduces the neuroprotective action of adipocytokines in cognitively normal older adults with insulin resistance. *Aging (Albany NY).* 2021 Nov 3;13(21):23936-23952. doi: 10.18632/aging.203668. Epub 2021 Nov 3. PMID: 34731089; PMCID: PMC8610113.

91. Lu M, Sarruf DA, Talukdar S, Sharma S, Li P, Bandyopadhyay G, Nalbandian S, Fan W, Gayen JR, Mahata SK, Webster NJ, Schwartz MW, Olefsky JM. Brain PPAR- γ promotes obesity and is required for the insulin-sensitizing effect of thiazolidinediones. *Nat Med.* 2011 May;17(5):618-22. doi: 10.1038/nm.2332. Epub 2011 May 1. PMID: 21532596; PMCID: PMC3380629.

92. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *Journal of Clinical Investigation.* 2011; 121: 2111–2117.

93. Maher P, Dargusch R, Ehren JL, et al. Fisetin lowers methylglyoxal dependent protein glycation and limits the complications of diabetes. *PLoS ONE.* 2011; 6(6): Article ID e21226.

94. Maiuolo J, Gliozzi M, Musolino V, Carresi C, Scarano F, Nucera S, Scicchitano M, Bosco F, Ruga S, Zito MC, Macri R, Bulotta R, Muscoli C, Mollace V. From Metabolic Syndrome to Neurological Diseases: Role of Autophagy. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Mar 19;9:651021. doi: 10.3389/fcell.2021.651021. PMID: 33816502; PMCID: PMC8017166.

95. Makar TK, Rimpel-Lamhaouar K, Abraham DG, et al. Antioxidant defense systems in the brains of type II diabetic mice. *Journal of Neurochemistry.* 1995; 65: 287–291.

96. Mansouri E, Panahi M, Ghaffari MA, Ghorbani A. Effects of grape seed proanthocyanidin extract on oxidative stress induced by diabetes in rat kidney. *Iran Biomed J.* 2011;15(3):100-6. PMID: 21987116; PMCID: PMC3639749.

97. Marchesi VT. Alzheimer's disease and CADASIL are heritable, adult-onset dementias that both involve damaged small blood vessels. *Cell. Mol. Life Sci.* 2013; 71: 949–955.

98. Martin W, Rotte C, Hoffmeister M, Theissen U, Gelius-Dietrich G, Ahr S, Henze K. Early cell evolution, eukaryotes, anoxia, sulfide, oxygen, fungi first (?), and a tree of genomes revisited. *IUBMB Life.* 2003 Apr-May;55(4-5):193-204. doi: 10.1080/1521654031000141231. PMID: 12880199.

99. Mattson MP, Camandola S. NF- κ B in neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Journal of Clinical Investigation.* 2001; 107: 247–254.

100. Medzhitov R, Horng T. Transcriptional control of the inflammatory response, *Nature Reviews Immunology*. 2009; 9: 692–703.
101. Meier B, Radeke HH, Selle S, et al. Human fibroblasts release reactive oxygen species in response to interleukin-1 or tumour necrosis factor- α . *Biochemical Journal*. 1989; 263: 539–545.
102. Meier J, Nauck M. Incretins and the development of type 2 diabetes. *Current Diabetes Reports*. 2006; 6: 194–201.
103. Meigs JB. Epidemiology of the metabolic syndrome, 2002. *Am J Manag Care*. 2002 Sep;8(11 Suppl): S283-92; quiz S293-6. PMID: 12240700.
104. Meister B. Neurotransmitters in key neurons of the hypothalamus that regulate feeding behavior and body weight. *Physiology & Behavior*. 2007; 92: 263–271.
105. Mergenthaler P, Lindauer U, Dienel GA, Meisel A. Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends Neurosci*. 2013 Oct;36(10):587-97. doi: 10.1016/j.tins.2013.07.001. Epub 2013 Aug 20. PMID: 23968694; PMCID: PMC3900881.
106. Milei J, Otero-Losada M, Llambí HG, et al. Chronic cola drinking induces metabolic and cardiac alterations in rats. *World Journal of Cardiology*. 2011; 3: 111-116.
107. Miranda M, Muriach M, Almansa I, et al. CR-6 protects glutathione peroxidase activity in experimental diabetes. *Free Radical Biology and Medicine*. 2007; 43: 1494–1498.
108. Morgan MJ, Liu ZG. Crosstalk of reactive oxygen species and NF-kappaB signalling. *Cell Research*. 2011; 21: 103–115.
109. Muhammad Abdul Kadar NN, Ahmad F, Teoh SL, Yahaya MF. Caffeic Acid on Metabolic Syndrome: A Review. *Molecules*. 2021 Sep 9;26(18):5490. doi: 10.3390/molecules26185490. PMID: 34576959; PMCID: PMC8465857.
110. Muriach M, Bosch-Morell F, Alexander G, et al. Lutein effect on retina and hippocampus of diabetic mice. *Free Radical Biology and Medicine*. 2006; 41: 979–988.
111. Muriach M, Bosch-Morell F, Arnal E, Alexander G, Blomhoff R, Romero FJ. Lutein prevents the effect of high glucose levels on immune system cells in vivo and in vitro. *J Physiol Biochem*. 2008 Jun;64(2):149-57. doi: 10.1007/BF03168243. PMID: 19043985.
112. Nagamatsu M, Nickander KK, Schmelzer JD, et al. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress, and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1995; 18: 1160–1167.
113. Nakamura J, Kato K, Hamada Y, et al. A protein kinase C- β -selective inhibitor ameliorates neural dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes*. 1999; 48: 2090–2095.
114. Negre-Salvayre A, Coatrieux C, Ingueneau C, et al. Advanced lipid peroxidation end products in oxidative damage to proteins. Potential role in diseases and therapeutic prospects for the inhibitors. *British Journal of Pharmacology*. 2008; 153: 6–20.
115. Nguyen S, Banks WA, Rhea EM. Effects of Rapamycin on Insulin Brain Endothelial Cell Binding and Blood-Brain Barrier Transport. *Med Sci (Basel)*. 2021 Aug 25;9(3):56. doi: 10.3390/medsci9030056. PMID: 34449653; PMCID: PMC8395935.
116. Nguyen, D. V., Shaw, L. C., & Grant, M. B. Inflammation in the pathogenesis of microvascular complications in diabetes. *Frontiers in Endocrinology*. 2012; 3, 170.
117. Norcini M, Vivoli E, Galeotti N, et al. Supraspinal role of protein kinase C in oxaliplatin-induced neuropathy

in rat. *Pain*. 2009; 146:141–147.

118. Oates, P. Polyol pathway and diabetic peripheral neuropathy. *International review of neurobiology* 2002; 50: 325-92. 10.1016/S0074-7742(02)50082-9.

119. Obadia N, Lessa MA, Daliry A, et al. Cerebral microvascular dysfunction in metabolic syndrome is exacerbated by ischemia-reperfusion injury. *BMC Neuroscience*. 2017; 18:67.

120. Onikanni AS, Lawal B, Oyinloye BE, Mostafa-Hedeab G, Alorabi M, Cavalu S, Olusola AO, Wang CH, Batiha GE. Therapeutic efficacy of *Clompanus pubescens* leaves fractions via downregulation of neuronal cholinesterases/ $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{ATPase/IL-1 } \beta$, and improving the neurocognitive and antioxidants status of streptozotocin-induced diabetic rats. *Biomed Pharmacother*. 2022 Apr;148:112730. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112730. Epub 2022 Feb 17. PMID: 35183996.

121. Orsini M, Nascimento OJM, Matta APC, et al. Revisiting the Term Neuroprotection in Chronic and Degenerative Diseases. *Neurology International*. 2016; 8(1):6311.

122. Otero-Losada M, Cao G, González J, et al. Functional and Morphological Changes in Endocrine Pancreas following Cola Drink Consumption in Rats. Ashida H, ed. *PLoS ONE*. 2015; 10: e0118700.

123. Otero-Losada M, Cao G, Mc Loughlin S, et al. Rate of Atherosclerosis Progression in $\text{ApoE}^{-/-}$ Mice Long After Discontinuation of Cola Beverage Drinking. Gonzalez GE, ed. *PLoS ONE*. 2014; 9: e89838.

124. Otero-Losada M, Gómez Llambí H, Ottaviano G, et al. Cardiorenal Involvement in Metabolic Syndrome Induced by Cola Drinking in Rats: Proinflammatory Cytokines and Impaired Antioxidative Protection. *Mediators of Inflammation*. 2016; 2016: 5613056. (a)

125. Otero-Losada M, González J, Müller A, et al. Exercise Ameliorates Endocrine Pancreas Damage Induced by Chronic Cola Drinking in Rats. Rakonczay Z, ed. *PLoS ONE*. 2016; 11: e0155630. (b)

126. Otero-Losada M, Vila S, Azzato F, Milei J. Antioxidants supplementation in elderly cardiovascular patients. *Oxid Med Cell Longev*. 2013; 2013:408260. doi: 10.1155/2013/408260. Epub 2013 Dec 29. PMID: 24489984; PMCID: PMC3899745.

127. Ott M, Gogvadze V, Orrenius S, Zhivotovsky B. Mitochondria, oxidative stress and cell death. *Apoptosis*. 2007 May;12(5):913-22. doi: 10.1007/s10495-007-0756-2. PMID: 17453160.

128. Ozemek C, Tiwari S, Sabbahi A, Carbone S, Lavie CJ. Impact of therapeutic lifestyle changes in resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020 Jan-Feb;63(1):4-9. doi: 10.1016/j.pcad.2019.11.012. Epub 2019 Nov 20. PMID: 31756356; PMCID: PMC7257910.

129. Packer L, Kraemer K, Rimbach G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition*. 2001; 17 888–895.

130. Pang L, Lian X, Liu H, Zhang Y, Li Q, Cai Y, Ma H, Yu X. Understanding Diabetic Neuropathy: Focus on Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Jul 31; 2020:9524635. doi: 10.1155/2020/9524635. PMID: 32832011; PMCID: PMC7422494.

131. Parati G, Kjeldsen S, Coca A, Cushman WC, Wang J. Adherence to Single-Pill Versus FreeEquivalent Combination Therapy in Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2021 Feb; 77(2):692-705. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15781. Epub 2021 Jan 4. PMID: 33390044.

132. Passos JF, Saretzki G, Ahmed S, et al. Mitochondrial dysfunction accounts for the stochastic heterogeneity in telomere-dependent senescence. *PLoS Biol*. 2007; 5:e110.

133. Pérez-Torres I, Castrejón-Téllez V, Soto ME, Rubio-Ruiz ME, Manzano-Pech L, Guarner-Lans V. Oxidative Stress, Plant Natural Antioxidants, and Obesity. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 11;22(4):1786. doi: 10.3390/ijms22041786. PMID: 33670130; PMCID: PMC7916866.

134. Phillips CM, Shivappa N, Hébert JR, Perry IJ. Dietary Inflammatory Index and Biomarkers of Lipoprotein Metabolism, Inflammation and Glucose Homeostasis in Adults. *Nutrients*. 2018 Aug 8;10(8):1033. doi: 10.3390/nu10081033. PMID: 30096775; PMCID: PMC6115860.
135. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA, George SM, Olson RD. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA*. 2018 Nov 20; 320(19):2020-2028. doi: 10.1001/jama.2018.14854. PMID: 30418471; PMCID: PMC9582631.
136. Purkayastha S, Zhang G, Cai D. Uncoupling the mechanisms of obesity and hypertension by targeting hypothalamic IKK-beta and NF-kappa B. *Nature Medicine*. 2011; 17: 883– 887.
137. Ramirez MA, Borja NL. Epalrestat: an aldose reductase inhibitor for the treatment of diabetic neuropathy. *Pharmacotherapy*. 2008; 28: 646–655.
138. Rask-Madsen C, Ronald Kahn C. Tissue-Specific Insulin Signaling, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2012; 32:20522059.
139. Reagan LP, Magariños AM, Yee DK, et al. Oxidative stress and HNE conjugation of GLUT3 are increased in the hippocampus of diabetic rats subjected to stress. *Brain Research*. 2000; 862: 292–300.
140. Reed MC, Thomas RL, Pavisic J, James SJ, Ulrich CM, Nijhout HF. A mathematical model of glutathione metabolism. *Theor Biol Med Model*. 2008 Apr 28;5:8. doi: 10.1186/1742-4682-5-8. PMID: 18442411; PMCID: PMC2391141.
141. Reifsnnyder PC, Flurkey K, Doty R, Calcutt NA, Koza RA, Harrison DE. Rapamycin/metformin cotreatment normalizes insulin sensitivity and reduces complications of metabolic syndrome in type 2 diabetic mice. *Aging Cell*. 2022 Sep;21(9):e13666. doi: 10.1111/accel.13666. Epub 2022 Aug 19. PMID: 35986566; PMCID: PMC9470898.
142. Ren Z, Zhao A, Wang Y, Meng L, Szeto IM, Li T, Gong H, Tian Z, Zhang Y, Wang P. Association between Dietary Inflammatory Index, C-Reactive Protein and Metabolic Syndrome: A CrossSectional Study. *Nutrients*. 2018 Jun 27;10(7):831. doi: 10.3390/nu10070831. PMID: 29954070; PMCID: PMC6073906.
143. Révész D, Milaneschi Y, Verhoeven JE, Lin J, Penninx BW. Longitudinal Associations Between Metabolic Syndrome Components and Telomere Shortening. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100:3050-9.
144. Révész D, Verhoeven JE, Picard M, Lin J, Sidney S, Epel ES, Penninx BWJH, Puterman E. Associations Between Cellular Aging Markers and Metabolic Syndrome: Findings From the CARDIA Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Jan 1;103(1):148-157. doi: 10.1210/jc.201701625. PMID: 29053810; PMCID: PMC5761498.
145. Roberts RA, Smith RA, Safe S, et al. Toxicological and pathophysiological roles of reactive oxygen and nitrogen species. *Toxicology*. 2010; 276: 85–94.
146. Rochette L, Lorin J, Zeller M, et al. Nitric oxide synthase inhibition and oxidative stress in cardiovascular diseases: possible therapeutic targets?. *Pharmacology and Therapeutics*. 2013; 140: 239–257.
147. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017 Aug;11(8):215-225. doi: 10.1177/1753944717711379. Epub 2017 Jun 22. PMID: 28639538; PMCID: PMC5933580..
148. Rozycka A, Jagodzinski PP, Kozubski W, et al. Homocysteine Level and Mechanisms of Injury in
149. Parkinson's disease as related to MTHFR, MTR, and MTHFD1 genes polymorphisms and LDopa treatment. *Curr. Genomics*. 2013; 14: 534–542
150. Rusowicz J, Serweta A, Juszko K, Idzikowski W, Gajda R, Szczepańska-Gieracha J. Factors Associated with Undertaking Health-Promoting Activities by Older Women at High Risk of Metabolic Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Nov 30;19(23):15957. doi: 10.3390/ijerph192315957. PMID: 36498030; PMCID:

PMC9736211.

151. Sandoval V, Sanz-Lamora H, Arias G, Marrero PF, Haro D, Relat J. Metabolic Impact of Flavonoids Consumption in Obesity: From Central to Peripheral. *Nutrients*. 2020 Aug 10;12(8):2393. doi: 10.3390/nu12082393. PMID: 32785059; PMCID: PMC7469047.

152. Schemmel KE, Padiyara RS, D'Souza JJ. Aldose reductase inhibitors in the treatment of diabetic peripheral neuropathy: a review. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2010; 24: 354–360.

153. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *The Journal of Clinical Investigation*. 2008; 118: 2992–3002.

154. Schutte S, Esser D, Siebelink E, Michielsen CJR, Daanje M, Matualatupaw JC, Boshuizen HC, Mensink M, Afman LA; Wageningen Belly Fat Study team. Diverging metabolic effects of 2 energy-restricted diets differing in nutrient quality: a 12-week randomized controlled trial in subjects with abdominal obesity. *Am J Clin Nutr*. 2022 Jul 6;116(1):132-150. doi: 10.1093/ajcn/nqac025. PMID: 35102369; PMCID: PMC9257474.

155. Shakher J, Stevens MJ. Update on the management of diabetic polyneuropathies. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2011; 4: 289–305.

156. Sharma S, Sharma N. Epalrestat, an aldose reductase inhibitor, in diabetic neuropathy: an Indian perspective. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2008; 11: 231–235.

157. Shen S, Liao Q, Wong YK, Chen X, Yang C, Xu C, Sun J, Wang J. The role of melatonin in the treatment of type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *Int J Biol Sci*. 2022 Jan 1;18(3):983-994. doi: 10.7150/ijbs.66871. PMID: 35173531; PMCID: PMC8771831.

158. Shoelson SE, Goldfine AB. Getting away from glucose: fanning the flames of obesity-induced inflammation. *Nature Medicine*. 2009; 15: 373–374.

159. Shukla et al. Cerebral ischemic damage in diabetes: an inflammatory perspective. *Journal of Neuroinflammation* 2017; 14:21.

160. Shukla V, Shakya AK, Perez-Pinzon MA, et al. Cerebral ischemic damage in diabetes: an inflammatory perspective. *Journal of Neuroinflammation*. 2017; 14: 21.

161. Siegel AB, Zhu AX. Metabolic Syndrome and Hepatocellular Carcinoma: Two Growing Epidemics with a Potential Link. *Cancer*. 2009; 115:5651-5661.

162. Sizar O, Khare S, Jamil RT, et al. Statin Medications. [Updated 2022 Nov 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430940/?report=classic>

163. Smith DK, Lennon RP, Carlsgaard PB. Managing Hypertension Using Combination Therapy. *Am Fam Physician*. 2020 Mar 15;101(6):341-349. PMID: 32163253.

164. Sneller MH, de Boer N, Everaars S, Schuurmans M, Guloksuz S, Cahn W, Luykx JJ. Clinical, Biochemical and Genetic Variables Associated With Metabolic Syndrome in Patients With Schizophrenia Spectrum Disorders Using Second-Generation Antipsychotics: A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 2021 Mar 29;12:625935. doi: 10.3389/fpsy.2021.625935. PMID: 33868046; PMCID: PMC8044798.

165. Solmonson A, DeBerardinis RJ. Lipoic acid metabolism and mitochondrial redox regulation. *J Biol Chem*. 2018 May 18;293(20):7522-7530. doi: 10.1074/jbc.TM117.000259. Epub 2017 Nov 30. PMID: 29191830; PMCID: PMC5961061.

166. Sonoda J, Pei L, Evans RM. Nuclear receptors: decoding metabolic disease. *The FEBS Letters*. 2008; 582: 2–9.

167. Spahis S, Borys JM, Levy E. Metabolic Syndrome as a Multifaceted Risk Factor for Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal*. 2017 Mar 20;26(9):445-461. doi: 10.1089/ars.2016.6756. Epub 2016 Jul 14. PMID: 27302002.
168. Spychalowicz A, Wilk G, Sliwa T, et al. Novel therapeutic approaches in limiting oxidative stress and inflammation. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2012; 13: 2456–2466.
169. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, et al. Mechanism of Action of Fibrates on Lipid and Lipoprotein Metabolism. *Circulation*. 1998; 98: 2088-2093.
170. Stirban A, Negrean M, Stratmann B, et al. Adiponectin decreases postprandially following a heatprocessed meal in individuals with type 2 diabetes: an effect prevented by benfotiamine and cooking method. *Diabetes Care*. 2007; 30: 2514–2516.
171. Stone NJ, Bilek S, Rosenbaum S. Recent National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III update: adjustments and options. *Am J Cardiol*. 2005 Aug 22;96(4A):53E-59E. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.06.006. PMID: 16098845.
172. Suresh Kumar JS, Menon VP. Effect of diabetes on levels of lipid peroxides and glycolipids in rat brain. *Metabolism*. 1993; 402: 1435–1439.
173. Tahara EB, Navarete FD, Kowaltowski AJ. Tissue-, substrate-, and site-specific characteristics of mitochondrial reactive oxygen species generation. *Free Radic Biol Med*. 2009 May 1;46(9):1283-97. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.02.008. Epub 2009 Feb 23. PMID: 19245829.
174. Tankova T, Cherninkova S, Koev D. Treatment for diabetic mononeuropathy with α -lipoic acid. *International Journal of Clinical Practice*. 2005; 59: 645–650.
175. Thornalley PJ. Use of aminoguanidine (Pimagedine) to prevent the formation of advanced glycation endproducts. *Arch Biochem Biophys*. 2003 Nov 1;419(1):31-40. doi: 10.1016/j.abb.2003.08.013. PMID: 14568006.
176. Tonkin A, Byrnes A. Treatment of dyslipidemia. *F1000 Prime Reports*. 2014; 6:17.
177. Tóth F, Cseh EK, Vécsei L. Natural Molecules and Neuroprotection: Kynurenic Acid, Pantethine and α -Lipoic Acid. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 2;22(1):403. doi: 10.3390/ijms22010403. PMID: 33401674; PMCID: PMC7795784.
178. Urios P, Grigorova-Borsos AM, Sternberg M. Aspirin inhibits the formation of pentosidine, a crosslinking advanced glycation end product, in collagen. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Aug;77(2):337-40. doi: 10.1016/j.diabres.2006.12.024. Epub 2007 Mar 26. PMID: 17383766.
179. Vargas-Soria M, Ramos-Rodriguez JJ, Del Marco A, Hierro-Bujalance C, Carranza-Naval MJ, Calvo-Rodriguez M, van Veluw SJ, Stitt AW, Simó R, Bacskai BJ, Infante-Garcia C, GarciaAlloza M. Accelerated amyloid angiopathy and related vascular alterations in a mixed murine model of Alzheimer's disease and type two diabetes. *Fluids Barriers CNS*. 2022 Nov 7;19(1):88. doi: 10.1186/s12987-022-00380-6. PMID: 36345028; PMCID: PMC9639294.
180. Vincent AM, Brownlee M, Russell JW. Oxidative stress and programmed cell death in diabetic neuropathy. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002; 959: 368–383.
181. Vinik AI, Bril V, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the protein kinase C β -inhibitor ruboxistaurin mesylate during a 1-year, randomized, placebocontrolled, double-blind clinical trial. *Clinical Therapeutics*. 2005; 27: 1164–1180.
182. Wang GG, Lu XH, Li W, et al. Protective effects of luteolin on diabetic nephropathy in STZ-induced diabetic rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2011; 2011: Article ID 323171, 7 pp.

183. Wang J, Chen GJ. Mitochondria as a therapeutic target in Alzheimer's disease. *Genes Dis.* 2016 Jun 16;3(3):220-227. doi: 10.1016/j.gendis.2016.05.001. PMID: 30258891; PMCID: PMC6150105.
184. WHO mid-term programmatic and financial report for 2016–2017 including audited financial statements for 2016 (A70/40) (http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA70/A70_40en.pdf?ua=1).
185. World Health Organization, The top 10 causes of death (Fact sheet) Updated January 2017 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
186. Xu C, Hou B, He P, Ma P, Yang X, Yang X, Zhang L, Qiang G, Li W, Du G. Neuroprotective Effect of Salvianolic Acid A against Diabetic Peripheral Neuropathy through Modulation of Nrf2. *Oxid Med Cell Longev.* 2020 Feb 27; 2020:6431459. doi: 10.1155/2020/6431459. PMID: 32184918; PMCID: PMC7063195.
187. Xu Q, Li X, Kotecha SA, et al. Insulin as an in vivo growth factor. *Experimental Neurology.* 2004; 188(1): 43–51.
188. Yagihashi S, Yamagishi SI, Wada RI, et al. Neuropathy in diabetic mice overexpressing human aldose reductase and effects of aldose reductase inhibitor. *Brain.* 2001; 124: 2448–2458.
189. Yan H, Guo Y, Zhang J, et al. Effect of carnosine, aminoguanidine, and aspirin drops on the prevention of cataracts in diabetic rats. *Molecular Vision.* 2008; 14: 2282–2291.
190. Yan T, Zhang Z, Li D. NGF receptors and PI3K/AKT pathway involved in glucose fluctuation induced damage to neurons and α -lipoic acid treatment. *BMC Neurosci.* 2020 Sep 17;21(1):38. doi: 10.1186/s12868-020-00588-y. PMID: 32943002; PMCID: PMC7499848.
191. Yoshitomi R, Yamamoto M, Kumazoe M, Fujimura Y, Yonekura M, Shimamoto Y, Nakasone A, Kondo S, Hattori H, Haseda A, Nishihira J, Tachibana H. The combined effect of green tea and α -glucosyl hesperidin in preventing obesity: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Sci Rep.* 2021 Sep 24;11(1):19067. doi: 10.1038/s41598-021-98612-6. PMID: 34561541; PMCID: PMC8463579.
192. Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D, Nelson EB, Ryan AS, Blackwell A, Salem N Jr, Stedman M; MIDAS Investigators. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimers Dement.* 2010 Nov;6(6):456-64. doi: 10.1016/j.jalz.2010.01.013. PMID: 20434961.
193. Zhang PN, Zhou MQ, Guo J, Zheng HJ, Tang J, Zhang C, Liu YN, Liu WJ, Wang YX. Mitochondrial Dysfunction and Diabetic Nephropathy: Nontraditional Therapeutic Opportunities. *J Diabetes Res.* 2021 Dec 9; 2021:1010268. doi: 10.1155/2021/1010268. PMID: 34926696; PMCID: PMC8677373.
194. Zhang X, Xu L, He D, et al. Endoplasmic reticulum stress-mediated hippocampal neuron apoptosis involved in diabetic cognitive impairment. *BioMed Research International.* 2013; 2013: Article ID 924327, 9 pages.
195. Zhang X, Zhang G, Zhang H, et al. Hypothalamic IKK β /NF- κ B and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity. *Cell.* 2008; 135: 61–73.
196. Zhang, Xiaohong & Zhu, Xuezheng & Bi, Xiaoyang & Huang, Jiguang & Zhou, Lijuan. (2022). The Insulin Receptor: An Important Target for the Development of Novel Medicines and Pesticides. *International journal of molecular sciences.* 23. 10.3390/ijms23147793.
197. Zhao RZ, Jiang S, Zhang L, Yu ZB. Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling (Review). *Int J Mol Med.* 2019 Jul;44(1):3-15. doi: 10.3892/ijmm.2019.4188. Epub 2019 May 8. PMID: 31115493; PMCID: PMC6559295.
198. Zhao WQ, Alkon DL. Role of insulin and insulin receptor in learning and memory. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2001; 177: 125–134.
199. Zhong J, Gong Q, Mima A. Inflammatory Regulation in Diabetes and Metabolic Dysfunction. *J Diabetes Res.* 2017;2017:5165268. doi: 10.1155/2017/5165268. Epub 2017 Mar 15. PMID: 28396875; PMCID: PMC5371208.

200. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care*. 2011; 34: 2054– 2060.

201. Zlokovic BV. New therapeutic targets in the neurovascular pathway in Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*. 2008; 5: 409-414.

FINANCIACIÓN

No se recibió financiación para el desarrollo del presente artículo.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Richard Pacheco, Matilde Otero-Losada.

Supervisión: Richard Pacheco, Matilde Otero-Losada.

Metodología: Richard Pacheco, Matilde Otero-Losada.

Análisis formal: Richard Pacheco, Matilde Otero-Losada.

Recursos: Richard Pacheco, Matilde Otero-Losada.

Curación de datos: Richard Pacheco, Matilde Otero-Losada.

Redacción - borrador original: Richard Pacheco, Matilde Otero-Losada.

Redacción - revisión y edición: Richard Pacheco, Matilde Otero-Losada.