

ENVEJECIMIENTO Y ANTIOXIDANTES CELULARES

7

Dr. Fernando Jaramillo Juárez
Centro de Ciencias Básicas-UAA

Dr. Raúl Ortiz Martínez
Centro de Ciencias Agropecuarias-UAA

LCN Ma Luisa Rodríguez Vázquez
Centro de Ciencias Básicas-UAA

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, se ha incrementado la población adulta mayor (envejecimiento) afectada por enfermedades crónicas, procesos patológicos en los cuales el estrés oxidativo es un factor común de su desarrollo (Cabello-Verrugio et al, 2016). Como ya se describió en capítulos anteriores, el envejecimiento es un proceso extremadamente complejo y multifactorial asociado de manera estrecha con el daño oxidativo celular. Así, luego que se estableció que el estrés oxidativo desempeña un papel relevante en el envejecimiento y en la patogénesis de diversas enfermedades, se han realizado estudios para investigar los posibles efectos benéficos de la terapia antioxidante, ya que ésta podría prevenir o retardar el desarrollo de enfermedades asociadas al estrés oxidativo (Liguori et al, 2018; Tan et al, 2018; Öztürk et al, 2020; Jomova et al, 2023). En este contexto, en las décadas de 1980 y 1990 muchos agentes antioxidantes no pasaron con éxito el escrutinio de los ensayos clínicos para la prevención y el tratamiento de diversas enfermedades, lo que condujo a una visión pesimista de la terapia antioxidante. Además, al inicio de este siglo, las revisiones sistemáticas y los metaanálisis realizados por investigadores del grupo Cochrane para investigar el efecto de las vitaminas sobre la mortalidad de cualquier causa mostraron resultados pobres y contradictorios (Bjelakovic et al, 2007).

Sin embargo, años más tarde, la evidencia de nuevos estudios epidemiológicos sobre los efectos benéficos para la salud humana de los antioxidantes dietéticos, así como los datos preclínicos *in vitro* y en animales de experimentación han sido prometedores (Sotos-Prieto et al, 2017; Matsuyama et al, 2020). Al respecto, se ha encontrado que diferentes estrategias de estilo de vida que regulan el estado redox y la función inmune, como el consumo de cantidades apropiadas de antioxidantes en la dieta (alimentos funcionales y nutracéuticos), mejoran la salud y contribuyen a mayor longevidad (De la Fuente, 2008; Gardener y Caunca, 2018; Forni et al, 2019; Ali et al, 2020). De esta manera, dada la relación inversa entre el consumo dietético de alimentos ricos en antioxidantes y la incidencia de enfermedades en los humanos, se ha generado

una tendencia global hacia el aumento del consumo de antioxidantes naturales, especialmente en la población geriátrica (Elejalde-Guerra, 2001; Lobo et al, 2010; Ferroni et al, 2011). Incluso, en las últimas décadas, han sido identificados muchos antioxidantes en vegetales y frutas, entre ellos, las espinacas, jitomate, legumbres, aceitunas, cerezas, cítricos, ciruelas pasas y tunas (Furuta et al, 1997; Lobo et al, 2010; González-Ponce et al, 2016). Por ende, se han realizado varios estudios observacionales para identificar el efecto de la ingesta de diferentes antioxidantes sobre el riesgo de enfermedades crónicas como las cardiovasculares. Los resultados sugieren que un mayor consumo de algunos antioxidantes (ejemplos, oxerutinas y flavonoides como la diosmina y la hesperidina) disminuye significativamente el riesgo de problemas circulatorios, entre ellos, las varices y las hemorroides (Bjelakovic et al, 2007).

Estudios recientes señalan que el consumo frecuente de alimentos vegetales, ricos en antioxidantes, proporciona mayor protección contra el estrés oxidativo y enfermedades asociadas (Adwas et al, 2019; Jiang et al, 2021). Así, el consumo de antioxidantes en la dieta y la suplementación de estas sustancias, junto con el ejercicio aeróbico moderado, pueden contribuir a mejorar el daño tisular inducido por el estrés oxidativo. Es pertinente señalar que la información científica sobre el uso de fitoquímicos para tratar varias condiciones asociadas con el envejecimiento va en aumento, aunque para usar los antioxidantes como medicamentos se requieren más investigaciones y estudios clínicos que evalúen su eficacia real (Firuzi et al, 2011; Liguori et al, 2018; Roy et al, 2022).

ANTIOXIDANTES VEGETALES Y VITAMINAS

Las plantas siempre han sido fuente de alimentos y de obtención de sustancias para usos terapéuticos (Phillipson, 2001). Actualmente, más de 200 especies son consideradas como plantas medicinales y cerca del 25% de los medicamentos tienen su origen en los vegetales (Gurnani et al, 2014). Los **fitoquímicos** son un grupo de compuestos orgánicos que pertenecen a los metabolitos secundarios de las plantas. Incluyen un gran número de sustancias, entre ellas, los polifenoles, las saponinas esteroidales y algunas vitaminas. Muchos de estos fitoquímicos se han estudiado *in vitro* e *in vivo*, mostrando actividades biológicas importantes, como antioxidante, antiinflamatoria y antitumoral. Los metabolitos secundarios de las plantas incluyen compuestos de diversas familias químicas, como: a) **polifenoles** (presentes en frutas, diversos vegetales, café, té y cereales); b) **antocianinas** (fresas, zarzamoras, frambuesas, cerezas, etc.); c) **flavonas** (arándanos, jugo de naranja rojo, etc.); d) **flavonoles** (cerezas, aronia, bayas); e) **estilbenos**, como el **resveratrol** (vino tinto, cacahuates); f) **teaflavinas** (té negro); g) **terpenoides**, como el **licopeno** (jitomates, sandía, pimientos rojos, papaya, duraznos, toronja rosa); h) **carotenoides** (zanahorias, jitomates, calabazas, pimientos, etc.) (Neto, 2007; Manganaris et al, 2016; Forni et al, 2014; Forni et al, 2019). Se ha demostrado que estos compuestos son útiles en preparados farmacéuticos, en cosméticos, en nutrición y como suplementos dietéticos (Hidalgo et al, 2018).

Los fitoquímicos usados en bebidas, alimentos y productos herbolarios se conocen como “nutracéuticos”; este término subraya

sus propiedades promotoras de la salud, incluyendo la prevención y el uso potencial para el tratamiento de diversas patologías, como las enfermedades cardiovasculares (Winter et al, 2017). Tal cual se describió anteriormente, un gran número de trabajos científicos reportan los efectos de los fitoquímicos en modelos experimentales *in vitro* e *in vivo*. Aunque es pertinente subrayar que la actividad antioxidante de los metabolitos secundarios de las plantas, identificada en estudios *in vitro*, no siempre se relaciona con acciones efectivas *in vivo*, esto puede deberse a procesos metabólicos diferentes que afecten la actividad antioxidante (Kasote et al, 2015).

a) Compuestos fenólicos o polifenoles

Los polifenoles son metabolitos secundarios de las plantas que abundan en vegetales, frutas, cereales y bebidas como el vino tinto. Los antioxidantes fenólicos comprenden aproximadamente a 8,000 compuestos diferentes e incluyen a diversas familias de compuestos orgánicos, entre ellos: **ácidos fenólicos, lignanos, ligninas, estilbenos, taninos y flavonoides**. El amplio espectro de acciones biológicas de los compuestos fenólicos, como las acciones antioxidante y antiinflamatoria, ha sido reconocido en muchos estudios (Pandey y Rizvi, 2009; Pisoschi y Pop, 2015; Kasote et al, 2015; Jomova et al, 2023). La presencia de al menos un anillo fenólico con grupos hidroxilo, metilo o acetilo reemplazando a los hidrógenos es importante para tales actividades. Así, se ha relacionado un incremento de la actividad antioxidante con el aumento de hidroxilos libres y la conjugación de cadenas laterales a los anillos aromáticos (Moran et al, 1997; Rammohan et al, 2023; Del Río et al, 2013). Además, ensayos clínicos han proporcionado evidencia de los efectos protectores de alimentos ricos en polifenoles contra enfermedades crónicas, entre ellas: diabetes, artritis reumatoide, aterosclerosis, Alzheimer y cáncer (Islam et al, 2021; Omidifar et al, 2021). Es pertinente subrayar que las dietas con nueces, vegetales y frutas son ricas en polifenoles y ácidos grasos insaturados que reducen la oxidación de lípidos y proteínas (Kim et al, 2019; Dikalov y Dikalova, 2019).

Resveratrol

El resveratrol (3,5,4'-trihidroxi-trans-estilbeno) es un antioxidante presente en las uvas y en el vino tinto. Este compuesto atrapa o secuestra a los radicales libres, aunque de manera relativamente baja. *In vivo*, sus propiedades antioxidantes se relacionan con su efecto regulador de genes mediado por la sirtuina-1 (histona deacetilasa) o por el factor de transcripción Nrf2 que modula el estrés oxidativo, aumentando la expresión de enzimas antioxidantes. Asimismo, el resveratrol inhibe la producción de ROS, mediada por la NADPH-oxidasa, disminuyendo la expresión y la actividad de esa enzima. Este compuesto polifenólico reduce también la generación de radicales superóxido ($O_2 \bullet$) en las mitocondrias, al estimular la biogénesis de esos organelos. Aunado a ello, el resveratrol previene la producción de radicales $O_2 \bullet$ derivados de la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) desacoplada, lo que aumenta la regulación de la GTP ciclohidrolasa-1 que participa en la síntesis del cofactor tetrahidrobiopterina (Ceballos-Reyes et al, 2006; Artero et al, 2015; Xia et al, 2017; He et al, 2020).

Otros efectos benéficos atribuidos al resveratrol incluyen: a) reduce la oxidación de las LDL y los niveles de estas proteínas y de triglicéridos (Artero et al, 2015); b) baja el reclutamiento y la agregación de las plaquetas (Chen et al, 2013); c) mejora el metabolismo de la glucosa, aumentando la sensibilidad a la insulina y la absorción de glucosa mediada por el transportador GLUT-4; d) protege la función de las células beta del páncreas (Huang et al, 2010). Estos efectos están relacionados positivamente con la reducción de enfermedades cardiovasculares y complicaciones de la diabetes. Además, el vino tinto (consumo moderado) y/o el resveratrol también pueden disminuir la incidencia de otras patologías, como las enfermedades neurodegenerativas, el cáncer y la osteoporosis (Artero et al, 2015; Liguori et al, 2018). Se ha reportado que los polifenoles resveratrol y pterostilbeno tienen propiedades antienvjecimiento a través de varios mecanismos, como: la inhibición de la oxidación y de la inflamación, así como la modulación de la senescencia celular y el desgaste de los telómeros (Li et al, 2018).

Flavonoides

Los flavonoides son una familia importante de metabolitos secundarios de las plantas con estructuras fenólicas variables. Son compuestos sintetizados en los vegetales a partir de los aminoácidos aromáticos fenilalanina y tirosina, así como del malonato. Los flavonoides se encuentran en vegetales, frutas, semillas, nueces, granos, así como en algunas bebidas, como el vino tinto, el té y la cerveza. Estos fitoquímicos incluyen los siguientes grupos de compuestos orgánicos: **flavonoles, flavonas, flavanonas, flavanoles, isoflavonas y antocianinas**. Los flavonoides son sustancias muy conocidas por sus efectos benéficos para la salud y tienen aplicaciones nutracéuticas, farmacéuticas y cosméticas. Esto se debe a sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antimutagénicas y anticancerosas, acopladas a su capacidad para modular funciones enzimáticas de las células (Panche et al, 2016).

En este contexto, se ha reportado que la quercetina y las antocianinas son eficaces para reducir la velocidad de crecimiento de células malignas y la inflamación tisular, así como para inhibir la angiogénesis (Forni et al, 2014; Bunea et al, 2013). De acuerdo con algunos investigadores, las actividades antitumorales de los compuestos fenólicos pueden relacionarse con la apoptosis, el secuestro de radicales libres, la acción antioxidante y las características prooxidantes. En efecto, los flavonoides tienen doble acción relacionada con la homeostasis de las ROS: a) actúan como antioxidantes en condiciones normales y b) son potentes prooxidantes en células cancerosas, disparando las vías apoptóticas y regulando a la baja las vías de señalización proinflamatorias (Nandi et al, 2007; Kopustinskiene et al, 2020). Además, los flavonoides protegen el ADN contra el daño oxidativo producido por los radicales HO•. Uno de los mecanismos que explican esta acción protectora es su capacidad para quelar o atrapar iones de metales como el cobre (Cu⁺⁺) y el hierro (Fe⁺⁺). Así, el complejo formado flavonoide-metal es inactivo, ya que los iones antes citados pierden su capacidad para generar ROS (Rubens de Souza y De Giovanni, 2004; Torreggiani et al, 2005).

Ampliando lo antes descrito, las acciones biológicas de los flavonoides han sido identificadas mediante estudios *in vitro* e *in vivo*. La acción antioxidante de estos compuestos incluye mecanismos

como: 1) la supresión de la formación de ROS por inhibición de enzimas que las generan o por quelación (secuestro) de elementos traza involucrados en su producción; 2) el atrapamiento y neutralización de las ROS; 3) la regulación de la expresión de genes y 4) el aumento de las defensas antioxidantes. También ha sido reportado que los flavonoides tienen acciones antiinflamatorias y vasodilatadoras. Se debe señalar que las flavonas y las catequinas son compuestos muy eficaces para proteger al organismo de los mamíferos contra las ROS (Hoult et al, 1994; Lin et al, 2000; Pal y Verma, 2013; Panche et al, 2016; Liguori et al, 2018).

La investigación sobre los flavonoides recibió un fuerte impulso luego que fue reportado que una dieta rica en estos compuestos se asoció con la disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular en personas adultas de los Estados Unidos de Norteamérica y, también, por la prevención de la cardiopatía coronaria o enfermedad isquémica del corazón (Kim et al, 2016). Cabe señalar que un vaso de vino tinto contiene cerca de 100 mg de polifenoles que incluyen flavonoides (>85%) y no flavonoides. A su vez, los flavonoides aglutinan diferentes compuestos, entre ellos la quercetina; mientras que los no flavonoides incluyen principalmente el resveratrol (Pandey y Rizvi, 2009; Artero et al, 2015). La Figura 7-1 muestra las estructuras químicas de la quercetina y el resveratrol.

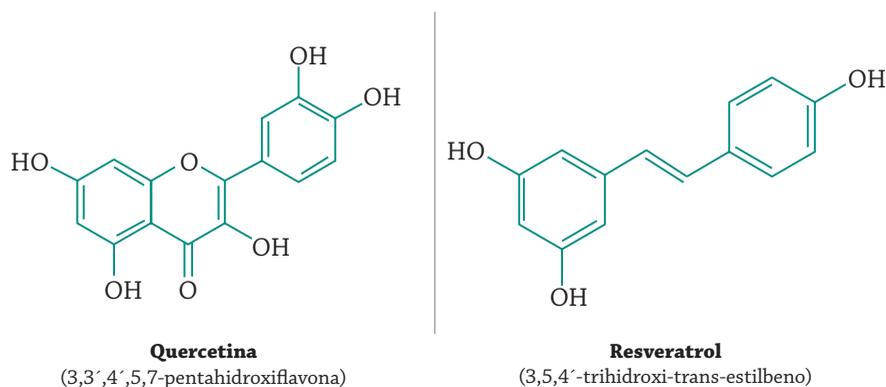


Figura 7-1. Estructuras químicas de la quercetina y el resveratrol (Wikipedia, la enciclopedia libre).

Quercetina

La quercetina es un flavonoide (flavonol) ampliamente distribuido en plantas y frutos (vegetales de hoja verde, cítricos, semillas, brócoli, manzana, té verde, etc.) y un constituyente de la dieta humana. Este compuesto tiene varias acciones biológicas asociadas con la modulación del estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria (Bischoff, 2008; Boots et al, 2008; Panche et al, 2016). Los mecanismos de acción no se conocen por completo, pero se ha demostrado que su acción antiinflamatoria se realiza disminuyendo la liberación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y de la interleucina-1 beta (IL-1 β), citocina proinflamatoria con muchas funciones en la respuesta inmune; así como mediante la inhibición del factor

nuclear-kappa B (NF- κ B), mediador de respuestas inflamatorias que induce la expresión de varios genes proinflamatorios (Comalada et al, 2005; Chang et al, 2013). Además, la quercetina inhibe las enzimas ciclooxigenasa (COX-2) y lipooxigenasa, reduciendo, con ello, la síntesis de mediadores de la inflamación como prostaglandinas y leucotrienos (Warren et al, 2009; Xiao et al, 2011).

Asimismo, la quercetina genera acciones vasodilatadoras, antiproliferativas y antiplaquetarias (inhibe la agregación de las plaquetas). También se ha reportado ser un compuesto que previene o demora el inicio de enfermedades cardiovasculares mediante diferentes acciones, como la antioxidante y la antiinflamatoria (Peluso, 2006; Russo et al, 2012). Es así que la quercetina disminuye la presión arterial (acción vasodilatadora), la oxidación y el daño orgánico terminal en pacientes hipertensos, al igual que en modelos animales de experimentación. Se ha encontrado que este flavonoide relaja el músculo liso de las arterias, lo cual contribuye a disminuir la presión sanguínea y a prevenir el desarrollo de la hipertrofia cardíaca (Edwards et al, 2007; Anand David et al, 2016). Se han propuesto varios mecanismos para explicar su acción antihipertensiva: la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina, el incremento de los niveles de la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS), el aumento de la relajación vascular y la supresión de la vasoconstricción dependiente de endotelina-1. Cabe señalar que la mayor parte de la información se deriva de estudios experimentales *in vitro* e *in vivo*. El número de ensayos clínicos en humanos es limitado (cuatro metaanálisis que valoran el impacto de la quercetina sobre la presión arterial), los cuales sugieren un rol positivo de este fitoquímico sobre la hipertensión (Popiolek-Kalisz y Fornal, 2022).

Con base en lo antes descrito, estudios epidemiológicos han encontrado una asociación inversa entre el consumo de flavonoles y flavonas en la dieta (frutas y vegetales) y el riesgo de varias enfermedades, entre ellas, cardiovasculares, neurológicas y cáncer (Huxley y Neil, 2003; Hollman et al, 2010; Woo y Kim, 2013). Los efectos neuroprotectores de la quercetina han sido reportados en muchos estudios *in vitro*, en animales de experimentación y en ensayos clínicos humanos. Al respecto, la quercetina protege al organismo contra el daño neurotóxico producido por xenobióticos y previene el desarrollo del daño neuronal y la neurodegeneración producida por el estrés oxidativo. Por ello, se ha propuesto su uso como medicamento complementario para la prevención y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson, Alzheimer, la esclerosis múltiple y la enfermedad de Huntington (Islam et al, 2021).

Ginkgo biloba

El extracto estandarizado de las hojas del árbol *Ginkgo biloba* (EGb761) es uno de los productos fitoterapéuticos más utilizados a nivel mundial. Este extracto contiene flavonoides (quercetina, canferol e isorramnetina) que atrapan ROS y RNS, así como terpenos y menos de 5 ppm de ácido ginkgólico, un componente con propiedades alergénicas. Las dos fracciones principales del EGb761, terpenos y flavonoides, tienen propiedades diferentes, lo que le confiere varias acciones farmacológicas. Las lactonas terpénicas están

representados por los ginkgólidos A, B y C, así como el compuesto bilobalide. Los ginkgólidos son antagonistas del factor activador de las plaquetas y contribuyen a mejorar la circulación sanguínea, al reducir la activación y agregación de las plaquetas. El compuesto bilobalide es una trilactona-sesquiterpeno que reduce el edema cerebral y zonas infartadas de la región cortical en ciertos tipos de apoplejía, lo que disminuye el daño por isquemia cerebral (DeFeudis y Drieu, 2000; Soriano, 2003; Chan, Xia y Fu, 2007).

El *Ginkgo biloba* induce la expresión de enzimas antioxidantes y reduce los niveles celulares de ROS y RNS, contribuyendo con ello a la disminución del estrés oxidativo y de la lipoperoxidación membranar; además, tiene propiedades antiinflamatorias, ya que inhibe la expresión de citocinas proinflamatorias, como IL-1, IL-6 y el TNF- α . Otras acciones farmacológicas del EGb761 incluyen: 1) relajamiento del músculo liso de los vasos sanguíneos, pues estimula la producción de óxido nítrico (NO); 2) reducción de la apoptosis en cultivos celulares; 3) inhibición de la agregación A β amiloide en células de neuroblastoma, lo cual mejora las funciones cognitivas en pacientes con Alzheimer (Pietri et al, 1997; Jacobs y Browner, 2000; Gohil y Packer, 2002; Achete de Souza et al, 2020).

Finalmente, se ha reportado que, en modelos animales y en los humanos, el extracto del Gb tiene propiedades benéficas para el tratamiento de varias patologías, como: la diabetes, síndrome metabólico, cardiomiopatía, enfermedades neurodegenerativas, cataratas, pérdida de la audición, lesiones neuronales del hipocampo, así como daño hepático y renal (Chan, Xia y Fu, 2007; Achete de Souza et al, 2020).

b) Terpenos y carotenoides

Los terpenos son una gran familia de metabolitos secundarios de las plantas. Ensayos *in vitro* han mostrado que los **monoterpenos, diterpenos y sesquiterpenos** extraídos de plantas aromáticas tienen gran actividad antioxidante (Baratta et al, 1998; Baccouri y Rajhi, 2021; Aharoni y Bouwmeester, 2005). Se han reportado las acciones hipoglucemiantes y antioxidantes de los alcaloides **vindolina, vindolidina, vindolicina y vindolinina**, obtenidos de las hojas de *Catharanthus roseus* (Tiong et al, 2013). La vindolicina muestra los mayores efectos antioxidantes y disminuye el daño oxidativo generado por el H₂O₂ en las células pancreáticas, lo que la ubica como un potencial agente antidiabético (Forni et al, 2019). Se debe señalar que de los vinca-alcaloides de *Catharanthus roseus* se obtuvo la **vinorelbina**, principio activo del medicamento Navelbine®. Este fármaco antineoplásico inhibe la polimerización de la tubulina y bloquea la mitosis en G2-M, causando la muerte de células en la interfase o en la siguiente mitosis. Se usa para tratar el cáncer de pulmón y de mama.

A su vez, los carotenoides son sustancias responsables de la coloración de un gran número de alimentos vegetales y animales, como las zanahorias, los tomates o jitomates, las naranjas, el salmón y la yema de huevo. Se obtienen con facilidad debido a su presencia abundante en frutas y vegetales. La actividad antioxidante de los carotenoides se debe al secuestro o neutralización de los radicales peroxil (Jomova y Valko, 2013). El número de dobles enlaces conjugados (intercalados) en sus estructuras moleculares se relaciona

con su eficacia antioxidante. Se han reportado efectos sinérgicos de los β -carotenos con las vitaminas C y E para neutralizar a las RNS (Stahl y Sies, 2003). El **licopeno** actúa como atrapador de ROS, radicales peroxil y NO. Este compuesto se encuentra comúnmente en frutas y verduras y, particularmente, en los tomates (jitomates) y sus derivados, como salsas y jugos. Se ha reportado que el licopeno puede proteger contra el cáncer de próstata y enfermedades relacionadas con procesos inflamatorios (Petyaev, 2016).

c) Otros agentes antioxidantes

Además de los antioxidantes antes descritos, se ha reportado que otros compuestos tienen capacidad para contrarrestar el daño oxidativo celular y enfermedades asociadas.

Cisteína y glutatión (GSH)

El hígado es el principal órgano que sintetiza GSH. Las concentraciones celulares de GSH disminuyen durante el estrés oxidativo y en presencia de metabolitos tóxicos derivados de xenobióticos (Lu, 2013). La deficiencia de GSH en los adultos mayores se debe a la notable reducción de su síntesis. La suplementación dietética con cisteína y glicina (precursores de GSH) permite restaurar la síntesis de este antioxidante y disminuir la magnitud del daño oxidante. En efecto, se ha reportado que la glicina es precursora de la síntesis de GSH y su administración en personas ancianas puede restaurar la disminución de GSH en los eritrocitos y revertir el incremento de marcadores de estrés oxidativo (isoprostanos-F2) en el plasma de adultos mayores (Sekhar et al, 2011).

Coenzima Q10

La coenzima Q10 (CoQ10), ubiquinona (forma oxidada) o ubiquinol (forma reducida), es una sustancia liposoluble endógena que participa en las reacciones de la cadena respiratoria mitocondrial; sus propiedades antioxidantes han sido muy estudiadas (Dallner y Sindelar, 2000; Bonakdar y Guarneri, 2005). Datos recientes indican que la CoQ10 afecta la expresión de genes implicados en la señalización, metabolismo y transporte de células humanas. Numerosos procesos patológicos están asociados con deficiencias o déficits primario y secundario de CoQ10, incluyendo enfermedades mitocondriales, neurodegenerativas y cardiovasculares, así como cáncer, fibromialgia, diabetes tipo 2 e infertilidad masculina. El tratamiento con CoQ10 es seguro en los humanos y se han desarrollado nuevas formulaciones que aumentan su absorción y distribución tisular. La administración oral de CoQ10 es una estrategia antioxidante frecuente en muchas de las enfermedades antes mencionadas y proporciona un beneficio sintomático leve, aunque significativo (Garrido-Maraver et al, 2014).

Melatonina

La melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) es una indol-amina sintetizada en el organismo humano a partir del aminoácido esencial triptófano, mediante procesos de hidroxilación y acetilación. Es secretada por la glándula pineal de manera circadiana, aunque también se encuentra en otros órganos, ejemplos: tracto gastrointestinal, células del sistema inmune, retina, bazo, hígado, riñón y

corazón (Reiter, 1995; Acuña-Castroviejo et al, 2014). Además, la melatonina se ha identificado en un gran número de especies vegetales, en plantas comestibles y hierbas medicinales. Entre los productos vegetales que tienen melatonina se incluyen alimentos de la dieta como el vino, aceite de oliva, jitomate y cerveza (Ferroni et al, 2011; Liguori et al, 2018).

La melatonina actúa como antioxidante a través de varios mecanismos: a) de manera directa, atrapa los radicales libres (ROS y RNS) y, b) de manera indirecta, aumenta la expresión de enzimas antioxidantes y disminuye la expresión de enzimas prooxidantes (Hardeland, 2014). En efecto, la melatonina atrapa y neutraliza los radicales HO• y, además, estimula la transcripción de enzimas antioxidantes, como la superóxido dismutasa, la glutatión peroxidasa, la glutatión reductasa y la catalasa. Incluso los metabolitos resultantes de su metabolismo hepático y cerebral (la 6-sulfatoximetatonina, el N1-acetil-N2-formil-5-metoxitriptamina y el N1-acetil-5-metoxiquinuramina) son eficientes captadores de radicales libres. Asimismo, la melatonina es un buen quelante de los metales que participan en las reacciones de Fenton/Haber-Weiss. Por estas acciones antioxidantes, la melatonina protege el ADN, los lípidos y las proteínas del daño oxidativo (Pérez-Beltrán et al, 2014; Claustrat y Leston, 2015; Cipolla-Neto y Amaral, 2018; Wajid et al, 2020; Lauritzen et al, 2021). Considerando que en la cadena respiratoria se produce la mayor cantidad de ROS, las acciones de la melatonina antes descritas evitan el daño a las mitocondrias, permitiendo que estos organelos trabajen adecuadamente. Al respecto, la melatonina regula la actividad de los complejos I y IV de la cadena respiratoria, lo que protege el ADN mitocondrial del daño oxidativo (Acuña-Castroviejo et al, 2014; Cardinali et al, 2016; Reiter et al, 2016; Lauritzen et al, 2021).

Debe señalarse que el envejecimiento está asociado a una disminución significativa de la secreción de melatonina endógena, lo que contribuye al aumento del estrés oxidativo y de otros cambios metabólicos; además, la baja en la producción de melatonina se asocia con varias enfermedades (Abete et al, 1997; Öztürk et al, 2020). En este contexto, algunos estudios clínicos demuestran que la suplementación de esta hormona, aparte de regular el ritmo circadiano, tiene potenciales efectos en el manejo de patologías no transmisibles. Por ello, la melatonina puede servir como coadyuvante en el tratamiento de enfermedades crónicas, entre ellas: el cáncer, la hipertensión, el hígado graso y en el manejo de pacientes críticamente enfermos (Baker y Kimpinski, 2018; Saavedra-López et al, 2021).

Selenio

El selenio (Se) es un mineral-traza nutricional, esencial en varios procesos de la salud humana, que ejerce sus efectos principalmente a través de su incorporación en varias proteínas con residuos del aminoácido cisteína. En efecto, muchos de los roles fisiológicos del Se atribuyen su presencia en al menos 25 proteínas (seleno-proteínas), fundamentales para la vida y partícipes en el control del estrés oxidativo (Papp et al, 2007; Ye et al, 2022). Al respecto, varias seleno-proteínas han sido caracterizadas como enzimas antioxidantes, entre ellas: la peroxidasa de glutatión (GPX), la desyodinasas de yodotironina y la reductasa de tiorredoxina (TrxR o TR) (Reeves y

Hoffmann, 2009; Zoidis et al, 2018). Algunos ensayos clínicos han proporcionado evidencias convincentes del papel central del selenio en la prevención y tratamiento de varias enfermedades, como las neurodegenerativas, cardiovasculares, aterosclerosis, diabetes mellitus, apoplejía, depresión, hipotiroidismo y cáncer (Sanmartín et al, 2011). Sin embargo, hay algunas controversias sobre la administración de Se y el aumento del riesgo de algunas enfermedades neuronales, como la esclerosis lateral amiotrófica, debido a sus efectos neurotóxicos, como: la inhibición de algunas enzimas (sintasa de prostaglandina D en el cerebro, mono-oxigenasas, deshidrogenasa succínica, esterasa de acetilcolina y la Na-K-ATPasa) y el aumento de dopamina y sus metabolitos (Vinceti et al, 2010 y 2014). Se necesita mayor evidencia experimental para determinar la dosis óptima de la ingesta diaria de Se que pueda maximizar los beneficios para la salud, evitando sus efectos tóxicos potenciales (Sanmartín et al, 2011).

Papaya

Muchos estudios han conducido a la identificación de nuevos antioxidantes naturales (Lobo et al, 2010). En particular, la papaya fermentada (FPP, por sus siglas en inglés), producida por la fermentación de *Carica papaya* usando levadura; es considerada un suplemento alimenticio con funciones antiinflamatorias, antioxidantes e inmunoestimulantes. Estos efectos pueden ser útiles contra el aumento del estrés oxidativo relacionado con la edad y enfermedades asociadas. En efecto, debido al importante papel del estrés oxidativo en la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas crónicas, a pacientes con Alzheimer se les administró un suplemento con FPP (4.5 g/día, durante 6 meses) y se midieron las concentraciones urinarias de 8-oxodG (biomarcador de daño oxidativo). Este estudio mostró que la FPP disminuye significativamente los niveles de 8-oxodG en orina (14.1 ± 1.7 ng/ml a 8.45 ± 1.1 ng/ml, $p < 0.01$), sin cambios significativos en los controles, lo que muestra un potencial efecto benéfico de la FPP en pacientes con enfermedades crónico-degenerativas (Barbagallo et al, 2015; Liguori et al, 2018).

Vitamina C

La vitamina C, o ácido ascórbico, es un nutriente esencial y un buen antioxidante. Es un quelante (secuestrante) de iones metálicos, mediante sus grupos hidroxilo (HO^-). Al respecto, los grupos HO^- colocados en el anillo de lactona del ácido ascórbico son donadores de protones y electrones; cuando esto sucede, se transforma en ácido dehidroascórbico (Figura 7-2). Esto determina las fuertes propiedades reductoras del ácido ascórbico (Kaźmierczak-Barańska et al, 2020).

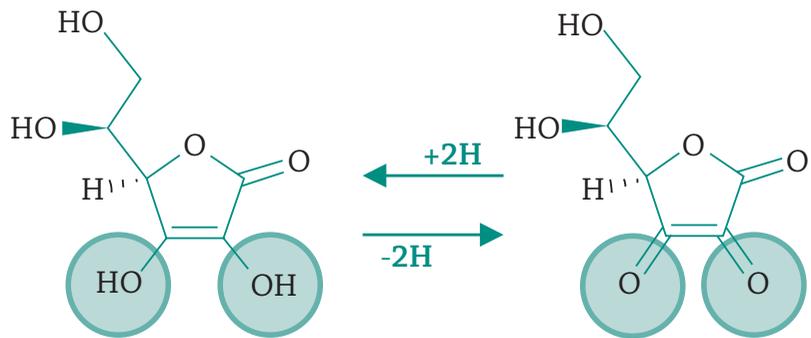


Figura 7-2. Estructura del ácido ascórbico y su transformación en ácido dehidroascórbico al donar los protones de los grupos hidroxilo del anillo de lactona (Kurutas, 2015).

El ácido ascórbico es un antioxidante hidrofílico que previene la oxidación producida por radicales libres y metabolitos reactivos de xenobióticos sobre macromoléculas de las células (ácidos nucleicos, proteínas, carbohidratos y lípidos), así como de los oxidantes generados durante el metabolismo celular. Al actuar como antioxidante, la vitamina C atrapa y neutraliza de manera eficiente las ROS, entre ellas, los radicales $\text{HO}\cdot$ y $\text{O}_2\cdot$ (Nimse y Pal, 2015; Khadim y Al-Fartusie, 2021). Además, la vitamina C colabora con la vitamina E para regenerar el α -tocoferol a partir de los radicales α -tocoferoil en las membranas lipídicas de las células. Asimismo, protege contra la oxidación a los grupos tiol de las proteínas. En las células, el GSH permite que la vitamina C se mantenga en su forma reducida (Kurutas, 2015).

Como ya fue señalado, la vitamina C es un nutriente esencial para los mamíferos. A diferencia de otros organismos, los seres humanos no pueden sintetizar vitamina C debido a la carencia de la enzima L-glucono-gamma lactona oxidasa; por lo tanto, es necesario obtener esta vitamina a través de la dieta para mantener niveles adecuados en el organismo. Su deficiencia crónica produce escorbuto, caracterizado por un defecto en la síntesis de colágeno que se manifiesta por la falta de cicatrización de las heridas (sangrados). De allí la importancia de consumir con frecuencia frutas (naranja, guayaba, toronja, manzana, etc.) y vegetales (col, tomate, repollo, etc.) ricos en vitamina C para evitar esta patología (Li y Schellhorn, 2007; Zaragoza y Villaescusa, 2009; Afarideh et al, 2021).

La vitamina C es un antioxidante con efectos benéficos en procesos relacionados con el envejecimiento y afecciones asociadas con la edad, al participar en: el mantenimiento del estado redox de las células, la protección de las mitocondrias, el mejoramiento de las funciones del sistema inmune, los procesos inflamatorios, la integridad del endotelio y el metabolismo de lipoproteínas (van Gorkom et al, 2019; Kashiouris et al, 2020; Khadim y Al-Fartusie, 2021). Además, se ha demostrado su acción protectora contra el estrés oxidativo en condrocitos humanos, lo que reduce la apoptosis, mantiene la viabilidad celular y retrasa el desarrollo de la osteoartritis y el envejecimiento del cartílago (Chang et al, 2015; Burger et al, 2017). En el cerebro, la vitamina C también genera efectos positivos en procesos neurodegenerativos al contrarrestar la oxidación (Monacelli et al, 2017; Carr et al, 2023).

Vitamina E

La vitamina E pertenece al grupo de las vitaminas liposolubles y se encuentra en una gran variedad de alimentos. Sus fuentes naturales son los aceites de soya, cacahuate, algodón y girasol; también se encuentra en las lentejas, el trigo, la avena y el arroz integral, así como en la mantequilla y el huevo. La vitamina E es una familia de ocho compuestos, cuyas estructuras tienen un anillo cromano y una cadena lateral larga; estos compuestos se dividen en dos grupos: cuatro tocoferoles y cuatro tocotrienoles que se diferencian en la saturación de la cadena lateral (Sen et al, 2006; Joshi y Praticò, 2012; Jain et al, 2022). La actividad biológica de los tocotrienoles es menor que la de los tocoferoles y, por ello, tienen menor importancia nutricional. Los tocoferoles son compuestos antioxidantes, ya que eliminan ROS y otros radicales libres (Aggarwal et al, 2010; Chandra et al, 2016); de ellos, el α -tocoferol es la forma más activa (Figura 7-3) (Azzi, 2018).

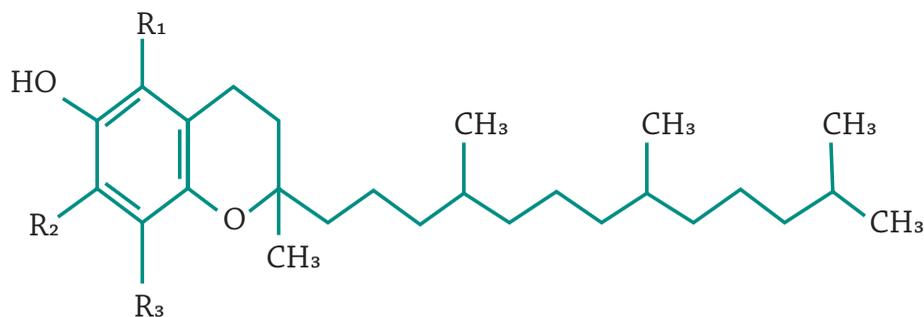


Figura 7-3. Estructura de la vitamina E, o α -tocoferol (Wikipedia, la enciclopedia libre).

La vitamina E, también conocida como α -tocoferol, es un antioxidante liposoluble que protege a los lípidos de las membranas celulares contra la oxidación generada por las ROS. En efecto, en la lipoperoxidación, la vitamina E dona un electrón al radical peroxilo o lipoperóxido ($\text{LOO}\cdot$) y lo neutraliza. Ampliando este mecanismo de acción, el α -tocoferol, al insertarse en las membranas lipídicas (con su grupo hidroxilo expuesto al entorno acuoso), atrapa a las ROS y, en este proceso, se forman radicales tocoferilo. La vitamina C (ácido ascórbico) reduce estos radicales, apoyando así la acción antioxidante de la vitamina E. Lo anterior puede ser realizado igualmente por otros compuestos como el GSH, el cual reduce directamente el radical tocoferilo de la vitamina E o, de manera indirecta, a través de la reducción del ascorbilo para generar ascorbato (Figura 7-4). De esta manera, la vitamina E mantiene la integridad de las membranas celulares, al prevenir la oxidación de los lípidos (White et al, 1997; Birben et al, 2012).

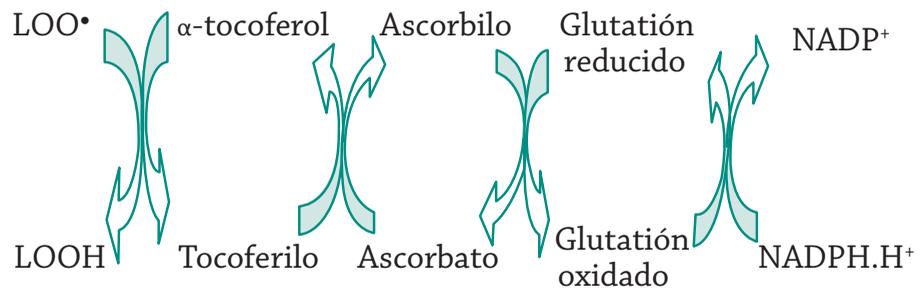


Figura 7-4. Acción del α -tocoferol sobre los peróxidos lipídicos y su regeneración en presencia de ascorbato y glutatión reducido. $LOO\bullet$, radical peróxido; $LOOH$, lipoperóxido; $NADP^+$, fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (forma oxidada); $NADPH$ (forma reducida) (Wikipedia, la enciclopedia libre).

Además de su acción antioxidante, la vitamina E posee propiedades antiinflamatorias. En efecto, se ha reportado que esta vitamina reduce la inflamación en modelos animales de artritis (Rossato et al, 2015), por ello, se ha utilizado para disminuir la inflamación en pacientes con osteoartritis (Bhattacharya et al, 2012). Por otra parte, varias líneas de investigación han aportado evidencia sobre la participación del proceso inflamatorio en la aterogénesis. Así, una dieta rica en nutrientes con acción antiinflamatoria puede tener efectos benéficos en la enfermedad cardiovascular. En este contexto, hay mucha información que avala la eficacia antiinflamatoria de la suplementación profiláctica de vitamina E en los humanos. Asimismo, en modelos animales, el α -tocoferol ha mostrado su acción antiinflamatoria, ya que disminuye la concentración sérica de la proteína C reactiva y la liberación de citocinas proinflamatorias, así como de la IL-8 (Singh y Devaraj, 2007).

ESTRÉS OXIDATIVO, INFLAMACIÓN CRÓNICA Y FITOQUÍMICOS ANTIOXIDANTES

El envejecimiento tiene una relación estrecha con varias condiciones patológicas, entre ellas, el cáncer, la obesidad, el síndrome metabólico, las enfermedades cardiovasculares y las enfermedades neurodegenerativas (Franceschi et al, 2018). Debe subrayarse que las patologías relacionadas con la edad se asocian de manera estrecha con el estrés oxidativo celular y la inflamación. Por ello, un gran número de trabajos científicos resaltan el potencial antioxidante de los compuestos derivados de los vegetales y sus acciones antiinflamatorias (Vafeiadou et al, 2009; Forni et al, 2019). En efecto, los patrones de consumo saludable se han asociado con bajas concentraciones de marcadores de inflamación. Entre los componentes de una dieta saludable, el consumo de cereales integrales, pescado, frutas y verduras se asocia con menor inflamación. Las vitaminas C y E, así como los carotenoides, disminuyen la concentración de marcadores de inflamación, mientras que otros nutrientes, como las grasas saturadas, tienen efectos opuestos (García-Casal y Pons-García, 2014).

Brevemente, la inflamación es una respuesta local al daño celular y se caracteriza por aumento del flujo sanguíneo, vasodilatación capilar, infiltración de leucocitos y la producción local de mediadores de inflamación por parte del huésped. La inflamación cumple una función protectora del tejido lesionado y es necesario el retorno a la homeostasis luego del daño producido por un agente infeccioso o físico. Con base en su duración, la inflamación puede ser aguda (ocurre inmediatamente después del daño y dura pocos días) o crónica (puede durar meses o años cuando la inflamación aguda no se resuelve o cuando persiste el estímulo que dispara la respuesta). La inflamación crónica contribuye a la patogénesis de enfermedades como la artritis reumatoide y la diabetes mellitus tipo 2. Aunque la causa de un proceso inflamatorio puede ser diferente, las células y mediadores involucrados son parecidos. Al respecto, las respuestas inflamatorias involucran la participación de mediadores como las citocinas que promueven la migración de neutrófilos y macrófagos al área tisular dañada. Muchos de estos mediadores están regulados positivamente por el factor nuclear kappa B (NF- κ B). Además, al hacerse crónica la inflamación, las ROS se incrementan, generando estrés oxidativo celular y la activación del NF- κ B, lo que, a su vez, estimula la producción de citocinas proinflamatorias (Calder et al, 2009; García-Casal y Pons-García, 2014; Hannoodie y Nasuruddin, 2023).

Ampliando lo antes descrito, es bien conocido que las ROS son activadores fisiológicos de factores de transcripción como la proteína activadora 1 (AP-1) y el NF- κ B, los cuales, al mismo tiempo, pueden modular la transcripción de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y las interleucinas (IL), ejemplos, IL-1, IL-6 e IL-8 (Forni et al, 2019). De esta manera, las ROS, actuando como señalizadores intracelulares, se asocian con la respuesta inflamatoria y con enfermedades autoinmunes (Phull et al, 2018). Cabe señalar que las citocinas son un grupo de proteínas y glucoproteínas producidas por diversos tipos de células que actúan fundamentalmente como reguladoras de las respuestas inmunitaria e inflamatoria. Dentro del grupo de las citocinas se incluyen: las interleucinas, los factores de necrosis tumoral (TNF), los interferones (IFN), los factores estimulantes de colonias (CSF) y las quimiocinas. Las citocinas desempeñan un papel clave en el proceso inflamatorio que es definido por el equilibrio entre las citocinas proinflamatorias y las antiinflamatorias. Entre las citocinas proinflamatorias se encuentran: la IL-1, IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-15, el interferón gamma (IFN- γ) y el TNF- α . A su vez, las citocinas antiinflamatorias incluyen a: IL-4, IL-10 e IL-13 (Filella et al, 2002; Kany et al, 2019).

Fitoquímicos antioxidantes y antiinflamatorios

Los fitoquímicos con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias han sido ampliamente estudiados. Por ello, representan una estrategia prometedora para futuras aplicaciones clínicas (Howes, 2017). Al respecto, los **flavonoides** se asocian con diferentes mecanismos de acción antiinflamatoria (Gomes et al, 2008). La **apigenina** (flavona presente en vegetales como el perejil y el apio) disminuye la producción de óxido nítrico (NO) y de prostaglandinas, a través de la inhibición de la sintasa inducible de óxido nítrico (iNOS) y de la

ciclooxigenasa 2 (COX-2), respectivamente (Raso et al, 2001). Se debe señalar que las células endoteliales de los mamíferos sintetizan NO como un agente vasodilatador. Además, el NO es una sustancia señalizadora que regula muchas funciones de las células, así como un mediador de daño celular. La citotoxicidad atribuida al NO se debe realmente al radical peroxinitrito (ONOO[•]), producido por la reacción entre el NO y el radical superóxido (O₂[•]). El peroxinitrito reacciona con lípidos, proteínas y el ADN, generando daño oxidativo a estas estructuras celulares (Pacher et al, 2007).

A su vez, se ha encontrado que las células inmunes, como los macrófagos, pueden infiltrar el tejido adiposo y producir citocinas proinflamatorias. Es así que la inflamación inducida por la obesidad es considerada como un mecanismo potencial para el desarrollo de varias patologías, como la resistencia a la insulina, enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo-2 y algunas alteraciones inmunes. Por lo tanto, el tratamiento de este proceso inflamatorio puede ser una estrategia útil para prevenir o atenuar el desarrollo de enfermedades relacionadas con la obesidad. En este contexto, ha sido descrito que algunos compuestos presentes en alimentos vegetales pueden modular las respuestas inflamatorias en el tejido adiposo por varios mecanismos, como la atenuación de señales del NF-κB. De esta manera, estudios *in vitro* muestran que la **luteolina** disminuye la producción de IL-6 por inhibición de la fosforilación de cinasas de serina/treonina (JNK) en la microglía y en cultivos de macrófagos (Jang et al, 2008; Hirai et al, 2010). Además, la **luteolina** y la **quercetina** son inhibidores de la cascada de fosforilación estimulada por endotoxinas y de la producción de citocinas proinflamatorias en los macrófagos (Xagorari et al, 2001). Cabe señalar que la acción antiinflamatoria de la quercetina, uno de los flavonoles más estudiados, se ha probado clínicamente en mujeres con artritis reumatoide, mostrando un efecto significativo en el control de la inflamación y de los síntomas clínicos (Javadi et al, 2017). Asimismo, la quercetina también disminuye la inflamación en pacientes con sarcoidosis, así como en modelos animales de artritis y de inflamación alérgica de las vías aéreas (Rogerio et al, 2010; Boots et al, 2011; Oliveira y Fierro, 2018).

La inflamación desempeña una función importante en el avance del daño neurodegenerativo. Al respecto, los flavonoides de los frutos de *Citrus spp.* (cítricos) inhiben la acción de varios mediadores proinflamatorios. La **naringenina** (flavanona de *Citrus*) produce efectos antiinflamatorios en células gliales mediante: la disminución de la producción del TNF-α, la inhibición de la expresión de la iNOS, la producción de NO y la interacción con las cascadas de señalización de p38 y el factor de transcripción citoplásmico STAT-1 (transductor de señales y activador de la transcripción) (Vafeiadou et al, 2009). Asimismo, la **daidzeína** y **genisteína** (isoflavonas presentes en la soya), la **isorramnetina**, el **kamferol** y la **quercetina** (flavonoles) inhiben la expresión de la iNOS y la producción de NO, de manera dependiente de la dosis. Estos compuestos y la naringenina también inhiben la activación del NF-κB, un importante factor de transcripción para la iNOS. Además, la genisteína, el kamferol, la quercetina y la daidzeína inhiben la activación de STAT-1, otro factor de transcripción para la iNOS, en macrófagos activados (Hämäläinen et al, 2007). Se ha reportado que en ratones knockout LDLR, la genisteína bloquea el desarrollo de la aterosclerosis a

partir de la inhibición de la expresión del NF- κ B y de la molécula de adhesión a células vasculares VCAM-1 (proteína que se expresa en las células endoteliales y facilita la adhesión de algunos tipos de leucocitos) (Wang et al, 2008).

Del mismo modo, las **catequinas** (polifenoles presentes en fresas, cerezas, moras, peras, etc.) interfieren con los procesos inflamatorios que contribuyen al avance de la aterosclerosis (Selmi et al, 2006). Por otro lado, las acciones antiinflamatorias de los **flavan-3-oles**, presentes en vegetales de la dieta como el **té verde** (*Camellia sinensis*) y la **cocoa** (*Theobroma cacao*), incluyen: a) inhibición de la producción de eicosanoides, b) disminución de la activación de las plaquetas, c) modulación de los mecanismos dependientes de NO y d) disminución de la producción de citocinas proinflamatorias (Khoo et al, 2017). Así, en ensayos clínicos se ha demostrado que el extracto de té verde tiene propiedades antiinflamatorias e inmuno-moduladoras de enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso (Shamekhi et al, 2017). Además, las **antocianinas** son flavonoides que producen efectos antiinflamatorios, modulando el estado redox de las células e inhibiendo la activación de vías de señalización como el NF- κ B (Mena et al, 2014).

También se ha reportado que la **curcumina** inhibe la producción del TNF- α y de la IL-1 β (inducida por lipopolisacárido, LPS) en una línea celular de macrófagos humanos (Liang et al, 2009). Respecto al **resveratrol**, además de ser un buen antioxidante, varios estudios han demostrado otras acciones, entre ellas: antiinflamatorias, cardioprotectoras, vasodilatadoras y neuroprotectoras (Salehi et al, 2018). En modelos experimentales, el resveratrol mostró tener acción protectora contra varias alteraciones neurológicas, como la isquemia cerebral, las convulsiones y en modelos de enfermedad neurodegenerativa. Se debe señalar que el resveratrol inhibe la expresión del TNF- α , la IL-1 β y la IL-6 (Zhang et al, 2010a). Asimismo, debido a su capacidad para suprimir la activación del NF- κ B, a través de la activación de SIRT-1 (sirtuina-1, deacetilasa dependiente de NAD), se ha propuesto que puede ser un compuesto importante para contrarrestar la inflamación de la microglía (Forni et al, 2019).

Finalmente, cabe señalar que la inflamación crónica es el principal factor patogénico de muchas enfermedades (como las autoinmunes), cuyo tratamiento se basa en la administración prolongada o de por vida de fármacos antiinflamatorios. La posibilidad de usar productos naturales eficaces y seguros que contribuyan a reducir la dosis y los efectos secundarios de medicamentos convencionales representa un interesante campo de estudio (Cabello-Verrugio et al, 2016). Como ya fue descrito, se han identificado muchos compuestos naturales útiles para reducir los niveles de citocinas proinflamatorias y que, además, interfieren con varios mediadores del proceso inflamatorio. Por ello, estos compuestos pueden ser medios alternativos o coadyuvantes del tratamiento de enfermedades asociadas con el proceso inflamatorio (Murakami et al, 2005). Además, la literatura científica sobre el uso de fitoquímicos para tratar varias condiciones asociadas con el envejecimiento aumenta de manera continua. Al respecto, muchos compuestos vegetales han sido probados exitosamente en ensayos clínicos relacionados con la edad.

De esta manera, para avanzar en esta área del conocimiento, la evaluación preclínica detallada sobre las acciones y efectos de los

compuestos antioxidantes de origen vegetal puede proporcionar la fundamentación científica sólida que permita sus aplicaciones clínicas. Es importante señalar que algunas limitaciones de los estudios preclínicos que pueden afectar su significado o interpretación son: 1) la selección de modelos experimentales de poca importancia clínica, 2) el mecanismo de acción pobremente caracterizado y 3) las relaciones dosis-tiempo clínicamente irrelevantes para la interpretación de los datos (Forni et al, 2019).

ESTRÉS OXIDATIVO Y ENFERMEDADES ASOCIADAS. ANTIOXIDANTES

Aunque es ampliamente aceptado que las enfermedades crónicas son multifactoriales en su origen, el estrés oxidativo es un elemento común en ellas. Se ha reportado que muchas de estas enfermedades cursan con inflamación crónica, tales como: la artritis reumatoide, el asma, la fibrosis quística, el lupus eritematoso, el síndrome metabólico, la diabetes mellitus (tipos 1 y 2), la aterosclerosis, la hipertensión arterial, etcétera (Pawelec et al, 2014; Zhong y Shi, 2019; Jomova et al, 2023).

Síndrome metabólico

El síndrome metabólico es un conjunto de alteraciones cardiometabólicas (resistencia a la insulina, dislipidemia, obesidad abdominal e hipertensión) que pueden conducir a la enfermedad cardíaca y otros problemas de salud, como la diabetes mellitus y el accidente cerebrovascular. Este síndrome es uno de los grandes desafíos del siglo XXI, ya que puede acelerar significativamente el envejecimiento y afectar la esperanza de vida y la salud humana (Patti et al, 2018; Forni et al, 2019). El mecanismo responsable de esta patología se desconoce en gran medida y, aunque la resistencia a la insulina es considerada como el principal factor patogénico que lo inicia, recientemente han recibido mucha atención la inflamación crónica de bajo nivel y el estrés oxidativo (Wellen y Hotamisligil, 2005; Fayed et al, 2022). Así, *las evidencias de estudios clínicos y experimentales han mostrado que el estrés oxidativo es un factor relevante para la diabetes asociada a la obesidad, el síndrome metabólico y la esteatohepatitis no alcohólica* (Portincasa et al, 2005; Halban et al, 2014).

Con base en lo anterior, la inflamación asociada a la obesidad es reconocida como una de las principales causas de resistencia a la insulina. La evidencia de ello se deriva de estudios en los que se identificó que el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) aumenta las concentraciones de azúcar en la sangre (García-Casal y Pons-García, 2014). Posteriormente, en estudios de experimentación animal, fue encontrado que el TNF- α estaba aumentado en ratones obesos y que su neutralización mejoraba la resistencia a la insulina, estableciéndose, así, el concepto de inflamación inducida por obesidad (Hotamisligil et al, 1993; Naomi et al, 2023). El conocimiento de la relación causa-efecto entre la inflamación y la resistencia a la insulina avanzó al demostrarse que las vías de señalización que conducen a la activación de las cinasas de la familia IKK y del NF- κ B están estimuladas en la inflamación y resistencia a la insulina (Grunfeld y Feingold, 1991; Oliver et al, 2010; Osborn y Olefsky, 2012).

Cabe señalar que la inflamación crónica de bajo grado inducida por la obesidad produce la activación de otras cinasas, como las Jun N-terminal (JNKs). Asimismo, se ha reportado la activación de vías de inflamación en tejidos insulino-dependientes (tejido adiposo, músculo e hígado), lo que resalta la importancia y el papel de la inflamación en la patogénesis de la resistencia a la insulina (Hirosumi et al, 2002; Xu et al, 2003; Tuncman et al, 2006; Solinas et al, 2007).

Precisamente, los datos epidemiológicos y experimentales sugieren que los productos naturales (como los nutraceuticos y los fitoquímicos) son buenos antioxidantes que pueden mejorar las enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo. *La literatura científica también sugiere el potencial de estos productos (cítricos, curcumina, té verde, ácidos grasos omega-3, etc.) para mejorar el síndrome metabólico y ralentizar el envejecimiento* (Patti et al, 2018; Tabatabaei-Malazy et al, 2015). Los polifenoles y, en particular, los flavonoides han mostrado acciones protectoras contra varias enfermedades relacionadas con la edad avanzada (Truong et al, 2018). Algunos estudios indican que la suplementación dietética con polifenoles (como la curcumina) disminuye el daño celular asociado a la edad, al reducir la generación de ROS (Queen y Tollefsbol, 2010). Por otra parte, el resveratrol y el pterostilbeno se consideran buenos compuestos naturales que pueden modular el daño oxidativo, la inflamación y la senescencia celular; factores o procesos asociados con el envejecimiento (Li et al, 2018). Además, los flavonoides han mostrado ser agentes útiles en el envejecimiento, principalmente a través del control del síndrome metabólico (Prasain et al, 2010); algunos de estos compuestos que pueden mejorar este síndrome y atenuar los problemas del envejecimiento son la hesperidina, hesperetina, naringina y naringenina (Alam et al, 2014). En el Cuadro 7-1 se describen los efectos de varios nutraceuticos sobre el síndrome metabólico.

Nutraceutico	Efectos en componentes del síndrome metabólico	Referencias
<i>Citrus bergamia</i> (pera de bey)	Baja el colesterol y los triglicéridos	Toth et al, 2016
Curcumina	Disminuye el peso y la grasa corporal Baja la glucosa en ayuno Baja el colesterol total	Di Pierro et al, 2015 Langley, 2000
Ajo	Disminuye la presión sanguínea diastólica y sistólica	Gómez-Arbeláez et al, 2013
Ginseng	Baja el peso corporal Baja la glucosa en ayuno y la HbA Aumenta el nivel de insulina Baja el colesterol y las LDL Inhibe la colesterol 7 α -hidroxilasa	Sotaniemi et al, 1995 Lee et al, 2006 Su et al, 2007 Luo y Luo, 2006
Té verde	Baja la grasa y el peso corporal Baja el perímetro de la cintura Disminuye la presión sanguínea Baja el colesterol y los triglicéridos	Basu et al, 2010 Mousavi et al, 2013 Bogdanski et al, 2012

Nutracéutico	Efectos en componentes del síndrome metabólico	Referencias
Ácidos grasos omega-3	EPA y DHA bajan el tejido adiposo	Poudyal et al, 2011
	ALA, EPA y DHA mejoran la presión sanguínea (sistólica y diastólica)	Houston, 2014 Zanetti et al, 2015
	Bajan el colesterol y los triglicéridos	Ballantyne et al, 2012
Quercetina	Agente vasodilatador, baja la PS	Serban et al, 2016

Cuadro 7-1. Efectos de nutraceuticos sobre componentes del síndrome metabólico (Patti et al, 2018). *ALA, ácido alfa-linolénico presente en aceites vegetales como linaza y soya; EPA, ácido eicosapentaenoico; DHA, ácido docosahexaenoico. EPA y DHA presentes en pescados como el salmón.

Diabetes mellitus

La diabetes es un problema muy preocupante de salud pública mundial. A nivel mundial, la Federación Internacional de Diabetes (FID) estima que en 2019 había 463 millones de personas con diabetes y que esta cifra puede aumentar a 578 millones para 2030 y a 700 millones para 2045 (FID, 2019). En México, durante 2018, según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, había 82,767,605 personas de 20 años y más en el país, de las cuales, 10.32% (8,542,718) reportaron contar con un diagnóstico médico previo de diabetes mellitus; de ellos, 5.1 millones correspondían a mujeres y 3.4 millones a los hombres. Además, *se observó un incremento del diagnóstico de la enfermedad conforme aumenta la edad de las personas, ya que poco más de una cuarta parte de la población de 60 a 69 años (25.8%) declaró contar con un diagnóstico previo de diabetes, que representan 2.3 millones de personas, con prevalencia más alta en las mujeres (35.6%)* (INEGI, 2019). Esta enfermedad es una importante causa de ceguera, insuficiencia renal, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y amputación de miembros inferiores. Dentro de esta problemática, la OMS ha reportado que entre 2000 y 2016 se registró un incremento del 5% en la mortalidad prematura por diabetes (OMS, 2021). En México, para el 2020, se reportaron 1,086,743 fallecimientos, de los cuales, 14% (151,019) correspondieron a defunciones por diabetes mellitus (INEGI, 2021).

La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia crónica (aumento del azúcar en sangre) que resulta de alteraciones en la secreción de insulina, acción de la insulina a nivel celular o ambos. La clasificación clásica de la diabetes propuesta por la Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) en 1997, incluye: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes gestacional y otros tipos de diabetes mellitus (ADA, 2014). La diabetes tipo 1 ocurre cuando el sistema inmune ataca y daña las células-β del páncreas, las que producen insulina; por ello, los pacientes con esta enfermedad tienen una producción deficiente de insulina y requieren la administración diaria de esta hormona. Se piensa que este tipo de diabetes es causado por alteraciones genéticas y factores ambientales. A su vez, la diabetes tipo 2, la forma más común de la enfermedad, se asocia frecuentemente con la reducción de la sensibilidad a la insulina en los tejidos

blancos, lo que se conoce como resistencia a la insulina. Esto puede ser causado por varios factores, entre ellos, el estilo de vida y los genes (ADA, 2014; NIDDK-USA, 2016).

De esta manera, las anomalías metabólicas de carbohidratos, lípidos y proteínas se relacionan con la ausencia o alteración funcional de la insulina como hormona anabólica. Entre estas anomalías se pueden citar: los niveles bajos de insulina para alcanzar una respuesta adecuada, la resistencia a la insulina de los tejidos blancos (principalmente el músculo esquelético, el tejido adiposo y, en menor medida, el hígado), el sistema celular de transducción de señales, las enzimas efectoras o los genes. La gravedad de los síntomas se debe al tipo y duración de la diabetes, entre ellos: poliuria (orinar con frecuencia), polidipsia (sed excesiva), polifagia (comer demasiado), pérdida de peso y visión borrosa. Además, la diabetes no controlada puede producir estupor, coma y, si no se trata, la muerte, debido a la cetoacidosis (ADA, 2014; Galtier, 2010; Zhang et al, 2020). Los factores causales relacionados con la diabetes incluyen la herencia genética, el sobrepeso y el género (Baliunas et al, 2009); igualmente, la enfermedad está fuertemente asociada con el estilo de vida, como la falta de ejercicio físico (Rockette-Wagner et al, 2015), el tabaquismo (Willi et al, 2007), el consumo de alcohol (Baliunas et al, 2009), los patrones de sueño (Capuccio et al, 2010; Yu et al, 2015), el embarazo (Kim et al, 2002) y el estrés oxidativo (Osawa y Kato, 2005; Johansen et al, 2005). Investigaciones recientes sugieren que la contaminación ambiental por los químicos agrícolas también es un factor asociado a la diabetes (Thayer et al, 2012; Kuo et al, 2013; Juntarawijit y Juntarawijit, 2018).

Si ampliamos lo antes descrito, en los últimos años, muchos estudios se han centrado en identificar el amplio espectro de genes que desempeñan un papel importante en los mecanismos moleculares del desarrollo de la diabetes (Frayling, 2007; Owen y McCarthy, 2007; Brunetti et al, 2014). Sin embargo, a pesar de la vasta información genética disponible que incluye la identificación de mutaciones de genes y una gran variedad de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en genes relacionados con las vías metabólicas que afectan los niveles de glucosa en sangre, el mecanismo genético exacto de la diabetes aún no se identifica (Ahlqvist et al, 2011). Al respecto, una gran complicación es el hecho de que una sola mutación de un gen (polimorfismo) no genera el mismo efecto entre los individuos de una población o de poblaciones diferentes. Esta variación es afectada directa o indirectamente por los antecedentes genéticos a nivel individual, familiar o poblacional. Tales antecedentes genéticos se complican más por su interacción con factores modificadores muy variables, como el sedentarismo, la dieta, los contaminantes ambientales, etcétera (Lyssenko et al, 2008; Staiger et al, 2009; Kuo et al, 2013; Xiao et al, 2017).

Asimismo, es pertinente subrayar que, además de los factores genéticos presentes en el establecimiento y desarrollo de esta enfermedad, el aumento de radicales libres, el estrés oxidativo celular y otros fenómenos de estrés metabólico son factores de importancia y han sido documentados en la patogénesis, el desarrollo y las complicaciones de la diabetes mellitus (Vincent et al, 2004; Giacco y Brownlee, 2010; Elmarakby y Sullivan, 2012; Halban et al, 2014). Lo anterior, a pesar de la inconsistencia de los ensayos clínicos que han utilizado antioxidantes en los regímenes

de tratamiento de la diabetes (Kaneto et al, 1999; Johansen et al, 2005; Nebbioso et al, 2012). Del mismo modo, se postula que la disfunción de las células β -pancreáticas es resultado de la exposición prolongada a niveles altos de glucosa, ácidos grasos o ambos. Cabe señalar que las células β -pancreáticas son particularmente sensibles a las ROS porque son pobres en enzimas antioxidantes, como la catalasa, GSPx y SOD; por lo tanto, el estrés oxidativo daña las mitocondrias de estas células y produce marcada disminución de insulina (McCurdy y Klemm, 2013).

Así, evidencias recientes indican que el desequilibrio óxido-reductor (redox) de las células conduce al estrés oxidativo y, posteriormente, favorece el desarrollo de la diabetes y complicaciones asociadas, mediante la regulación de rutas de señalización que involucran la disfunción de las células beta del páncreas y la resistencia a la insulina (Zhang et al, 2020). En efecto, las alteraciones en el potencial redox de las células activan genes redox-sensibles; para ello, el NF- κ B se transloca al núcleo y activa diversos genes ligados al desarrollo de complicaciones de la diabetes, como en la retina, donde se ha demostrado que la activación de este factor es uno de los eventos tempranos del desarrollo de retinopatía (García-Casal y Pons-García, 2014).

Las evidencias directas sobre el estrés oxidativo en la diabetes se basan en estudios relacionados con la identificación y cuantificación de marcadores de estrés oxidativo, como los isoprostanos-F2 en plasma y orina, así como los niveles tisulares y plasmáticos de nitrotirosina y del radical $O_2 \bullet$. Además, existen varias fuentes de estrés oxidativo en la diabetes que incluyen vías enzimáticas, no enzimáticas y daño mitocondrial (Cariello et al, 2001; Johansen et al, 2005). Las vías no enzimáticas del estrés oxidativo se originan en la oxidación de la glucosa. La hiperglicemia puede causar directamente un incremento en la generación de ROS, ejemplo, la glucosa sufre autooxidación y genera radicales $HO \bullet$ (Turko et al, 2001; Johansen et al, 2005). A su vez, las vías enzimáticas del incremento de ROS en la diabetes incluyen la participación de la NOS, NAD(P)H oxidasa y xantina oxidasa (Maritim et al, 2003; Aliciguzel et al, 2003). También se ha demostrado que la generación de radicales $O_2 \bullet$, inducida por la hiperglicemia en las mitocondrias, es el disparo inicial de un círculo vicioso de estrés oxidativo en la diabetes (Nishikawa et al, 2000; Brownlee, 2001).

Incluso, la presencia de inflamación de bajo grado y su permanencia en la diabetes mellitus se asocia, en parte, a la generación elevada de radicales libres, debido a: la oxidación de la glucosa, glicación no enzimática de proteínas y su posterior degradación oxidativa, generación de productos de glicación avanzada (AGEs) que interactúan con sus receptores (RAGE) en membranas y desencadenan señales que generan más ROS, concentraciones altas de prooxidantes, como el hierro (Fe), y aumento de la peroxidación lipídica. En particular, las proteínas de larga duración, como el colágeno y la hemoglobina, pueden reaccionar con azúcares reductores para formar AGEs. En este contexto, se ha reportado que las tirosinas oxidadas son buenos biomarcadores de la generación de estrés oxidativo en sus etapas tempranas (Osawa y Kato, 2005; Sena et al, 2013). Además, han sido reportados niveles altos de marcadores de inflamación, aproximadamente el doble de los valores normales, en

personas con síndrome metabólico y diabetes incipiente (Herder et al, 2006; Calder et al, 2011; Mènègaut et al, 2023).

De esta manera, el estrés oxidativo participa de manera importante en el desarrollo de complicaciones de la diabetes, como la formación de cataratas oculares, la nefropatía y la neuropatía. Respecto a este problema, se ha reportado que algunos antioxidantes de la dieta son útiles para prevenir las complicaciones de la diabetes generadas por el estrés oxidativo. Los curcuminoides, principales pigmentos amarillos de *Curcuma longa* (cúrcuma), han sido ampliamente usados durante años como agentes antiinflamatorios en la medicina tradicional. En efecto, la curcumina es el principal componente de la cúrcuma y otros dos compuestos también están presentes, como curcuminoides, los cuales tienen actividades antioxidante y antiinflamatoria. En ratas alimentadas con galactosa al 25%, se analizaron los efectos protectores de la curcumina (U1) y del tetrahidro-curcumina (THU1, uno de sus mayores metabolitos) en el desarrollo de cataratas de la diabetes. Se encontró que el THU1 neutraliza las ROS durante la hiperglicemia y, además, induce la expresión de enzimas antioxidantes como la glutatión-S-transferasa (GST). El THU1 también aumentó la concentración de GSH en estudios *in vitro*. Finalmente, se encontró que el GSH de la dieta suprime el estrés oxidativo *in vivo* y previene las complicaciones de la diabetes, como la nefropatía y la neuropatía (Osawa y Kato, 2005).

Aunado a lo anterior, el efecto antioxidante de la melatonina se ha estudiado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, pues el estrés oxidativo es el factor patogénico más importante de las complicaciones macro y microvasculares de esta enfermedad (Wajid et al, 2020). Al respecto, en un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, realizado con 60 pacientes diabéticos con enfermedad coronaria, 30 de ellos recibieron 10 mg/día de melatonina, durante 12 semanas. En estos pacientes, la melatonina aumentó significativamente los niveles séricos de GSH y de óxido nítrico y, además, disminuyó los niveles de marcadores de estrés oxidativo (como el MDA), respecto al placebo. Asimismo, la melatonina disminuyó significativamente los niveles de glucosa plasmática y la presión arterial diastólica (Raygan et al, 2019). En otro estudio, en el que se administró melatonina (5 mg/día, durante 30 días) a 15 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, aumentó la concentración de la enzima superóxido dismutasa (SOD, enzima antioxidante) y disminuyeron el MDA (marcador de lipoperoxidación) y la ceruloplasmina (proteína predictora de riesgo cardiovascular) (Kędziora-Kornatowska et al, 2009).

Con base en lo antes mencionado, se ha reportado que el *Ginkgo biloba* (EGb761) tiene efectos protectores contra el daño oxidativo de la diabetes y del síndrome metabólico, pues en un estudio clínico realizado a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, se incluyeron 60 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con metformina. Estos pacientes fueron divididos en dos grupos: a) tratados con extracto estandarizado de *Ginkgo biloba* (EGb761) como coadyuvante, a dosis de 120 mg/día, durante 90 días, y b) tratados con placebo (almidón). Al finalizar el tratamiento, el EGb761 disminuyó significativamente: la hemoglobina glicosilada, la glucosa sérica en ayunas, la insulina en sangre, el índice de masa corporal y el índice de adiposidad visceral. El EGb761 no

generó daño funcional al hígado, riñones ni al sistema hematopoyético (Aziz et al, 2018).

Enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares son una de las causas principales de morbilidad y mortalidad en los adultos mayores y la *aterosclerosis* resulta importante como evento principal causal (Testa et al, 2010). Varios estudios han demostrado que la tolerancia del corazón al estrés oxidativo decrece con la edad a causa de una disminución en las concentraciones de enzimas antioxidantes, como la glutatión peroxidasa (GSH-Px) y la superóxido dismutasa (SOD), contribuyendo al desarrollo de alteraciones cardiovasculares (Abete et al, 1999). La evidencia disponible relaciona la aterosclerosis con las lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDL oxidadas) como los principales compuestos de su producción, aún en las personas de edad avanzada (Gradinaru et al, 2015). En efecto, diferentes estudios han mostrado una asociación significativa entre las LDL oxidadas y mayor rigidez arterial, independientemente de otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (Brinkley et al, 2009). Con el envejecimiento, el aumento de LDL oxidadas puede incrementar la aterogenicidad, a causa de los ambientes prooxidantes y proinflamatorios que caracterizan a las personas senectas (Gradinaru et al, 2015). Además, el desarrollo del estrés oxidativo que acompaña al envejecimiento contribuye a la disfunción endotelial vascular (Liguori et al, 2018). Es así que la alteración de la función vascular es un proceso patogénico clave para varias patologías humanas importantes. La integridad morfofuncional del endotelio vascular es un proceso homeostático complejo que involucra el mantenimiento de la capacidad de relajación de los vasos sanguíneos, así como las funciones antiinflamatorias y de barrera con efectos importantes en la aterogénesis y el aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares (Van Gaal et al, 2006; Grassi et al, 2011; Bordy et al, 2018).

El envejecimiento y el proceso de inflamación crónica alteran la homeostasis vascular, interrumpiendo las funciones “protectoras” de las células endoteliales, un mecanismo conocido como disfunción vascular (Gimbrone y Garcia-Cardena, 2016). El envejecimiento fisiológico deteriora progresivamente la función vascular; no obstante, el estilo de vida deficiente, la hiperlipidemia y la hiperglucemia asociadas con el estrés oxidativo pueden acelerar de manera significativa estos procesos patológicos que llevan a enfermedades cardiovasculares y a complicaciones macro y microvasculares de la diabetes mellitus, incluidas patologías oculares como las retinopatías isquémicas (Head et al, 2017). Crucial para el desarrollo de la disfunción vascular en el envejecimiento es la inducción de estrés oxidativo/nitrosativo que también está involucrado en la patogénesis de otras enfermedades humanas (Lacroix et al, 2012). Cabe señalar que las principales fuentes de producción de agentes oxidantes en la pared vascular son: NADPH-oxidasas, xantina oxidasa y sintasa de óxido nítrico. En ausencia de cofactores, como la tetrahidrobiopterina, la sintasa de óxido nítrico (eNOS) puede desacoplarse y reducir el O_2 en lugar de transferir electrones a la L-arginina y, por esta razón, generar el radical superóxido (Aliciguzel et al, 2003; Ceballos-Reyes et al, 2006; Förstermann y Sessa, 2012).

El desequilibrio vascular óxido-reductor (redox) ligado al envejecimiento y la diabetes comparte características comunes importantes, como la inducción del fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP) (Wang et al, 2010a). De acuerdo con este concepto, el envejecimiento y el estrés metabólico conducen al desequilibrio redox y desencadenan una mayor expresión de marcadores de senescencia, así como la producción y secreción de citocinas inflamatorias (Ventura et al, 2017; Wei y Ji, 2018). La supresión de las sirtuinas, deacetilasas de histonas dependientes de NAD⁺, es una característica importante del SASP (Hayakawa et al, 2015); en particular, la sirtuina-1 desempeña un rol clave en el mantenimiento de la homeostasis celular y del metabolismo energético (Sosnowska et al, 2017; Zhou et al, 2018).

La *aterosclerosis* se caracteriza por la formación de placas en forma de parches (ateromas) en la capa íntima que rodea la luz de las arterias de mediano y grueso calibre. Las placas contienen lípidos, células inflamatorias, células musculares lisas y tejido conectivo. Todos los estadios de la aterosclerosis, desde la formación y el crecimiento de las placas, hasta sus complicaciones (ejemplos, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular), se consideran parte de una respuesta inflamatoria a la lesión mediada por citocinas. Se postula que la lesión endotelial desempeña un papel primario como iniciador o desencadenante. Los factores de riesgo (como la dislipidemia, diabetes, hipertensión, tabaquismo y estrés oxidativo) inhiben la producción de óxido nítrico y estimulan la producción de moléculas de adhesión, citocinas proinflamatorias, proteínas quimiotácticas y agentes vasoconstrictores; los mecanismos exactos de este proceso son desconocidos. El efecto neto es la unión al endotelio de monocitos y células T, la migración de estas células al espacio subendotelial, al igual que el inicio y la perpetuación de una respuesta inflamatoria vascular local (Libby et al, 2019; Thanassoulis y Aziz, 2022).

Ampliando lo antes descrito, se ha propuesto la oxidación y acumulación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en el espacio subendotelial de las arterias. Estas LDL oxidadas inducen a las células vasculares locales a secretar la proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) y el factor estimulante de colonias de monocitos y macrófagos (GM-CSF) que inducen mayor oxidación de las LDL, cargando negativamente su componente proteico (apolipoproteína B100). El aumento en la carga negativa permite el ingreso de más LDL oxidada, lo que forma las células espumosas. Al sitio dañado llegan más monocitos, lo que incrementa la lesión, la inflamación, el cambio en estructura y función de los vasos, el arribo de otras células y la secreción de mediadores proinflamatorios que perpetúan el daño que puede conducir a necrosis (Savoia y Schffrin, 2006; Manavathongchai et al, 2013; García-Casal y Pons-García, 2014).

Recientemente ha sido revisada la importancia de los compuestos antioxidantes capaces de prevenir, al menos parcialmente, procesos patológicos relacionados con el envejecimiento y enfermedades asociadas (Seals et al, 2018). Los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (PUFAs, por sus siglas en inglés) incluyen al ácido alfa-linoleico (ALA), ácido eicosapentaenoico (EPA) y al ácido docosahexaenoico (DHA). El ALA no es sintetizado en humanos y es un omega-3 derivado de las plantas, mientras que el EPA y el DHA se encuentran predominantemente en los peces. Los efectos benéficos

de los PUFAs omega-3 se atribuyen principalmente a sus acciones hipolipemiantes y, en consecuencia, a la reducción del riesgo de aterosclerosis (Wahle et al, 2004). Los PUFAs omega-3 reducen la inflamación vascular mediante la regulación a la baja de las moléculas de adhesión y limitando también la adhesión de leucocitos a la pared vascular (Baker et al, 2018). Los estudios de investigación básica apoyan más los efectos benéficos de los PUFAs que la evidencia clínica. En realidad, las acciones de los PUFAs omega-3 sobre el aumento de la capacidad de regeneración endotelial y el mantenimiento de la homeostasis de las células endoteliales vasculares, como la estabilización de la membrana, permiten que tengan efectos importantes en la prevención de enfermedades cardiovasculares (Colussi et al, 2017).

Además, la información reportada en la Base de Datos Cochrane describe un buen número de ensayos clínicos aleatorizados relacionados con los efectos de diferentes dosis de PUFAs en *enfermedades cardiovasculares*. Los resultados de estos estudios muestran que el consumo elevado de PUFAs reduce levemente el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria y de eventos agudos de enfermedades cardiovasculares (ejemplo, accidente cerebrovascular), así como de la mortalidad, pero en general no tienen efectos significativos sobre las causas de enfermedad cardiovascular. La mayoría de los efectos positivos fueron asociados con la modulación del metabolismo de lípidos (Abdelhamid et al, 2012). En cualquier caso, una ligera pero significativa reducción (10%) de la morbilidad y mortalidad por enfermedades cardiovasculares debido a la suplementación de PUFAs sigue siendo un resultado clínico importante (Kones et al, 2017).

En este contexto, los efectos nocivos del envejecimiento y enfermedades metabólicas (como la diabetes) relacionados con el estrés oxidativo y la disfunción vascular pueden afectar negativamente el sistema cardiovascular. No hay duda de que un estilo de vida sano, incluyendo la nutrición balanceada y saludable, el ejercicio físico y el consumo de nutracéuticos puede impactar positivamente en la longevidad, previniendo enfermedades cardiovasculares. Así, cuando estas patologías se han establecido, los nutracéuticos (como los omega-3 y el resveratrol) pueden tener aplicaciones como coadyuvantes efectivos de las terapias, a causa de sus efectos benéficos en la homeostasis vascular (Forni et al, 2019).

Por otra parte, los efectos antioxidantes del resveratrol contribuyen a mantener una buena salud. Como ya fue señalado, las propiedades antioxidantes del resveratrol *in vivo* se atribuyen más a sus efectos reguladores de genes que a su acción secuestrante de ROS. Algunos de sus efectos reguladores son mediados por la sirtuina-I (deacetilasa de histonas) o por el factor 2 relacionado con el factor nuclear E-2; además, el resveratrol aumenta la expresión de enzimas antioxidantes (Kao et al, 2010; Xia et al, 2017). Cabe señalar que los efectos cardioprotectores del resveratrol en los humanos han sido reportados desde hace décadas (Hung et al, 2000), aunque, como ya fue señalado, los estudios clínicos son poco concluyentes, debido principalmente a la mala absorción intestinal de este compuesto y a la elevada biotransformación o degradación en ácidos fenólicos, los cuales pueden retener actividad antioxidante (Vitaglione et al, 2005). Las acciones cardiovasculares benéficas del resveratrol incluyen: a) reducción de la remodelación vascular y la

inflamación, disminuyendo la proliferación de células del músculo liso vascular, la calcificación vascular e interfiriendo con la expresión de enzimas proinflamatorias (Artero et al, 2015); b) prevención de la disfunción endotelial, aumentando la expresión de la eNOS y la dilatación vascular, lo que contribuye a evitar la hipertensión arterial (Toda y Ayajiki, 2010); c) disminución de la oxidación de las LDL y los niveles de estas lipoproteínas y de triglicéridos (Artero et al, 2015).

Inclusive, ha sido reportado que la melatonina es un agente cardioprotector con efectos benéficos en el envejecimiento del corazón y en otros trastornos relacionados con la edad. Respecto al sistema cardiovascular humano, se han identificado y localizado receptores de melatonina principalmente en la pared ventricular, arterias coronarias, aorta y arterias periféricas, en donde este compuesto ejerce un efecto protector contra eventos cardiovasculares graves, como la isquemia cardiaca, el infarto agudo de miocardio y el síndrome cardiaco X, una molestia en el pecho semejante a la angina (Ferroni et al, 2011). Además, en pacientes hipertensos, la administración de melatonina produce efectos hipotensores significativos (Baker y Kimpinski, 2018); en particular, algunos autores han reportado un efecto antihipertensivo de la melatonina, administrada a dosis de 1.5 mg/día, vía oral, en ancianos hipertensos voluntarios de ambos géneros (63-91 años). Por ende, se ha planteado como una posible explicación que la melatonina se une a los receptores periféricos de las arterias induciendo vasodilatación, seguida por un decremento de la presión arterial sanguínea (Gubin et al, 2016; Liguori et al, 2018).

El daño al miocardio por isquemia-reperfusión (IR) es un problema clínico crítico en la cirugía de injerto de derivación de la arteria coronaria (CABG) o bypass. Luego de la isquemia, el estrés oxidativo, la inflamación y la apoptosis aumentan durante la reperfusión del músculo cardiaco. Es cuando la melatonina tiene un efecto protector contra el daño cardiaco inducido por IR (Sahna et al, 2002; Reiter et al, 2016). En un estudio hecho con 45 pacientes sometidos a CABG, se demostró que la melatonina mejora el daño al miocardio por IR, al interferir, de manera dependiente de la dosis (10 mg/día o 20 mg/día, vía oral), con el estrés oxidativo, la inflamación y los marcadores de apoptosis. Comparados con el grupo control, en los pacientes tratados con melatonina disminuyeron significativamente los niveles séricos de troponina-I, IL-1 β , sintasa inducible de óxido nítrico (iNOS) y de caspasa-3 (Dwaich et al, 2016). Además, en un metaanálisis, se hizo una amplia revisión de ensayos clínicos controlados de pacientes sometidos a revascularización del miocardio y tratados de manera aleatoria con melatonina o placebo. Los pacientes tratados con melatonina tuvieron un valor medio de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) mayor que el del grupo placebo ($p < 0.01$), mientras que los niveles séricos de troponina fueron más bajos (Domínguez-Rodríguez et al, 2021).

En los últimos años, dos estudios clínicos (MARIA e IMPACT) investigaron los efectos de la melatonina en pacientes con alto riesgo de infarto agudo de miocardio (Ferroni et al, 2011; Halladin et al, 2014). En el ensayo MARIA, los pacientes sometidos a revascularización por infarto de miocardio, con elevación del segmento ST (STEMI), recibieron melatonina intravenosa (51.7 μ mol) e intracoronaria

(8.6 μmol), antes y durante la intervención coronaria percutánea (PCI). Este estudio mostró que la melatonina tiene un perfil aceptable de seguridad y tolerabilidad durante la PCI primaria para STEMI, pero no parece producir un efecto significativo sobre la magnitud del infarto del miocardio medido por imagen de resonancia magnética (Dominguez-Rodriguez et al, 2017).

Finalmente, se han reportado otros fitoquímicos con efectos antioxidantes que tienen acciones protectoras sobre el riesgo o el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y, por consiguiente, han sido propuestos como agentes importantes de la dieta, ejemplos, la curcumina, los β -carotenos, el licopeno y otros (Gammone et al, 2018; Zhang et al, 2018). En particular, varios estudios subrayan el efecto anti-aterogénico del licopeno, debido a la inhibición de la secreción de citocinas proinflamatorias (Gammone et al, 2017).

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS. ANTIOXIDANTES

Las enfermedades neurodegenerativas son un grupo heterogéneo de patologías crónicas caracterizadas por el daño funcional progresivo del sistema nervioso e inducidas por el deterioro de las neuronas, vainas de mielina, neurotransmisión y control del movimiento. Entre ellas, la enfermedad de Alzheimer (AD, por sus siglas en inglés) es una patología progresiva, irreversible y muy discapacitante; produce alteraciones cerebrales que conducen a la pérdida de la memoria y de la capacidad para pensar, así como de las habilidades para realizar tareas simples (NIA, 2019); se caracteriza por la acumulación del péptido beta-amiloide ($A\beta$) en el cerebro, la presencia de ovillos neurofibrilares de proteínas *tau* y la pérdida de neuronas y sinapsis corticales (Jeong, 2017). La enfermedad de Parkinson es una enfermedad crónica y progresiva asociada con la pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas (que liberan dopamina) en la *substantia nigra pars compacta* (del latín, “parte compacta de la sustancia negra”) y con los niveles de dopamina en el *corpus striatum* (cuerpo estriado) de la vía nigroestriatal del cerebro, así como con la presencia de agregados proteicos intracelulares llamados *cuerpos de Lewy*. La pérdida de dopamina causa una alteración en los circuitos de los ganglios basales que conduce a la aparición de síntomas motores, como: bradicinesia (movimientos lentos), temblor, rigidez e inestabilidad postural; así como síntomas no motores, como alteraciones del sueño, depresión y deficiencia cognitiva (Rodríguez-Oros et al, 2009; Blesa et al, 2015; Kwon y Koh, 2020). La enfermedad de Huntington (HD) es una enfermedad neurodegenerativa que provoca la degradación progresiva de las células nerviosas del cerebro. Esta patología tiene amplias repercusiones en las capacidades funcionales de una persona y, generalmente, ocasiona trastornos del movimiento, del pensamiento y psiquiátricos. La HD es autosómica dominante y es el resultado de una mutación en el gen huntingtin (HTT) que produce una repetición anormal del triplete CAG del ADN que codifica al aminoácido glutamina. Como resultado, se produce una proteína grande (huntingtina) con un tramo largo de poliglutamina que se acumula dentro de las neuronas y produce la enfermedad a través de mecanismos aún desconocidos (Podvin et al, 2019). La esclerosis múltiple (MS) es una enfermedad inflamatoria,

autoinmune y crónica que afecta el cerebro y la médula espinal; el sistema inmune destruye la mielina y causa inflamación y daño axonal (Jones et al, 2017).

Estrés oxidativo y enfermedades neurodegenerativas

Las enfermedades neurodegenerativas tienen un gran impacto en los adultos mayores por la pérdida progresiva de la memoria, daños en el movimiento o incapacidad progresiva para moverse. Además, el daño cognitivo y la demencia afectan la calidad y la esperanza de vida de los ancianos (Cacciatore et al, 2005; Abete et al, 2014; Liguori et al, 2018). Al respecto, se ha demostrado que el estrés oxidativo desempeña un papel importante en la fisiopatología de la demencia (Chen y Liu, 2017). Varios estudios han evaluado la relación entre los niveles de biomarcadores de estrés oxidativo y la función cognitiva. Así, un estudio reciente mostró que el aumento de biomarcadores de estrés oxidativo (como MDA, GSP y PC) se correlaciona con niveles elevados de citocinas inflamatorias y ambos parámetros se asociaron con un bajo rendimiento cognitivo en adultos mayores (Baierle et al, 2015). Asimismo, a un grupo de 97 ancianos (63-93 años) con sospecha de enfermedades neurodegenerativas incipientes, entre ellas el Alzheimer, se les hicieron pruebas de estado mental (MMSE), medición de niveles séricos de marcadores de estrés oxidativo (GSP, GSH y MDA) y resonancia magnética del cerebro, cada seis meses, durante dos años (2010-2012). Se encontró que los biomarcadores de estrés oxidativo, especialmente la enzima antioxidante GSP y el GSH, son útiles para predecir el curso del daño cognitivo en pacientes con Alzheimer u otras alteraciones neurodegenerativas (Revel et al, 2015).

Enfermedad de Alzheimer

El Alzheimer es una enfermedad de etiología multifactorial. Como ya fue señalado, histopatológicamente se caracteriza por la presencia de ovillos neurofibrilares intracelulares y por placas seniles extracelulares. Los ovillos neurofibrilares son generados por la hiperfosforilación de *tau*, proteína asociada al microtúbulo de los axones neuronales. Esta fosforilación genera distrofia de las neuronas, daño al transporte axonal y alteración de las funciones celulares (Sanabria-Castro et al, 2017). A su vez, las placas seniles se componen del péptido amiloide- β ($A\beta$), que resulta de la escisión hidrolítica de su proteína precursora (APP), realizada por las secretasas beta y gamma. La porción hidrofílica del $A\beta$ establece enlaces con los iones de metales de transición, como el Cu^{++} , lo que genera agregados neurotóxicos estables de este péptido (Rana y Sharma, 2019). Se ha demostrado que el $A\beta$ altera la homeostasis del Ca^{++} en las neuronas (Korol et al, 2008) y, además, al interactuar con los lípidos membranales, produce lipoperoxidación y genera 4-hidroxinonenal (4-HNE), compuesto citotóxico que reacciona con proteínas de membranas del cerebro, alterando su estructura y función. La actividad del $A\beta$ indica la asociación entre el estrés oxidativo y los depósitos de este péptido (Cheignon et al, 2018).

En este contexto, la homeostasis de los metales en el sistema nervioso central (como Fe, Cu y Zn) es un componente fundamental de la función saludable del cerebro, porque algunos metales participan como cofactores de enzimas y son componentes claves de la

señalización intra e intercelular. La desregulación de metales causa daños en las redes neuronales a través de la inducción y persistencia de vías patológicas que provocan estrés oxidativo, daño sináptico y, en última instancia, deficiencias cognitivas. Por ello, la investigación de la biología de los metales con relación a las patologías neurodegenerativas es esencial en la búsqueda de nuevas terapias para la enfermedad de Alzheimer y otras patologías neurodegenerativas (Das et al, 2021).

Se ha propuesto la participación de las ROS y de metales óxido-reductores en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer (Kozlowski et al, 2009; Huang et al, 2016; Birla et al, 2020). Algunos trabajos reportan que la homeostasis anormal de metales bioactivos puede estar involucrada en el estrés oxidativo que influye en esta enfermedad, ejemplos: el zinc (Zn) y el cobre (Cu) afectan de manera directa al precursor de la proteína amiloide (APP) (Lammich et al, 1999; Barnham et al, 2003), mientras que el aluminio (Al), Zn, fierro (Fe) y cobre (Cu) se unen al amiloide, promoviendo su agregación (Bush et al, 1994; Miura et al, 2000; Tōgu et al, 2008). Cabe señalar que el cobre es un mediador de la gran reactividad del radical HO• y, en consecuencia, contribuye al incremento del estrés oxidativo presente en el cerebro de pacientes con Alzheimer (Valko et al, 2005), pues se ha observado una elevada concentración de cobre en las placas amiloides (Strozyk et al, 2009).

Además, se han asociado las concentraciones altas de Zn con las regiones cognitivas del cerebro (como el neocórtex y el hipocampo), esto es, las principales zonas afectadas en la patología de Alzheimer (Cuajungco y Fagét, 2003; Huang et al, 2004; Xie et al, 2020). Asimismo, los metales óxido-reductores pueden promover la fosforilación de la proteína *tau*. Se ha encontrado que las ROS, la proteína amiloide y la proteína *tau* afectan la actividad de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), generando la entrada excesiva de iones de Ca⁺⁺ (mediada por NMDA) en las neuronas postsinápticas; esto conduce a una cascada de eventos que aumentan la producción de ROS y de estrés oxidativo. La fosforilación de *tau* y la peroxidación de lípidos de las membranas neuronales finalmente conducen a la disfunción sináptica responsable de la enfermedad de Alzheimer (Tönnies y Trushina, 2017).

Es así que el péptido neurotóxico Aβ y la proteína *tau* son mediadores de la neurodegeneración, uno de los principales factores causantes del daño de la plasticidad sináptica, neuroinflamación y pérdida importante de sinapsis y de neuronas, mediante el estrés oxidativo (Varadarajan et al, 2000; Gelain et al, 2012). Se considera, entonces, que los mecanismos mediante los cuales la disfunción de las mitocondrias conduce a la degeneración de las neuronas en la enfermedad de Alzheimer están asociados con la generación de ROS, activación de la permeabilidad mitocondrial, excitotoxicidad, daño en la producción de ATP y alteración de la homeostasis del calcio (Parker y Davis, 1997; Birla et al, 2020). Todo lo anterior sugiere un papel relevante del estrés oxidativo en la fisiopatología del Alzheimer (Huang et al, 2016).

Brevemente, la excitotoxicidad es un proceso patológico que daña y destruye las neuronas debido a la sobreactivación (potenciación de estímulos) de los receptores de glutamato (neurotransmisor excitador), como el NMDA (N-metil-D-aspartato) y el AMPA (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico). Estos

receptores, presentes en las sinapsis neuronales, participan en la regulación del potencial excitador post-sináptico y tienen un papel importante en la plasticidad neuronal (capacidad de las neuronas de formar nuevas conexiones), el aprendizaje y la memoria. Las excitotoxinas (como el ácido kaínico) que se unen a estos receptores, así como las concentraciones elevadas de glutamato (niveles patológicos), pueden producir excitotoxicidad, permitiendo que concentraciones altas de iones de calcio (Ca^{++}) entren en las neuronas. Esto, a su vez, puede alterar los procesos dependientes del calcio en las células nerviosas, dañar las mitocondrias, activar enzimas que alteran estructuras celulares (como las proteasas) y, finalmente, culminar en la muerte de las neuronas. Conviene señalar que la excitotoxicidad se asocia con enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso central (SNC), entre ellas, la epilepsia, el Parkinson y el Alzheimer (Dong et al, 2009; Lorigados et al, 2013).

También se ha reportado que la neuroinflamación se asocia con enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica. La microglía y los astrocitos son reguladores claves de las respuestas inflamatorias en el sistema nervioso central; su activación es heterogénea y tradicionalmente se clasifica como neurotóxica (microglía de fenotipo M1 y astrocitos de fenotipo A1) o neuroprotectora (microglía de fenotipo M2 y astrocitos de fenotipo A2) (Kwon y Koh, 2020).

Enfermedad de Parkinson

La etiología exacta y los mecanismos precisos que causan la enfermedad de Parkinson (EP) son desconocidos. Aunque hace 25 años, el descubrimiento del rol crítico de la α -sinucleína (proteína neuronal) en la patogénesis de la EP fue un avance importante, aún representa un hito en la investigación de esta enfermedad. Se debe señalar que los agregados de α -sinucleína alteran la transmisión dopaminérgica e inducen disfunciones presinápticas y postsinápticas. Así, las formas anormales de α -sinucleína inician la muerte neuronal progresiva y selectiva mediante el daño a las mitocondrias, la disfunción lisosomal y la alteración de la homeostasis del Ca^{++} , no sólo en la EP, sino también en otras alteraciones neurodegenerativas relacionadas con α -sinucleína, como la demencia con cuerpos de Lewy y las alteraciones en los patrones del sueño REM. Además, las alteraciones tempranas sinápticas y de plasticidad neuronal dependientes de α -sinucleína y los mecanismos subyacentes que preceden a la neurodegeneración son de gran interés científico. En particular, la presencia temprana de inflamación en los modelos animales y en pacientes con la EP, que ocurre antes del depósito y propagación de α -sinucleína, sugiere un enlace mecanístico entre la inflamación y la disfunción sináptica (Calabresi et al, 2023).

Así, estudios recientes han encontrado un rol importante de la agregación celular de α -sinucleína en la patogénesis de las formas genética y esporádica de la EP (Gasser y Wichmann, 2023). A nivel celular, esta enfermedad se relaciona con la producción elevada de ROS, alteraciones en el metabolismo de catecolaminas, modificaciones en la función de la cadena transportadora de electrones de la mitocondria y con el incremento de los depósitos de hierro (Fe) en la parte compacta de la sustancia negra. También se cree que la falla presente en los procesos celulares normales durante el envejecimiento contribuye a la mayor vulnerabilidad de las neuronas

dopaminérgicas (Schapira y Jenner, 2011; Rodríguez et al, 2014). No obstante la forma familiar de la EP, antes descrita, implica mutaciones en varios genes (Kieburz y Wunderle, 2013; Trinh y Farrer, 2013), la disfunción mitocondrial, la neuroinflamación y los factores ambientales son cada vez más valorados como determinantes importantes de la susceptibilidad neuronal dopaminérgica y son una característica de las formas familiar y esporádica de la enfermedad de Parkinson (Ryan et al, 2015). En ambos casos, se postula que el estrés oxidativo es el mecanismo común subyacente que conduce a la disfunción celular y a la eventual muerte de las células nerviosas (Franco et al, 2009; Blesa et al, 2015).

En efecto, el estrés oxidativo desempeña un rol importante en la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la EP. Las disrupciones en el mantenimiento fisiológico del potencial redox en las neuronas interfieren con varios procesos biológicos que finalmente conducen a la muerte celular. Al respecto, se ha generado evidencia del daño oxidante y nitrosante a componentes celulares claves de la sustancia negra del cerebro en la EP. Asimismo, han sido identificadas varias fuentes y mecanismos para la generación de ROS, entre ellas, el metabolismo de la dopamina, la disfunción mitocondrial, el hierro (Fe), la neuroinflamación celular, el calcio y el envejecimiento. En la patogénesis de la EP, la producción de ROS daña la *sustancia negra* mediante la lipoperoxidación, la oxidación de proteínas y del ADN. Este fenómeno parece ser inducido principalmente por cambios en el contenido de Fe en el cerebro, disfunción mitocondrial, activación de la monoamino-oxidasa (MAO) o por cambios en el sistema de defensa antioxidante. Además, los productos de genes relacionados con la EP (DJ-1, PINK1, parkina, α -sinucleína y LRRK2) también impactan vías complejas de la función mitocondrial que conducen al incremento de la generación de ROS y a las acciones nocivas del estrés oxidativo. Así, los procesos de la homeostasis celular (como el sistema ubiquitina-proteasoma y la mitofagia) son afectados por el estrés oxidativo (Dias et al, 2013; Gaki y Papavassiliou, 2014; You et al, 2015).

Se han reportado evidencias que apoyan la participación de la neuroinflamación en la fisiopatología de la EP, mediadas principalmente por la microglía activada (Block y Hong, 2007; Kwon y Koh, 2020). La microglía son células fagocíticas del sistema nervioso central, usualmente en reposo, que se activan luego de un daño cerebral o desafío inmune (Block y Hong, 2007). La microglía activada es una fuente importante de radicales $O_2\cdot$ y de óxido nítrico que contribuyen al estrés oxidativo y nitrosativo del microambiente cerebral; además, puede promover la neurodegeneración, produciendo otros potenciales agentes tóxicos, como el glutamato y el TNF- α (Dumont y Beal, 2011; Block y Hong, 2007; Ceulemans et al, 2010). Sin embargo, debe señalarse que la microglía tiene una doble función protectora del cerebro: 1) son células neuroprotectoras que eliminan sustancias endógenas o exógenas y 2) tienen niveles altos de GSH y de peroxidasa de glutatión (GSP) que protegen a las células nerviosas de las concentraciones tóxicas del H_2O_2 (Martin y Teismann, 2009; Kwon y Koh, 2020). Particularmente, la microglía activada y los linfocitos T se han detectado en el sistema nervioso de pacientes con EP, junto con el aumento de mediadores proinflamatorios en el cerebro y en el líquido cefalorraquídeo (Mogi et al, 1996; Hirsch et al, 2003; Dias et al, 2013). La activación de la microglía

conduce al incremento en la producción de citocinas, de ROS y de RNS, así como al decremento en la secreción de factores tróficos responsables del mantenimiento de la viabilidad neuronal (McNaught y Jenner, 2000; McNaught et al, 2002; Iravani et al, 2012). De esta manera, la muerte neuronal inducida por la microglía produce mayor activación de estas células y se genera, así, un círculo vicioso neurotóxico (Dias et al, 2013; Kwon y Koh, 2020).

Antioxidantes y enfermedades neurodegenerativas

Actualmente, no hay tratamiento efectivo para las enfermedades neurodegenerativas. Por ello, en la búsqueda de nuevas terapias o medidas coadyuvantes, algunos fitoquímicos han llamado la atención como posibles agentes neuroprotectores (Yadav, 2021). Además, varios estudios señalan que una dieta rica en vegetales puede contribuir a prevenir o retardar el desarrollo de estas enfermedades (Joseph et al, 2009; Bakir et al, 2020). Al respecto, se ha reportado que el consumo de antioxidantes junto con una dieta rica en nutrientes puede ser más efectiva en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (Pritam et al, 2022). Se debe señalar que las propiedades terapéuticas de un buen número de plantas medicinales se relacionan con la presencia de polifenoles, un grupo importante de fitoquímicos que abundan en frutas, vegetales, cereales y en algunas bebidas (Forni et al, 2019).

Las **catequinas** son compuestos bioactivos presentes en el té (principalmente el té verde) e incluyen cuatro congéneres: epicatequina, galato de epicatequina, epigalocatequina y galato de epigalocatequina (Singh et al, 2017; Musial et al, 2020). Las catequinas tienen efectos antioxidantes (secuestran ROS), antiinflamatorios y quelantes de iones metálicos (como Cu, Fe y Zn), lo que reduce su acumulación en el cerebro de pacientes con la enfermedad de Alzheimer (Pritam et al, 2022). Ha sido reportado que el galato de epigalocatequina disminuye los niveles de caspasas y de estrés oxidativo, reduciendo con ello la peroxidación de lípidos en el hipocampo de la rata (Choi et al, 2001). En un estudio a largo plazo, hecho con ratas Wistar machos, se encontró que la administración de catequinas del té verde (0.5% en agua) contrarresta el daño cognitivo inducido por el A β y reduce las concentraciones plasmáticas de peróxidos de lípidos y de ROS (Haque et al, 2008). Además, ha sido identificado que el galato de epigalocatequina interactúa con el A β y previene la formación de sus agregados (Kaur et al, 2008; Ide et al, 2018). Finalmente, debido a su capacidad para llegar al cerebro, como se ha encontrado en modelos con roedores, las catequinas son potenciales agentes terapéuticos de la enfermedad de Alzheimer (Ide et al, 2018).

El **resveratrol** tiene actividad neuroprotectora importante tanto *in vitro* como *in vivo*. Varios estudios demuestran que el resveratrol es citoprotector en células expuestas a A β y/o al complejo metal-A β mediante los mecanismos de SIRT-3 (Granzotto y Zatta, 2011; Yan et al, 2018). Se ha reportado que en el modelo de acumulación amiloide cerebral en ratón, el resveratrol disminuye la activación de la microglía asociada con la formación de placa amiloide cerebral (Capiralla et al, 2012). Asimismo, la dieta prolongada con resveratrol reduce el daño cognitivo y desempeña un papel neuroprotector mediado por la disminución de la carga amiloide y la

hiperfosforilación de la proteína *tau* en ratones SAMP8, un modelo de enfermedad de Alzheimer (Porquet et al, 2013). Evidencias crecientes también indican que el resveratrol posee efectos benéficos en modelos animales y celulares de la enfermedad de Parkinson. Al respecto, en cultivos primarios de neuroglia de mesencéfalo de rata, el resveratrol protege las neuronas dopaminérgicas contra la neurotoxicidad inducida por lipopolisacárido, de manera dependiente de la concentración y del tiempo, a través de la inhibición de la activación de la microglía y la posterior disminución de la liberación de factores proinflamatorios (Zhang et al, 2010b). Además, se ha encontrado que en ratones tratados con la neurotoxina MPTP (1-metil-4-fenil,1,2,3,6 tetrahidropiridina), modelo animal de la enfermedad de Parkinson, el resveratrol protege contra la pérdida de neuronas dopaminérgicas, los decrementos de dopamina y las deficiencias motoras. En este contexto, estudios recientes han identificado que la proteína de cadena corta 3 (LC3) asociada a los microtúbulos es desacetilada y redistribuida del núcleo al citoplasma, lo que provoca luego la degradación de α -sinucleína en las neuronas dopaminérgicas (Guo et al, 2016). Los hallazgos anteriores muestran que el resveratrol puede ser un agente profiláctico o un coadyuvante de la terapia de las enfermedades neurodegenerativas.

Los **curcuminoides** (principales pigmentos amarillos de la cúrcuma) incluyen tres compuestos: la curcumina (75-80%), la dime-toxicurcumina (15-20%) y la bis-dimetoxicurcumina (3-5%). La curcumina induce efectos neuroprotectores a través del control de mecanismos patogénicos oxidantes e inflamatorios, en modelos *in vivo* e *in vitro* de las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson. En células de neuroblastoma de ratón (Neuro2a) infectadas con virus de la encefalitis, la curcumina aumenta la viabilidad celular, disminuyendo a las ROS e inhibiendo las señales proapoptóticas (Dutta et al, 2009). Además, la curcumina protege contra la citotoxicidad inducida por α -sinucleína en células de neuroblastoma SH-SY5Y, al disminuir la toxicidad de los agregados de esta proteína y los niveles intracelulares de ROS, así como inhibiendo la activación de caspasa-3 (Wang et al, 2010). Se ha reportado que, *in vivo*, la curcumina mejora significativamente el déficit de memoria espacial en el modelo de ratón APP/PS1, al promover la función neuronal colinérgica (Liu et al, 2016). La curcumina también reduce la activación de la microglía y de los astrocitos, así como la producción de citocinas, e inhibe la vía de señalización del NF- κ B, lo que sugiere que sus efectos benéficos se deben a la supresión de la neuroinflamación (Liu et al, 2016). Aunado a esto, en el modelo animal de la enfermedad de Parkinson inducida por la neurotoxina MPTP, la curcumina muestra efectos neuroprotectores, al prevenir la depleción de GSH y la peroxidación de lípidos inducidos por esta toxina. Recientemente, se ha encontrado que la curcumina restaura las deficiencias motoras y aumenta las actividades de enzimas antioxidantes en la enfermedad de Parkinson inducida por la rotenona en el ratón (Khatry y Juvekar, 2016). Todos estos hallazgos sugieren una acción neuroprotectora de la curcumina y ofrecen una justificación sólida para el posible uso terapéutico de este compuesto en el manejo de las enfermedades neurodegenerativas.

Respecto a la **quercetina**, se ha encontrado que el pretratamiento de cultivos primarios de hipocampo con este compuesto disminuye significativamente la citotoxicidad inducida por A β

(Forni et al, 2019), la oxidación proteica, la lipoperoxidación y la apoptosis mediante la modulación del estrés oxidativo (Ansari et al, 2009). Se ha reportado que la quercetina disminuye la β -amiloidosis, la tauopatía, la astrogliosis y la microgliosis en el hipocampo y la amígdala; además, mejora el rendimiento del aprendizaje y las tareas de memoria espacial en el modelo de ratón transgénico con enfermedad de Alzheimer (Sabogal-Guáqueta et al, 2015).

En este contexto, ha sido demostrado que el extracto estandarizado del *Ginkgo biloba* (GbE), antioxidante rico en flavonoides y terpenoides, protege las neuronas de ratones transgénicos α -sinucleína A53T, un modelo animal de la EP. En estos ratones, el tratamiento con el GbE (60 mg/kg o 40 mg/kg, durante 21 días) produjo acciones benéficas dependientes de la dosis: a) mejoró la actividad locomotora, b) disminuyó el avance de la EP, c) aumentó la actividad de las enzimas antioxidantes SOD y GSP, d) disminuyó la generación de MDA y el daño oxidativo neuronal y e) se recobró la expresión de la tirosina hidroxilasa y de los acarreadores de dopamina. Esto sugiere que el GbE puede ser útil en el tratamiento de pacientes con EP (Kuang et al, 2017).

Las evidencias antes descritas muestran que los polifenoles son potenciales agentes neuroprotectores. Además, se ha encontrado que el consumo habitual de polifenoles en la dieta inhibe la generación de ROS y de citocinas proinflamatorias, reduciendo así el riesgo de las enfermedades neurodegenerativas (Gardener y Caunca, 2018; Matsumura et al, 2023). Finalmente, el uso clínico de los polifenoles para disminuir el daño oxidativo del envejecimiento y enfermedades asociadas puede ser un enfoque viable y prometedor para la prevención y el tratamiento de estas enfermedades (Forni et al, 2019).

Otros antioxidantes

La **melatonina** es un antioxidante que reduce el estrés oxidativo y protege la función de las mitocondrias. En pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) se han encontrado niveles bajos de melatonina (Wei et al, 2019). En modelos animales de la EP, ha sido reportado que la melatonina puede disminuir el estrés oxidativo y la inhibición de la cadena respiratoria, así como ralentizar el desarrollo de esta enfermedad; además, se ha identificado que protege contra las alteraciones conductuales y la pérdida de dopamina en la sustancia negra. La reducción del estrés oxidativo se realiza mediante la eliminación de radicales HO• y la inducción de enzimas antioxidantes (Patki y Lau, 2011; Paul et al, 2018; Rasheed et al, 2018). Se ha encontrado que el tratamiento asociado de melatonina y L-DOPA disminuye significativamente los efectos secundarios de la terapia con L-DOPA en el modelo de ratón con EP (Naskar et al, 2015). Respecto a su actividad biológica en humanos, ha sido reportado que la melatonina baja la actividad de COX-2, los niveles séricos de nitritos y nitratos, así como de lipoperóxidos. Los autores del trabajo refieren que lo anterior se correlacionó con la mejoría clínica de pacientes con EP (Ortiz et al, 2017). Finalmente, el resultado de un metaanálisis sugiere que la melatonina puede mejorar las alteraciones del sueño en pacientes con EP (Zhang et al, 2016).

La **coenzima Q (CoQ)**, importante antioxidante, tiene acciones biológicas benéficas en la EP (Percário et al, 2020). Sin embargo, los mecanismos por los cuales protege a las neuronas dopaminérgicas contra la degeneración aún no son bien conocidos, aunque se sabe que la disminución de los niveles de CoQ10 en pacientes con EP induce cambios en la síntesis de ATP y daño a la membrana mitocondrial (Götz et al, 2000). De esta manera, se ha reportado que la administración oral de CoQ10 en modelos animales y en pacientes con EP produce: a) disminución de la disfunción mitocondrial (Abdin y Hamouda, 2008), b) disminución de la pérdida de dopamina (Clerehugh et al, 2008), c) protección de las neuronas dopaminérgicas contra la neurodegeneración inducida por la neurotoxina MPTP (Beal et al, 1998) y d) el mejoramiento parcial del rendimiento motor (Sharma et al, 2006). Con todo, un ensayo clínico realizado con 600 pacientes no mostró evidencia o beneficio de la suplementación de CoQ10 (The Parkinson Study Group QE3 Invest, 2014), resultado apoyado por un reciente metaanálisis (Negida et al, 2016).

La **vitamina E** es un término relacionado con ocho compuestos liposolubles (cuatro tocoferoles y cuatro tocotrienoles). El α -tocoferol es la forma más abundante de esta vitamina y tiene una alta biodisponibilidad en los tejidos humanos. La vitamina E es un buen antioxidante (neutraliza radicales peroxilo e inhibe la lipoperoxidación) y también tiene propiedades neuroprotectoras, antiinflamatorias e hipocolesterolémicas, lo que subraya su importancia para la salud del cerebro. La vitamina E protege de la oxidación a las lipoproteínas de baja densidad y a las proteínas de las membranas celulares; además, inhibe y demora la muerte neuronal causada por la inflamación (Ryglewicz et al, 2002; Brigelius-Flohe, 2009; Lloret et al, 2019).

Finalmente, la deficiencia de vitamina E se ha asociado con patologías neurológicas. Al respecto, esta vitamina disminuye la neuroinflamación, lo que atenúa el daño oxidativo en la enfermedad de Alzheimer. En efecto, el α -tocoferol regula la actividad de enzimas asociadas a la enfermedad de Alzheimer, como la NADPH-oxidasa y la lipooxigenasa (Block, 2008; Chu y Praticò, 2011). Además, ha sido reportado que la vitamina E reduce la peroxidación lipídica hasta en un 60% en pacientes con Alzheimer (Morris et al, 2005). En un metaanálisis se reportó que pacientes con Alzheimer tienen concentraciones bajas de vitamina E en el plasma sanguíneo (Dysken et al, 2014). Por ello, se piensa que esta vitamina puede ser un agente terapéutico útil para el tratamiento de esta enfermedad, aunque su eficacia no es clara. Al respecto, un ensayo clínico mostró que la vitamina E y el extracto del *Ginkgo biloba* tienen eficacia significativa para mejorar la función cognitiva cerebral (Maccioni et al, 2001). Asimismo, en otro estudio se encontró que la vitamina E reduce significativamente el daño oxidativo y nitrosativo en pacientes con Alzheimer (Halliwell, 2012). Aunque la evidencia clínica también muestra que la vitamina E tiene una eficacia limitada para disminuir el avance del Alzheimer, ya que el tratamiento de pacientes con esta vitamina algunas veces produce resultados positivos y otras no. Por ello, la información clínica actual no es clara y tampoco es concluyente (Lloret et al, 2019). De esta manera, el efecto terapéutico de la vitamina E en la enfermedad de Alzheimer aún sigue siendo evaluado en ensayos clínicos (Pritam et al, 2022).

BIBLIOGRAFÍA

- Abete P, Bianco S, Calabrese C, Napoli C, Cacciatore F, Ferrara N, Rengo F: Effects of melatonin in isolated rat papillary muscle. *FEBS Lett*, 412(1): 79-85, 1997.
- Abete P, Napoli C, Santoro G et al: Age-related disease in cardiac tolerance to oxidative stress. *J Mol Cell Cardiol*, 31(1): 227-236, 1999.
- Abete P, Della-Morte D, Gaargiulo G et al: Cognitive impairment and cardiovascular diseases in the elderly. A heart-brain continuum hypothesis. *Aging Res Rev*, 18: 41-52, 2014.
- Abdelhamid AS, Martin N, Bridges C et al: Intervention for fatigue and weight loss in adults with advanced progressive illness. *CDSR*, 7, article ID CD012345, 2012.
- Abdin AA, Hamouda HE: Mechanisms of the neuroprotective role of coenzyme Q with or without L-dopa in rotenone-induced parkinsonism. *Neuropharmacol*, 55: 1340-1346, 2008.
- Achete de Souza GA, Vaz de Marqui S, Novaes Matias J, Landgraf Guiguer E, Barbalho SM: Effects of ginkgo biloba on diseases related to oxidative stress. *Planta Med*, 86: 376-386, 2020.
- Acosta García E: Obesidad, tejido adiposo y resistencia a la insulina. *Acta Bioquím Clín Latinoam*, 46(2): 183-194, 2012.
- Acuña-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Díaz-Casado ME, Lima-Cabello E, López LC et al: Extra pineal melatonin: Sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci*, 71(16): 2997-3025, 2014.
- ADA-American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, Suppl 1: S81-S90, 2014.
- Adwas AA, Elsayed A, Azab AE, Quwaidyr FA: Oxidative stress and antioxidant mechanisms in human body. *J Appl Biotechnol Bioengin*, 6(1): 43-47, 2019.
- Afarideh M, Thaler R, Khani F, Tang H, Jordan KL, Conley SM, Saadiq IM, Obeidat Y, Pawar AS, Eirin A, Zhu X-Y, Lerman A, van Wijnen AJ, Lerman LO: Global epigenetic alterations of mesenchymal stem cells in obesity: The role of vitamin C reprogramming. *Epigenetics*, 16(7): 705-717, 2021.
- Aggarwal BB, Sundaram C, Prasad S, Kannappan R: Tocotrienols, the vitamin E of the 21st century: Its potential against cancer and other chronic diseases. *Biochem Pharmacol*, 80(11): 1613-1631, 2010.
- Aharoni Jongsma MA, Bouwmeester HJ: Volatile science? Metabolic engineering of terpenoids in plants. *Trends Plant Sci*, 10(12): 594-602, 2005.
- Ahlqvist E, Ahluwalia TS, Groop L: Genetics of type 2 diabetes. *Clin Chem*, 57: 241-254, 2011.
- Alam MA, Subhan N, Rahman MM, Uddin SJ, Reza HM, Sarker SD: Effect of citrus flavonoids, naringin and naringenin, on metabolic syndrome and their mechanisms of action. *Adv Nutr*, 5(4): 404-417, 2014.
- Ali SS, Ahsan H, Zia MK, Siddiqui T, Khan FH: Understanding oxidants and antioxidants: Classical team with new players. *J Food Biochem*, 44(3): e13145, 2020.

- Aliciguzel Y, Ozen I, Aslan M, Karayalcin U: Activities of xanthine oxidoreductase and antioxidant enzymes in different tissues of diabetic rats. *J Lab Clin Med*, 142(3): 172-177, 2003.
- Anand David AV, Arulmoli R, Parasuraman S: Overviews of biological importance of quercetin: A bioactive flavonoid. *Pharmacogn Rev*, 10(20): 84-89, 2016.
- Ansari MA, Abdul HM, Joshi G, Opii WO, Butterfield DA: Protective effect of quercetin in primary neurons against Abeta (1-42): Relevance to Alzheimer's disease. *J Nutr Biochem*, 20(4): 269-275, 2009.
- Artero A, Artero A, Tarín JJ, Cano A: The impact of moderate wine consumption on health. *Maturitas*, 80(1): 3-13, 2015.
- Awad HM, Boersma MG, Boeren S, van Bladeren PJ, Vervoort J, Rietjens IM: The regioselectivity of glutathione adduct formation with flavonoid quinone/quinone methides is pH dependent. *Chem Res Toxicol*, 15: 343-351, 2002.
- Azzi A: Many tocopherols, one vitamin E. *Mol Aspects Med*, 61: 92-103, 2018.
- Aziz TA, Hussain SA, Mahwi TO, Ahmed ZA, Rahman HS, Rasedde A: The efficacy and safety of Ginkgo biloba extract as an adjuvant in type 2 diabetes mellitus patients ineffectively managed with metformin: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Drug Des Devel Ther*, 12: 735-742, 2018.
- Baccouri B, Rajhi I: Potential antioxidant activity of terpenes. *Intech Open*, 2021. doi:10.5772/intechopen.96638
- Baierle M, Nascimento SN, Moro AM et al: Relationship between inflammation and oxidative stress and cognitive decline in the institutionalized elderly. *Oxid Med Cell Longev*, 2015: 804198, 2015.
- Baker J, Kimpinski K: Role of melatonin in blood pressure regulation: An adjunct anti-hypertensive agent. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 45(8): 755-766, 2018.
- Baker EJ, Yusof MH, Yaqoob P, Miles EA, Calder C: Omega-3 fatty acids and leukocyte-endothelium adhesion: Novel anti-atherosclerotic actions. *Mol Aspects Med*, 64: 169-181, 2018.
- Bakir S, Catalkaya C, Ceylan FD, Khan H, Guldiken B, Capanoglu E, Kamal MA: Role of dietary antioxidants in neurodegenerative diseases: Where are we standing? *Curr Pharm Des*, 26(7): 714-729, 2020.
- Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S et al: Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 32(11): 2123-2132, 2009.
- Ballantyne CM, Bays HE, Kastelein JJ et al: Efficacy and safety of eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in statin-treated patients with persistent high triglycerides (from the ANCHOR study). *Am J Cardiol*, 110: 984-992, 2012.
- Baratta MT, Damien HJ, Deans SG, Biondi DM, Ruberto G: Chemical composition, antimicrobial and antioxidative activity of laure, sage, rosemary, oregano essential oils. *J Essent Oil Res*, 10(6): 618-627, 1998.
- Barbagallo M, Marotta F, Dominguez LJ: Oxidative stress in patients with Alzheimer's disease-effect of extracts of fermented papaya powder. *Mediators Inflamm*, 2015: 624801, 2015.

- Barnham KJ, McKinstry WJ, Multhaup G, Galatis D, Morton CJ, Curtain CC, Williamson NA, White AR, Hinds MG, Norton RS et al: Structure of the Alzheimer's disease amyloid precursor copper binding domain. A regulatory of neuronal copper homeostasis. *J Biol Chem*, 278: 17401-17407, 2003.
- Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H et al: Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and resistance. *Eur Cytokine Netw*, 1: 4-12, 2006.
- Basu A, Sanchez K, Leyva MJ et al: Green tea supplementation affects body weight, lipids, and lipid peroxidation in obese subjects with metabolic syndrome. *J Am Coll Nutr*, 29: 31-40, 2010.
- Beal MF, Matthews RT, Tielman A, Shults CW: Coenzyme Q10 attenuates the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) induced loss of striatal dopamine and dopaminergic axons in aged mice. *Brain Res*, 783(1): 109-114, 1998.
- Bhattacharya I, Saxena R, Gupta V: Efficacy of vitamin E in knee osteoarthritis management of North Indian geriatric population. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 4(1): 11-19, 2012.
- Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O: Oxidative stress and antioxidant defense. *WAO Journal*, 5: 9-19, 2012.
- Birla H, Minocha T, Kumar G, Misra A, Singh SK: Role of oxidative stress and metal toxicity in the progression of Alzheimer disease. *Curr Neuropharmacol*, 18: 552-562, 2020.
- Bischoff SC: Quercetin: Potentials in the prevention and therapy of disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 11: 733-740, 2008.
- Bjelakovic G, Dimitrinka N, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C: Mortality in randomized trial of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: Systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 297(8): 842-857, 2007.
- Blesa J, Trigo-Damas I, Quiroga-Varela A, Jackson-Lewis VR: Oxidative stress and Parkinson's disease. *Front Neuroanat*, 9, art 91, 2015.
- Block ML: NADPH oxidase as a therapeutic target in Alzheimer's disease. *BMC Neuroscience*, 9(S2): S8, 2008.
- Block ML, Hong JS: *Biochem Soc Trans*, 35(Pt 5): 1127-1132, 2007.
- Bogdanski P, Suliburska J, Szulinska M et al: Green tea extract reduces blood pressure, inflammatory biomarkers, and oxidative stress and improves parameters associated with insulin resistance in obese, hypertensive patients. *Nutr Res*, 32: 421-427, 2012.
- Bonakdar RA, Guarneri E: Coenzyme Q10. *Am Fam Physician*, 72(6): 1065-1070, 2005.
- Boots AW, Kubben N, Haenen GRMM, Bast A: Oxidized quercetin reacts with thiols rather than with ascorbate: Implications for quercetin supplementation. *Biochem Biophys Res Commun*, 308: 560-565, 2003.
- Boots AW, Balk JM, Bast A, Haenen GRMM: The reversibility of the glutathionyl-quercetin adduct spreads oxidized quercetin-induced toxicity. *Biochem Biophys Res Commun*, 338: 923-929, 2005.
- Boots AW, Haenen GRM, Bast A: Health effects of quercetin: From antioxidant to nutraceutical. *Eur J Pharmacol*, 585: 325-337, 2008.

- Boots AW, Drent M, de Boer VCJ, Bast A, Haenen M: Quercetin reduces markers of oxidative stress and inflammation in sarcoidosis. *Clin Nutr*, 30(4): 506-512, 2011.
- Bordy R, Totoson P, Prati C, Marie C, Wendling D, Demougeot C: Microvascular endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 14(7): 404-420, 2018.
- Brigelius-Flohe R: Vitamin E: The shrew waiting to be tamed. *Free Radic Biol Med*, 46: 543-554, 2009.
- Brinkley TE, Nicklas BJ, Kanaya AM et al: Plasma oxidized low-density lipoprotein levels and arterial stiffness in older adults, the health, aging and body composition study. *Hypertension*, 53(5): 846-852, 2009.
- Brownlee M: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 414(6865): 813-820, 2001.
- Brunetti A, Chiefari E, Foti D: Recent advances in the molecular genetics of type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*, 5: 128-140, 2014.
- Bunea A, Ruginã Z, Sconta Z et al: Anthocyanin determination in blueberry extracts from various cultivars and their antiproliferative and apoptotic properties in B16-F10 metastatic murine melanoma cells. *Phytochem*, 95: 436-444, 2013.
- Burger M, Steinitz A, Geurts J, Pippenger B, Schaefer D, Martin I, Barbero A, Pelttari K: Ascorbic acid attenuates senescence of human osteoarthritic osteoblasts. *IJMS*, 18(12): 2517, 2017.
- Bush AI, Pettingell WH, Multhaup G et al: Rapid induction of Alzheimer, a beta amyloid formation by zinc. *Science*, 265(5177): 1464-1467, 1994.
- Cabello-Verrugio C, Ruiz-Ortega M, Mosqueira M, Simon F: Oxidative stress in disease and aging: Mechanisms and therapies. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, article ID 8786561, 2016.
- Cacciatore F, Abete P, de Santis D, Longobardi G, Ferrara N, Rengo F: Mortality and blood pressure in elderly people with and without cognitive impairment. *Gerontol*, 51(1): 53-61, 2005.
- Calabresi P, Mechelli A, Natale G, Volpicelli-Daley L, Di Lazzaro G, Ghiglieri V: Alpha-synuclein in Parkinson's disease and other synucleinopathies: From overt neurodegeneration back to early synaptic dysfunction. *Cell Death Dis*, 14(3): 176, 2023.
- Calder P, Albers R, Antoine J et al: Inflammatory disease processes and interactions with nutrition. *Br J Nutr*, 101 (Suppl 1): S1-S45, 2009.
- Calder P, Ahluwalia N, Brouns F et al: Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br J Nutr*, 106: S1-S78, 2011.
- Capiralla H, Vingtdoux V, Zhao H et al: Resveratrol mitigates lipopolysaccharide- and A β -mediated microglial inflammation by inhibiting the TLR4/NF-kB/STAT signaling cascade. *J Neurochem*, 120(3): 461-472, 2012.
- Capuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA: Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 33(2): 414-420, 2010.
- Cardinali DP, Escames G, Acuña-Castroviejo D, Ortiz F, Fernández-Gil B, Guerra-Librero A et al: Melatonin-induced oncostasis, mechanisms and clinical relevance. *J Integr Oncol*, S1(006): 1-25, 2016.

- Carr AC, Zawari M: Does aging have an impact on vitamin C status and requirements? A scoping review of comparative studies of aging and institutionalization. *Nutrients*, 15(4): 915, 2023.
- Ceballos-Reyes G, Ramírez-Sánchez I, Calzada-Mendoza CC, Olivares-Corichi IM: Disfunción endotelial y estrés oxidativo. *Rev Endocrinol Nutr*, 14(4): 233-236, 2006.
- Ceriello A, Mercuri F, Quagliaro L, Assaloni R, Motz E, Tonutti L, Taboga C: Detection of nitrotyrosine in diabetic plasma: Evidence of oxidative stress. *Diabetología*, 44(7): 834-838, 2001.
- Ceulemans AG, Zgave T, Kooijman R, Hachimi-Idrissi S, Sarre S, Michotte Y: The dual role of the neuroinflammatory response after ischemic stroke: Modulatory effects of hypothermia. *J Neuroinflammation*, 7: 74, 2010.
- Chan P-C, Xia Q, Fu PP: Ginkgo biloba leave extract: Biological, medicinal, and toxicological effects. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*, 25(3): 211-244, 2007.
- Chandra S, Prasad S, Aggarwal B: Anti-inflammatory nutraceuticals and chronic diseases (Gupta, SC, Prasad S, Aggarwal BB, Eds). Series Title AEMB Vol 928, Springer Cham, 2016.
- Chang Y-C, Tsai M-H, Sheu WH-H, Hsieh S-C, Chiang A-N: The therapeutic potential and mechanisms of action of quercetin in relation to lipopolysaccharide-induced sepsis in vitro and in vivo. *PLoS One*, 8(11): e80744, 2013.
- Chang Z, Huo L, Li P, Wu Y, Zhang P: Ascorbic acid provides protection for human chondrocytes against oxidative stress. *Mol Medicine Rep*, 12(5): 7086-7092, 2015.
- Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, Faller P, Hureau C, Collin F: Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biol*, 14: 450-464, 2018.
- Chen S, Su Y, Wang J: ROS-mediated platelet generation: A microenvironment-dependent manner for megakaryocyte proliferation, differentiation, and maturation. *Cell Death Dis*, 4: e722, 2013.
- Chen L, Liu B: Relationship between stress granules, oxidative stress, and neurodegenerative diseases. *Oxid Med Cell Longev*, 2017: 1809592, 2017.
- Choi YT, Jung CH, Lee SR, Bae JH, Baek WI, Suh MH, Park J, Park CW, Suh SI: The green tea polyphenol (-)-epigallocatechin gallate attenuates β -amyloid-induced neurotoxicity in cultured hippocampal neurons. *Life Sci*, 70: 603-614, 2001.
- Chu J, Praticò D: 5-lipoxygenase as an endogenous modulator of amyloid beta formation in vivo. *Annals of Neurology*, 69(1): 34-46, 2011.
- Cipolla-Neto J, Amaral FG: Melatonin as a hormone: New physiological and clinical insights. *Endocr Rev*, 39(6): 990-1028, 2018.
- Claustrat B, Leston J: Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie*, 61(2-3): 77-84, 2015.
- Cleren C, Yang L, Lorenzo B et al: Therapeutic effect of coenzyme Q10 (CoQ10) and reduced CoQ10 in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurochem*, 104(6): 1613-1621, 2008.
- Colussi G, Catena C, Novello M, Bertin N, Sechi IA: Impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids on vascular function and blood pressure: Relevance for cardiovascular outcomes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 27(3): 191-200, 2017.

- Comalada M, Camuesco D, Sierra S, Ballester I, Xaus J et al: In vivo quercetin anti-inflammatory effect involves release of quercetin, which inhibits inflammation through down-regulation of the NF- κ B pathway. *Eur J Immunol*, 35: 584-592, 2005.
- Cuajungco MP, Fagét KY: Zinc takes the center stage: Its paradoxical role in Alzheimer's disease. *Brain Res Rev*, 2003.
- Dallner G, Sindelar PJ: Regulation of ubiquinone metabolism. *Free Radic Biol Med*, 29(3-4): 285-294, 2000.
- Das N, Raymick J, Sarkar S: Role of metals in Alzheimer's disease. *Metab Brain Dis*, 36(7): 1627-1639, 2021.
- DeFeudis F, Drieu K: *Ginkgo biloba* extract (Egb 761) and CNS functions: Basic studies and clinical applications. *Curr Drug Targets*, 1: 25-58, 2000.
- De la Fuente M: Role of the immune system in aging. *Inmunología*, 27(4): 176-191, 2008.
- Del Río D, Rodríguez-Mateos A, Spencer JPE, Tognolini M, Borges G, Crozier A: Dietary (Poly)phenolics in human health: Structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxid Redox Sign*, 18(14): 1818-1892, 2013.
- Dias V, Junn E, Maral Mouradian M: The role of oxidative stress in Parkinson's disease. *J Parkinson Dis*, 3(4): 461-491, 2013.
- Dikalov SJ, Dikalova AE: Crosstalk between mitochondrial hyperacetylation and oxidative stress in vascular dysfunction and hypertension. *Antioxid Redox Signal*, 31: 710-721, 2019.
- Di Pierro F, Bressan A, Ranaldi D et al: Potential role of bioavailable curcumin in weight loss and omental adipose tissue decrease preliminary data of a randomized, controlled trial in overweight people with metabolic syndrome. Preliminary study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 19: 4195-4202, 2015.
- Dominguez-Rodríguez A, Abreu-Gonzalez P, de la Torre-Hernandez JM, Gonzalez-Gonzalez J, Garcia-Camarero T, Consuegra-Sanchez L, del Mar Garcia-Saiz M, Aldea-Perona A, Virgos-Aller T, Azpeitia A, Reiter RJ: Effect of intravenous and intracoronary melatonin as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction: Results of the melatonin adjunct in the acute myocardial infarction treated with angioplasty trial. *J Pineal Res*, 62(1), 2017.
- Dominguez-Rodríguez A, Abreu-González P, Báez-Ferrer N, Reiter RJ, Avanzas P, Hernández-Vaquero D: Melatonin and cardioprotection in humans: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Cardiovasc Med*, 8, article 635085, 2021.
- Dong X, Wang Y, Qin Z: Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Acta Pharmacol Sin*, 30(4): 379-387, 2009.
- Doria A, Patti ME, Kahn CR: The emerging genetic architecture of type 2 diabetes. *Cell Metab*, 8: 186-200, 2008.
- Dumont M, Beal MF: Neuroprotective strategies involving ROS in Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med*, 51: 1014-1026, 2011.
- Dutta K, Ghosh D, Basu A: Curcumin protects neuronal cells from Japanese encephalitis virus-mediated cell death and inhibits infective viral particle formation by dysregulation of ubiquitin-proteasome system. *JNP*, 4(3): 328-337, 2009.

- Dwaich KH, Al-Amran FGY, Al-Sheibani BIM, Al-Aubaidy HA: Melatonin effects on myocardial ischemia-reperfusion injury: Impact on the outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery. *Int J Cardiol*, 221: 977-986, 2016.
- Dysken MW, Sano M, Asthana S, Vertrees JE, Pallaki M, Llorente M, Love S, Schellenberg GD, McCarten JR, Malphurs J et al: Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer's disease: The TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA*, 311: 33-44, 2014.
- Echeverri-Ruíz NP, Mockus-Sivickas I: Mecanismos celulares en respuesta al estrés: sirtuinas. *Rev Fac Med*, 58: 221-232, 2010.
- Edwards RL, Lyon T, Litwin SF, Rabovsky A, Symons JD, Jalili T: Quercetin reduces blood pressure in hypertensive subjects. *J Nutr*, 137: 2405-2411, 2007.
- Elejalde Guerra JI: Estrés oxidativo, enfermedades y tratamientos antioxidantes. *An Med Interna*, 18(6): 326-335, 2001.
- Elmarakby AA, Sullivan JC: Relationship between oxidative stress and inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *Cardiovasc Ther*, 30: 49-59, 2012.
- Fahed G, Aoun L, Zerdan Morgan B, Allam S, Zerdan Maroun B, Bouferraa Y, Assi HI: Metabolic syndrome: Updates in pathophysiology and management in 2021. *Int J Mol Sci*, 23(2): 786, 2022.
- Feingold KR et al: Effect of tumor necrosis factor (TNF) on lipid metabolism in the diabetic rat. Evidence that inhibition of adipose tissue lipoprotein lipase activity is not required for TNF-induced hyperlipidemia. *J Clin Invest*, 83: 1116-1121, 1989.
- Ferroni P, Della-Morte D, Palmirotta R, McClendon M, Testa G, Abete P, Rengo F, Rundek T, Guadagni F, Roselli M: Platinum-based compounds and risk for cardiovascular toxicity in the elderly: Role of the antioxidants in chemoprevention. *Rejuvenation Res*, 14(3): 293-308, 2011.
- FID: Atlas de la diabetes. Federación Internacional de diabetes, Novena Edición, pp 4-5, 2019.
- Filella X, Alcover J, Zarco MA, Beardo P, Molina R, Ballesta AM: Analysis of type T1 and T2 cytokines in patients with prostate cancer. *Prostate*, 44: 271-274, 2002.
- Firuzi O, Miri R, Tavakkoli M, Saso L: Antioxidant therapy: Current status and future prospects. *Curr Med Chem*, 18(25): 3871-3888, 2011.
- Forni C, Braglia N, Mulinacci N et al: Antineoplastic activity of strawberry crude extracts on B16-F10 melanoma cells. *Mol Biosyst*, 10(6): 1255-1263, 2014.
- Forni C, Facchiano F, Bartoli M, Pieretti S, Facchiano A, D'Arcangelo D, Norelli S, Valle G, Nisini R, Beninati S, Tabolacci C, Jadeja RN: Beneficial role of phytochemicals on oxidative stress and age-related diseases. *BioMed Res Int*, 2019, article ID 8748253, 2019.
- Förstermann U, Sessa W: Nitric oxide synthases: Regulation and function. *Eur Heart J*, 33: 829-837, 2012.
- Franceschi C, Garagnani P, Morsiani C, Conte M, Santoro A, Grignolio A, Monti D, Capri M, Salvioli S: The continuum of aging and age-related diseases: Common mechanisms but different rates. *Front Med*, 5, article 61, 2018.

- Franco R, Sánchez-Olea R, Reyes-Reyes EM, Panayiotidis MI: Environmental toxicity, oxidative stress and apoptosis: Menage a trois. *Mutat Res*, 674: 3-22, 2009.
- Frayling TM: A new era in finding type 2 diabetes genes-the unusual suspects. *Diabet Med*, 24: 696-701, 2007.
- Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M et al: Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*, 114(12): 1752-1761, 2004.
- Furuta S, Nishiba Y, Suda I: Fluorometric assay for screening anti-oxidative activity of vegetables. *J Food Sci*, 1997.
- Gaki GS, Papavassiliou AG: Oxidative stress-induced signaling pathways implicated in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neuromol Med*, 16(2): 217-230, 2014.
- Galtier F: Definition, epidemiology, risk factors. *Diabetes Metab*, 36: 628-651, 2010.
- Gammone MA, Pluchinotta FR, Bergante S, Tettamanti G, D'Orazio N: Prevention of cardiovascular diseases with carotenoids. *Front Biosci Schol*, 9(1): 165-171, 2017.
- Gammone MA, Efthymakis K, Pluchinotta FR et al: Impact of the chocolate on the cardiovascular health. *FBL*, 23(5): 852-864, 2018.
- García-Casal MN, Pons-García HE: Dieta e inflamación. *An Venez Nutr*, 27(1): 47-56, 2014.
- Gardener H, Caunca MR: Mediterranean diet in preventing neurodegenerative diseases. *Curr Nutr Rep*, 7(1): 10-20, 2018.
- Garrido-Maraver J, Cordero MD, Oropesa-Ávila M, Fernández Vega A, de la Mata M, Delgado Pavón A, de Miguel M et al: Coenzyme q10 therapy. *Mol Syndromol*, 5(3-4): 187-197, 2014.
- Gasser T, Wichmann T: Parkinson disease and other synucleinopathies. En: *Neurobiology of brain disorders* (Zigmond MJ, Willey CA, Chesselet M-F, Eds). Elsevier, 2a ed, Cap. 16, pp 253-274, 2023.
- Gelain DP, Antonio Behr G, Birnfeld de Oliveira R, Trujillo M: Antioxidant therapies for neurodegenerative diseases: Mechanisms, current trends, and perspectives: *Oxid Med Cell Longev*, 2012: 895153, 2012.
- Giacco F, Brownlee M: Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*, 107: 1058-1070, 2010.
- Gimbrone MA, Garcia-Cardena G: Endothelial cell dysfunction and the pathology of atherosclerosis. *Circ Res*, 118(4): 620-636, 2016.
- Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G: Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care*, 19: 257-267, 1996.
- Gohil K, Packer L: Global gene expression analysis identifies cell and tissue specific actions of *Ginkgo biloba* extract, *Egb 761*. *Cell Mol Biol*, 48: 625-631, 2002.
- Gomes A, Fernandez E, Lima JLFC, Mira I, Corvo MI: Molecular mechanisms of anti-inflammatory activity mediated by flavonoids. *Curr Med Chem*, 15(16): 1586-1605, 2008.
- Gómez-Arbeláez D, Lahera V, Oubiña P et al: Aged garlic extract improves adiponectin levels in subjects with metabolic syndrome: A double-blind, placebo-controlled, randomized, crossover study. *Mediators Inflamm*, 2013: 285795, 2013.
- González-Ponce HA, Martínez-Saldaña MC, Rincón-Sánchez AR, Sumaya-Martínez MT, Buist-Homan M, Faber KN, Moshage

- H, Jaramillo-Juárez F: Hepatoprotective effect of *Opuntia robusta* fruits against acetaminophen-induced acute liver damage. *Nutrients*, 8, 607, 2016.
- Götz ME, Gerstner A, Harth R et al: Altered redox state of platelet coenzyme Q10 in Parkinson's disease. *J Neural Transm*, 107(1): 41-48, 2000.
- Gradinaru D, Borsa C, Ionescu C, Prada GI: Oxidized LDL and NO synthesis-biomarkers of endothelial dysfunction and aging. *Med Ageing Dev*, 151: 101-113, 2015.
- Granzotto A, Zatta P: Resveratrol acts not through anti-aggregative pathways but mainly via its scavenging properties against A β and A β -metal complexes toxicity. *PLoS ONE*, 6(6), article ID e21565, 2011.
- Grassi D, Desideri G, Ferri C: Cardiovascular risk and endothelial dysfunction: The preferential route for atherosclerosis. *Curr Pharm Biotechnol*, 12(9): 1343-1353, 2011.
- Grunfeld C, Feingold KR: The metabolic effects of tumor necrosis factor and other cytokines. *Biotherapy*, 3: 143-158, 1991.
- Gubin DG, Gubin GD, Gapon LI, Weinert D: Daily melatonin administration attenuates age-dependent disturbances of cardiovascular rhythms. *Curr Aging Sci*, 9(1): 5-13, 2016.
- Guo Y-J, Dong S-Y, Cui X-X et al: Resveratrol alleviates MPTP-induced motor impairments and pathological changes by autophagic degradation of α -synuclein via SIRT1-deacetylated LC3. *Mol Nutr Food Res*, 60(10): 2161-2175, 2016.
- Gurnani N, Mehta D, Gupta M, Mehta BK: Natural products source of potential drugs. *AJBAS*, 6(6): 171-186, 2014.
- Halban PA, Polonsky KS, Bowden DW, Hawkins MA, Ling C, Mather KJ, Powers AC, Rhodes CJ, Sussel L, Weir GC: α -cell failure in type 2 diabetes: Postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *Diabetes Care*, 37: 1751-1758, 2014.
- Halladin N, Ekelof Busch S, Jensen SE, Hansen HS, Zaremba T, Aarøe J, Rosenberg J, Göjenur I: Intracoronary and systemic melatonin to patients with acute myocardial infarction: Protocol for the IMPACT trial. *Dan Med*, 61(2): A4773, 2014.
- Halliwell B: Free radicals and antioxidants: Updating a personal view. *Nutr Rev*, 70: 257-265, 2012.
- Hämäläinen M, Nieminen R, Vuorela P, Heinonen M, Moilanen E: Anti-inflammatory effects of flavonoids: Genistein, kaempferol, quercetin, and daidzein inhibit STAT-1 and NF-kappaB activations, whereas flavone, isorhamnetin, naringenin, and pelargonidin inhibit only NF-kappaB activation along with their inhibitory effect on iNOS expression and NO production in activated macrophages. *Mediators Inflamm*, 2007, article ID 45673, 2007.
- Hannoodee S, Nasuruddin DN: Acute inflammatory response. *Stat Pearls* (Internet). Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing, PMID 32310543, 2023.
- Haque AM, Hashimoto M, Katakura M, Hara Y, Shido O: Green tea catechins prevent cognitive deficits caused by A β 1-40 in rats. *J Nutr Biochem*, 19: 619-626, 2008.
- Hardeland R: Melatonin's antioxidant properties: Molecular mechanisms. En: *Melatonin and melatonergic drugs in clinical*

- practice (Srinivasan V, Brzezinski A, Oter S, Shillcutt SD, Eds). New Delhi Springer India, pp 17-26, 2014.
- Harkani T, Penke B, Luiten PG: β -Amyloid excitotoxicity in rat magnocellular nucleus basalis. Effect of cortical deafferentation on cerebral blood flow regulation and implications for Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci*, 903: 374-386, 2000.
- Hayakawa T, Iwai M, Aoki S et al: SIRT1 suppresses the senescence-associated secretory phenotype through epigenetic gene regulation. *PLoS ONE*, 10(1), article ID e0116480, 2015.
- He F, Ru X, Wen T: NRF2, a transcription factor for stress response and beyond. *Int J Mol Sci*, 21(13): 4777, 2020.
- Head T, Daunert S, Goldschmidt-Clermont PJ: The aging risk and atherosclerosis: A fresh look at arterial homeostasis. *Front Genet*, 8, article 216, 2017.
- Herder C, Peltonen M, Koenig W et al: Systemic immune mediators and lifestyle changes in the prevention of type 2 diabetes: Results from the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes*, 55: 2340-2346, 2006.
- Hidalgo D, Sanchez R, Lalaleo I, Bonfil M, Corchete P, Palazon J: Biotechnological production of pharmaceuticals and biopharmaceuticals in plant cell and organ cultures. *Curr Med Chem*, 25(30): 3577-3596, 2018.
- Hirai S, Takahashi N, Goto T et al: Functional food targeting the regulation of obesity-induced inflammatory responses and pathologies. *Mediators Inflamm*, 2010, article ID 367838, 2010.
- Hirosumi J, Tuncman G, Chang L et al: A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature*, 420(6913): 333-336, 2002.
- Hirsch EC, Breidert T, Rousselet E, Hunot S, Hartman A, Michel PP: The role of glial reaction and inflammation in Parkinson's disease. *Ann NY Acad Sci*, 991: 214-228, 2003.
- Hollman PC, Geelen A, Kromhout D: Dietary flavonol intake may lower stroke risk in men and women. *J Nutr*, 140: 600-604, 2010.
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM: Adipose expression of tumor necrosis factor- α : Direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 259: 87-91, 1993.
- Hoult JRS, Moroney MA, Paya M: Actions of flavonoids and coumarins on lipoxygenase and cyclooxygenase. *Methods Enzymol*, 234: 443-454, 1994.
- Houston M: The role of nutrition and nutraceutical supplements in the treatment of hypertension. *World J Cardiol*, 6: 38-66, 2014.
- Howes MJR: Phytochemicals as anti-inflammatory nutraceuticals and phytopharmaceuticals. En: *Immunity and inflammation in health and disease: Emerging roles of nutraceuticals and functional foods in immune support* (Chatterjee S, Jung-raithmayr, Bagchi D, Eds.), Academic Press, Elsevier, Cambridge, Mass, (USA), pp 363-388, 2017.
- Huang X, Atwood CS, Moir RD, Hartshorn MA, Tanzi RE, Bush AI: Trace metal contamination initiates the apparent auto-aggregation, amyloidosis, and oligomerization of Alzheimer's A β peptides. *J Biol Inorg Chem*, 9(8): 954-960, 2004.
- Huang J-P, Huang S-S, Deng J-Y, Chang C-C, Day Y-J, Hung L-M: Insulin and resveratrol act synergistically, preventing cardiac dysfunction in diabetes, but the advantage of resveratrol in

- diabetics with acute heart attack is antagonized by insulin. *Free Radic Biol Med*, 49(11): 1710-1721, 2010.
- Huang W-J, Zhang X, Chen W-W: Role of oxidative stress in Alzheimer's disease (Review). *Biomed Rep*, 4: 519-522, 2016.
- Hung L-M, Chen J-K, Huang S-S, Lee R-S, Su M-J: Cardioprotective effect of resveratrol, a natural antioxidant derived from grapes. *Cardiovasc Res*, 47(3): 549-555, 2000.
- Huxley RR, Neil HA: The relation between dietary flavonol intake and coronary heart disease mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr*, 57: 904-908, 2003.
- Ide K, Matsuoka N, Yamada H, Furushima D, Kawakami K: Effects of tea catechins on Alzheimer's disease: Recent updates and perspectives. *Molecules*, 23(9): 2357, 2018.
- IIDENUT: Resistencia a la insulina-Sustrato del receptor de insulina, 2021.
- INEGI: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018. Instituto Nacional de Estadística y Geografía, México, 2019.
- INEGI: Características de las defunciones registradas en México durante 2020. Instituto Nacional de Estadística y Geografía, México, 2021.
- Iravani MM, Sadeghian M, Leung CC, Jenner P, Rose S: Lipopolysaccharide-induced nigral inflammation leads to increased IL-1 beta tissue content and expression of astrocytic glial cell line-derived neurotrophic factor. *Neurosci Lett*, 510: 138-142, 2012.
- Islam MS, Quispe C, Hossain R, Islam MT, Al-Harrasi A, Al-Rawahi A, Martorell M, Manurova A, Selikhan A, Altybaeva N, Abdullayeva B, Docea AO, Calina D, Sharifi-Rad J: Neuropharmacological effects of quercetin: A literature-based review. *Front Pharmacol*, 12: 665031, 2021.
- Jacobs BP, Browner WS: Ginkgo biloba: A living fossil. *Am J Med*. 108: 341-342. 2000.
- Jain P, Singh I, Surana SJ, Shirkhedkar AA: Tocopherols and tocotrienols: The essential vitamin E. En: *Bioactive food components activity and mechanistic approach* (Cazarin CB, Bicas JL, Marostica MR, Eds). Academic Press. 2022.
- Jang S, Kelley KW, Johnson RW: Luteolin reduces IL-6 production in microglia by inhibiting JNK phosphorylation and activation of AP-1. *Proc Natl Acad Sci-USA*, 105(21): 7534-7539, 2008.
- Javadi F, Ahmadzadeh A, Eghtesadi S et al: The effect of quercetin on inflammatory factors and clinical symptoms in women with rheumatoid arthritis: A double-blind, randomized controlled trial. *J Am Coll Nutr*, 36(1): 9-15, 2017.
- Jeong S: Molecular and cellular basis of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Mol Cells*, 40(9): 613-620, 2017.
- Jiang S, Liu H, Li C: Dietary regulation of oxidative stress in chronic metabolic diseases. *Foods*, 10, 1854, 2021.
- Johansen JS, Harris AK, Rychly DJ, Ergul A: Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: Linking basic science to clinical practice. *Cardiovasc Diabetol*, 4: 5, 2005.
- Jomova K, Valko M: Health protective effects of carotenoids and their interactions with other biological antioxidants. *Eur J Med Chem*, 70: 102-110, 2013.

- Jomova K, Raptova R, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, Valko M: Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: Chronic diseases and aging. *Arch Toxicol*, 97(10): 2499-2574, 2023.
- Jones AP, Kermodé AG, Lucas RM et al: Circulating immune cells in multiple sclerosis. *Clin Exp Immunol*, 187(2): 193-203, 2017.
- Joseph J, Cole G, Head E, Ingram D: Nutrition, brain aging, and neurodegeneration. *J Neurosci*, 29(41): 12795-12801, 2009.
- Joshi YB, Praticò D: Vitamin E in aging, dementia, and Alzheimer's disease. *BioFactors*, 38(2): 90-97, 2012.
- Juntarawijit C, Juntarawijit Y: Association between diabetes and pesticides: A case-control study among Thai farmers. *Environ Health Prev Med*, 23: 3, 2018.
- Kaneto H, Kajimoto Y, Miyagawa J, Matsuoka T, Fujitani Y, Umayahara Y, Hanafusa T, Matzuzawa Y, Yamasaki Y, Hori M: Beneficial effects of antioxidants in diabetes: Possible protection of pancreatic beta-cells against glucose toxicity. *Diabetes*, 48: 2398-2406, 1999.
- Kany S, Vollrath JT, Relja B: Cytokines in inflammatory disease. *Int J Mol Sci*, 20(23): 6008, 2019.
- Kao C-L, Chen L-K, Chang Y-L et al: Resveratrol protects human endothelium from H₂O₂-induced oxidative stress and senescence via SirT1 activation. *J Atheroscler Thromb*, 17(9): 970-979, 2010.
- Kashiouris MG, L'Heureux M, Cable CA, Fisher BJ, Leichtle SW, Fowler AA: The emerging role of vitamin C as a treatment for sepsis. *Nutrients*, 12(2): 292, 2020.
- Kasote DM, Katyare SS, Hegde MV, Bae H: Significance of antioxidant potential of plants and its relevance to therapeutic applications. *Int J Biol Sci*, 11(8): 982-991, 2015.
- Kaur T, Pathak CM, Pandhi P, Khanduja KL: Effects of green tea extract on learning, memory, behavior, and acetyl-cholinesterase activity in young and old rats. *Brian Cogn*, 67: 25-30, 2008.
- Kaźmierczak-Barańska J, Boguszevska K, Adamus-Grabicka A, Karwowski BT: Two faces of vitamin C-Antioxidant and prooxidant. *Nutrients*, 12, 1501, 2020.
- Kędziora-Kornatowska K, Szewczyk-Golec K, Kosakiewicz M, Pawluk H, Czuczejko J, Kornatowski T, Pawluk H, Kzuczejko J, Kornatowski T, Bartosz G, Kędziora J: Melatonin improves oxidative stress parameters measured in the blood of elderly type 2 diabetic patients. *J Pineal Res*, 46(3): 333-337, 2009.
- Khadim RM, Al-Fartusie FS: Antioxidant vitamins and their effect on immune system. *Journal of Physics: Conference Series*, 1853(1), 012065, 2021.
- Khatri DK, Juvekar AR: Neuroprotective effect of curcumin as evinced by abrogation of rotenone-induced motor deficits, oxidative and mitochondrial dysfunction in mouse model of Parkinson's disease. *Pharmacol Biochem Behav*, 150-151: 39-47, 2016.
- Khoo HE, Azlan A, Tang ST, Lim SM: Anthocyanidins and anthocyanins: Colored pigments as food, pharmaceutical ingredients, and the potential health benefits. *Food Nutr Res*, 61, article ID 1361779, 2017.
- Kiebertz K, Wunderle KB: Parkinson's disease: Evidence for environmental risk factors. *Mov Disord*, 28: 8-13, 2013.

- Kim C, Newton KM, Knopp RH: Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Care*, 25(10): 1862-1868, 2002.
- Kim K, Vance TM, Chun OK: Greater flavonoid intake is associated with improved CVD risk factors in US adults. *Br J Nutr*, 115: 1481-1488, 2016.
- Kim J, Lee J, Oh JH, Chang HJ, Sohn DK, Shin A, Kim J: Circulating interleukin-6 level, dietary antioxidant capacity, and risk of colorectal cancer. *Antioxidants*, 8, 595, 2019.
- Kones R, Howell S, Rumana U: N-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular disease: Principles, practices, pitfalls, and promises-a contemporary review. *Med Princ Pract*, 26(6): 497-508, 2017.
- Kopustinskiene DM, Jakstas V, Savickas A, Bernatoniene J: Flavonoids as anticancer agents. *Nutrients*, 12(2): 457, 2020.
- Korol TY, Kostyuk EP, Kostyuk PG: Disruption of calcium homeostasis in Alzheimer's disease. *Neurophysiology*, 40: 385-392, 2008.
- Kozłowski H, Janicka-Kłos A, Brasun J, Gaggelli E, Valensin D, Valensin G: Copper, iron, and zinc ions homeostasis and their role in neurodegenerative disorders (metal uptake, transport, distribution and regulation). *Coord Chem Rev*, 253: 2665-2685, 2009.
- Kuang A, Yang L, Rao Z, Zhong Z, Li J, Zhong H, Dai L, Tang X: Effects of Ginkgo biloba extract on A53T α -synuclein transgenic mouse models of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci*, 45(2): 182-187, 2017.
- Kuo C-C, Moon K, Thayer KA, Navas-Acien A: Environmental chemicals and type 2 diabetes: An updated systematic review of the epidemiologic evidence. *Curr Diab Rep*, 13(6): 831-849, 2013.
- Kurutas EB: The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: Current state. *Nutrition Journal*, 15(1): 71, 2015.
- Kwon HS, Koh SH: Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: The roles of macroglia and astrocytes. *Transl Neurodegener*, 9, 42, 2020.
- Lacroix S, Des Rosiers C, Tardif J-C, Nigam A: The role of oxidative stress in postprandial endothelial dysfunction. *Nutr Res Rev*, 25(2): 288-301, 2012.
- Lammich S, Kojro E, Postina R et al: Constitutive and regulated alpha-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by a disintegrin metalloprotease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96(7): 3922-3927, 1999.
- Langley P: Why a pomegranate? *BMJ*, 321: 1153-1154, 2000.
- Lauritzen ES, Kampmann U, Smedegaard SB, Støy J: Effects of daily administration of melatonin before bedtime on fasting insulin, glucose and insulin sensitivity in healthy adults and patients with metabolic diseases. A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 95(5): 691-701, 2021.
- Lee WK, Kao ST, Liu IM et al: Increase of insulin secretion by ginsenoside Rh2 to lower plasma glucose in Wistar rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 33: 27-32, 2006.
- Li Y, Schellhorn HE: New developments and novel therapeutic perspectives for vitamin C. *Critical Review. J Nutr*, 137: 2171-2184, 2007.

- Li Y-R, Li S, Lin C-C: Effect of resveratrol and pterostilbene on aging and longevity. *BioFactors*, 44(1): 69-82, 2018.
- Liang G, Zhou H, Wang Y et al: Inhibition of LPS-induced production of inflammatory factors in the macrophages by mono-carbonyl analogues of curcumin. *J Cell Mol Med*, 13(9): 3370-3379, 2009.
- Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, Tokgözoğlu L, Lewis E: Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*, 5(1): 56, 2019.
- Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, Gargiulo G, Testa G, Cacciatore F, Bonaduce D, Abete P: Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*, 13: 757-772, 2018.
- Lin AP, Tsai WJ, Fan CY, Lee MJ: *Vandellia cordifolia* regulated cell proliferation and cytokines production in human mononuclear cells. *Am J Chinese Med*, 28(3-4): 313-323, 2000.
- Liu Z, Li Z, Lu L et al: Curcumin attenuates beta-amyloid-induced neuroinflammation via activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma function in a rat model of Alzheimer's disease. *Front Pharmacol*, 7, article 261, 2016.
- Lloret A, Esteve D, Monllor P, Cervera-Ferri A, Lloret A: The effectiveness of vitamin E treatment in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*, 20, 879, 2019.
- Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N: Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev*, 4: 118-126, 2010.
- Lorigados L, Orozco S, Morales L, Estupiñán B, García I, Rocha L: Excitotoxicidad y muerte neuronal en la epilepsia. *Biotecnol Aplicada*, 30: 1-8, 2013.
- Lu SC: Glutathione synthesis. *Biochim Biophys Acta*, 1830(5): 3143-3153, 2013.
- Luo JZ, Luo L: American ginseng stimulates insulin production and prevents apoptosis through regulation of uncoupling protein-2 in cultured beta cells. *Evid Based Complement Alternat Med*, 3: 365-372, 2006.
- Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, Berglund G, Altshuler D, Nilsson P, Groop L: Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 359: 2220-2232, 2008.
- Maccioni RB, Muñoz JP, Barbeito L: The molecular bases of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Arch Med Res*, 32: 367-381, 2001.
- Manavathongchai S, Bian A, Rho YH, Oeser A, Solus JF, Gebretsa-dik T, Shintani A, Stein CM: Inflammation and hypertension in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2013.
- Manganaris GA, Goulas V, Mellidou I, Drogoudi P: Antioxidant phytochemicals in fresh produce exploitation of genotype variation and advancements in analytical protocols. *Front Chem*, 5, article 95, 2016.
- Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, Cabana M et al: Vitamin, mineral, and multivitamin supplementation to prevent cardiovascular disease and cancer: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA*, 327(23): 2326-2333, 2022.

- Mantyh PW, Ghilardi JR, Rogers S et al: Aluminum, iron, and zinc ions promote aggregation of physiological concentrations of beta-amyloid peptide. *J Neurochem*, 61(3): 1171-1174, 1993.
- Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB 3rd: Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: A review. *J Biochem Mol Toxicol*, 17(1): 24-38, 2003.
- Martin HL, Teismann P: Glutathione-a review on its role and significance in Parkinson's disease. *FASEB J*, 23: 3263-3272, 2009.
- Matsumura Y, Kitabatake M, Kayano S-I, Ito T: Dietary phenolic compounds: Their health benefits and association with the gut microbiota. *Antioxidants*, 12, 880, 2023.
- Matsuyama S, Zhang S, Tomata Y, Abe S, Tanji F, Sugawara Y, Tsuji I: Association between improved adherence to the Japanese diet and incident functional disability in older people. The Ohsaki cohort 2006 study. *Clin Nutr*, 39: 2238-2245, 2020.
- McCurdy C, Klemm D: Adipose tissue insulin sensitivity and macrophage recruitment: Does P13K pick the pathway? *Adipocyte*, 2(3): 135-142, 2013.
- McNaught KS, Jenner P: Altered glial function causes neuronal death and increases neuronal susceptibility to 1-methyl-4-phenylpyridinium- and 6-hydroxydopamine-induced toxicity in astrocyte/ventral mesencephalic co-cultures. *J Neurochem*, 73: 2469-2476, 2000.
- McNaught KS, Mytilineou C, JnoBaptiste R, Yabut J, Shashidharan P, Jenner P, Olanow CW: Impairment of the ubiquitin-proteasome system causes dopaminergic cell death and inclusion body formation in ventral mesencephalic cultures. *J Neurochem*, 81: 301-306, 2002.
- Mena P, Domínguez-Perles R, Gironés-Vilaplana A, Baenas N, García-Viguera C, Villaño D: Flavan-3-ols, anthocyanins, and inflammation. *IUBMB Life*, 66(11): 745-758, 2014.
- Mènègaut L, Laubriet A, Masson D: Inflammation and oxidative stress markers in type 2 diabetes patients with advanced carotid atherosclerosis. *Cardiovasc Diabetol*, 22, article number 248, 2023.
- Miura T, Suzuki K, Kohata N, Takeuchi H: Metal binding modes of Alzheimer's amyloid β -peptide in insoluble aggregates and soluble complexes. *Biochem*, 39: 7024-7031, 2000.
- Mogi M, Harada M, Narabayashi H, Inagaki H, Minami M, Nagatsu T: Interleukin (IL)-1 beta, IL-2, IL-4, IL-6, and transforming growth factor alpha-levels are elevated in ventricular cerebrospinal fluid in juvenile parkinsonism and Parkinson's disease. *Neurosci Lett*, 211: 13-16, 1996.
- Monacelli F, Acquarone E, Giannotti C, Borghi R, Nencioni A: Vitamin C, aging and Alzheimer's disease. *Nutrients*, 9(7): 670, 2017.
- Monks TJ, Hanzlik RP, Cohen GM, Ross D, Grahan DG: Quinone chemistry and toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*, 112: 2-16, 1992.
- Moran JF, Klucas RV, Grayer RJ, Abian J, Becana M: Complexes of iron with phenolic compounds from soybean nodules and other legumes tissues: Prooxidant and antioxidant properties. *Free Rad Biol Med*, 22(5): 861-870, 1997.
- Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS, Aggarwal NT, Scherr PA: Relation of the tocopherol forms to in-

- cident Alzheimer disease and to cognitive change. *Am J Clin Nutr*, 81(2): 508-514, 2005.
- Mousavi A, Vafa M, Neyestani T et al: The effects of green tea consumption on metabolic and anthropometric indices in patients with type 2 diabetes. *J Res Med Sci*, 18: 1080-1086, 2013.
- Murakami A, Nizhizawa T, Egawa K et al: New class of linoleic acid metabolites biosynthesized by corn and rice lipoxygenases: Suppression of proinflammatory mediator expression via attenuation of MAPK-and Akt, but not PPA-Rgamma-dependent pathways in stimulated macrophages. *Biochem Pharmacol*, 70(9): 1330-1342, 2005.
- Musial C, Kuban-Jankowska A, Gorska-Ponikowska M: Beneficial properties of green tea catechins. *Int J Mol Sci*, 21(5): 1744, 2020.
- Nandi S, Vracko M, Bagchi MC: Anticancer activity of selected phenolic compounds: QSAR studies using ridge regression and neural networks. *Chem Biol Drug Design*, 70(5): 424-436, 2007.
- Naomi R, Teoh SH, Embong H, Balan SS, Othman F, Baharl H, Yazid MD: The role of oxidative stress and inflammation in obesity and its impact on cognitive impairments-A narrative review. *Antioxidants*, 12(5): 1071, 2023.
- Naskar A, Prabhakar V, Singh R, Dutta D, Mohanakumar KP: Melatonin enhances L-DOPA therapeutic effects, helps to reduce its dose, and protects dopaminergic neurons in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6,-tetrahydropyridine-induced Parkinsonism in mice. *J Pineal Res*, 58(3): 262-274, 2015.
- Nebbio M, Federici M, Rusciano D, Evangelista M, Pescosolido N: Oxidative stress in preretinopathic diabetes subjects and antioxidants. *Diabetes Technol Ther*, 14: 257-263, 2012.
- Negida A, Menshaway A, El Ashal G et al: Coenzyme Q10 for patients with Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *CNS Neurol Dis-Drug Targets*, 15: 45-53, 2016.
- Neto CC: Cranberry and blueberry: Evidence for protective effects against cancer and vascular diseases. *Mol Nutrit Foof Res*, 51(6): 652-664, 2007.
- NIA: Alzheimer's disease fact sheet. National Institute on Aging, USA. <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-disease-fact-sheet>. 22 de mayo de 2019.
- NIDDK: Síntomas y causas de la diabetes. Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales-Institutos Nacionales de Salud (USA). 2016.
- Nimse SB, Pal D: Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. *RSC Adv*, 5: 27986-28006, 2015.
- Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, Yorek MA, Beebe D, Oates PJ, Hammes HP et al: Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycemic damage. *Nature*, 404(6779): 787-790, 2000.
- Nordberg J, Arnér SJ: Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Rad Biol Med*, 31(11): 1287-1312, 2001.
- Oliveira RAD, Fierro MI: New strategies for patenting biological medicines used in rheumatoid arthritis treatment. *Expert Opin Therap Pat*, 28(8): 635-646, 2018.

- Oliver E, McGillicuddy F, Phillips C, Toomey S, Roche H: The role of inflammation and macrophage accumulation in the development of obesity-induced type 2 diabetes mellitus and the possible therapeutic effects of long-chain n-3 PUFA. *Proc Nutr Soc*, 69: 232-243, 2010.
- Omidifar N, Moghadami M, Mousavi SM, Hashemi SA, Gholami A, Shokripour M, Sohrabi Z: Trends in natural nutrients for oxidative stress and cell senescence. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, article ID 7501424, 2021.
- OMS: Diabetes. Organización Mundial de la Salud, 10 de noviembre de 2021.
- Ortiz GG, Moráles-Sánchez EW, Pacheco-Moisés FP et al: Effect of melatonin administration on cyclooxygenase-2 activity, serum levels of nitric oxide metabolites, lipoperoxides and glutathione peroxidase activity in patients with Parkinson's disease. *Gac Méd Méx*, 153(Supl 2): S72-S81, 2017.
- Osawa T, Kato Y: Protective role of antioxidative food factors in oxidative stress caused by hyperglycemia. *Ann N Y Acad Sci*, 1043: 440-451, 2005.
- Osborn O, Olefsky J: The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med*, 18(3): 363-374, 2012.
- Owen KR, McCarthy MI: Genetics of type 2 diabetes. *Curr Opin Genet Dev*, 17: 239-244, 2007.
- Öztürk G, Akbulut KG, Güney Ş: Melatonin, aging, and covid-19: Could melatonin be beneficial for covid-19 treatment in the elderly? *Turk J Med Sci*, 50: 1504-1512, 2020.
- Pacher P, Beckman JS, Liaudet L: Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev*, 87(1): 315-424, 2007.
- Pal D, Verma P, Flavonoids: A powerful and abundant source of antioxidants. *Int J Pharm Pharm Sci*, 5(3): 95-98, 2013.
- Panche AN, Diwan AD, Chandra SR: Flavonoids: An overview. *J Nutr Sci*, 5(47): 1-15, 2016.
- Pandey KB, Rizvi SI: Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev*, 2(5): 270-278, 2009.
- Papp LV, Lu J, Holmgren A, Khana KK: From selenium to selenoproteins: Synthesis, identity, and their role in human health. *Antioxid Redox Signal*, 9(7): 775-806, 2007.
- Parker WD, Jr, Davis RE: Primary mitochondrial DNA defects as a causative event in Alzheimer's disease. En: *Mitochondrial and free radicals in neurodegenerative diseases* (Beal ME, Howell N, Bodis-Wollner, Eds). Wiley-Liss, Ney York, NY, pp 319-333, 1997.
- Patki G, Lau YS: Melatonin protects against neurobehavioral and mitochondrial deficits in a chronic mouse model of Parkinson's disease. *Pharmacol Biochem Be*, 99(4): 704-711, 2011.
- Patti AM, Al-Rasadi K, Giglio RV, Nicolik D, Mannina C, Castellino G, Chianetta R, Banach M, Cicero AFG, Lippi G, Montalto G, Rizzo M, Toth PP: Natural approaches in metabolic syndrome management. *Arch Med Sci*, 14(2): 422-441, 2018.
- Paul R, Phukan BC, Thenmozhi AJ, Manivasagam T, Bhattacharya P, Borah A et al: Melatonin protects against behavioral deficits, dopamine loss and oxidative stress in homocysteine model of Parkinson's disease. *Life Sci*, 192: 238-245, 2018.

- Pawelec G, Goldeck D, Derhovanessian E: Inflammation, aging and chronic disease. *Curr Opin Immunol*, 29: 23-28, 2014.
- Peluso MR: Flavonoids attenuate cardiovascular disease, inhibit phosphodiesterase, and modulate lipid homeostasis in adipose tissue and liver. *Exp Biol Med*, 231: 1287-1299, 2006.
- Percário S, da Silva Barbosa A, Varela ELP, Gomes ARQ, Ferreira MES, Moreira TNA, Dolabela MF: Oxidative stress in Parkinson's disease: Potential benefits of antioxidant supplementation. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, article ID 2360872, 2020.
- Pérez-Beltrán CF, Díaz-Greene EJ, Rodríguez-Weber FL: Melatonina y su utilidad en la práctica diaria. *Med Int Méx*, 30(4): 419-424, 2014.
- Petyaev IM: Lycopene deficiency in ageing and cardiovascular disease. *Oxid Med Cell Longev*, 216, article ID 3218605, 2016.
- Phillipson JD: Phytochemistry and medicinal plants. *Phytochem*, 56(3): 237-243, 2001.
- Phull AR, Nasir B, Haq IU, Kim SJ: Oxidative stress, consequences and ROS mediated cellular signaling in rheumatoid arthritis. *Chem Biol Interact*, 281: 121-136, 2018.
- Pietri S, Seguin J, d'Arbigny P, Drieu K, Culcasi M: *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) pre-treatment limits free radicals-induced oxidative stress in patients undergoing coronary bypass surgery. *Cardiovasc Drugs Ther*, 11: 121-131, 1997.
- Pisoschi AM, Pop A: The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem*, 97: 55-74, 2015.
- Podvin S, Reardon HT, Yin K, Mosier C, Hook V: Multiple clinical features of Huntington's disease correlate with mutant HTT gene CAG repeat lengths and neurodegeneration. *J Neurol*, 266(3): 551-564, 2019.
- Popiolek-Kalisz J, Fornal E: The effects of quercetin supplementation on blood pressure: Meta-analysis. *Curr Probls Cardiol*, 47(11): 2022.
- Porquet D, Casadesús G, Bayod S et al: Dietary resveratrol prevents Alzheimer's markers and increases life span in SAMP8. *Age*, 35(5): 1851-1865, 2013.
- Portincasa P, Grattagliano I, Palmieri VO, Palasciano G: Nonalcoholic steatohepatitis recent advances from experimental models to clinical management. *Clin Biochem*, 38(3): 203-217, 2005.
- Poudyal H, Panchal SK, Diwan V et al: Omega-3 fatty acids and metabolic syndrome, effects, and emerging mechanisms of action. *Prog Lipid Res*, 50: 372-387, 2011.
- Prasain JK, Carlson SH, Wyss JM: Flavonoids and age-related disease: Risk, benefits and critical windows. *Maturitas*, 66(2): 163-171, 2010.
- Pritam P, Deka R, Bhardwaj A, Srivastava R, Kumar D, Jha AK, Jha NK, Villa C, Jha SK: Antioxidants in Alzheimer's disease: Current therapeutic significance and future prospects. *Biology*, 11: 212, 2022.
- Queen BI, Tollefsbol TO: Polyphenols and aging. *Curr Aging Sci*, 3(1): 34-42, 2010.
- Ramaswami M, Taylor JP, Parker R: Altered ribostasis: RNA-protein granules in degenerative disorders. *Cell*, 154(4): 727-736, 2013.

- Rammohan A, Zyryanov GV, Bhagath YB, Manjula K: Antioxidants: Structure-activity of plant polyphenolics. *Vit Horm*, 121: 395-411, 2023.
- Rana M, Sharma AK: Cu and Zn interactions with A β peptides: Consequence of coordination on aggregation and formation of neurotoxic soluble A β oligomers. *Metallomics*, 11: 64-84, 2019.
- Rasheed MZ, Andrabi SS, Salman M et al: Melatonin improves behavioral and biochemical outcomes in a rotenone-induced rat model of Parkinson's disease. *J Env Pathol Toxicol Oncol*, 37(2): 139-150, 2018.
- Raso GM, Meli R, Carlo di G, Pacilio M, Carlo di R: Inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression by flavonoids in macrophage. *Life Sci*, 68(8): 921-931, 2001.
- Raygan F, Ostadmohammadi V, Bahmani F, Reiter RJ, Asemi Z: Melatonin administration lowers biomarkers of oxidative stress and cardio-metabolic risk in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr*, 38(1): 191-196, 2019.
- Reeves MA, Hoffmann PR: The human selenoproteome-recent insights into functions and regulation. *Cell Mol Life Sci*, 66(15): 5457-2478, 2009.
- Reiter RJ: The pineal gland and melatonin in relation to aging-a summary of the theories and of the data. *Exp Gerontol*, 30(3-4): 199-212, 1995.
- Reiter RJ, Mayo JC, Tan D-X, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L: Melatonin as an antioxidant: Under promises but over delivers. *J Pineal Res*, 61(3): 253-278, 2016.
- Renaud S, de Lorgeril M: Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet*, 339: 1523-1526, 1992.
- Revel F, Gilbert T, Roche S et al: Influence of oxidative stress biomarkers on cognitive decline. *J Alzheimers Dis*, 45(2): 553-560, 2015.
- Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Tanaka Y, Takahashi H: Glucose toxicity in beta-cells: Type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection. *Diabetes*, 52: 581-587, 2003.
- Rockette-Wagner B, Edelstein S, Venditti EM, Reddy D, Bray GA, Carrion-Petersen ML et al: The impact of lifestyle intervention on sedentary time in individuals at high risk of diabetes. *Diabetologia*, 58(6): 198-202, 2015.
- Rodríguez M, Morales J, Rodríguez-Sabate C, Sanchez A, Castro R, Brito JM, Sabate M: The degeneration and replacement of dopamine cells in Parkinson's disease: The role of aging. *Front Neuroanat*, 8, article 80, 2014.
- Rodríguez-Oros MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E: Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol*, 8: 1128-1139, 2009.
- Rogério AP, Dora CI, Andrade EI et al: Anti-inflammatory effect of quercetin-loaded microemulsion in the airways allergic inflammatory model in mice. *Pharmacol Res*, 61(4): 288-297, 2010.

- Rossato MF, Hoffmeister C, Tonello R, de Oliveira Ferreira AP, Ferreira J: Anti-inflammatory effects of vitamin E on adjuvant-induced arthritis in rats. *Inflammation*, 38(2): 606-615, 2015.
- Roy A, Das S, Chatterjee I, Roy S, Chakraborty R: Anti-inflammatory effects of different dietary antioxidants. En: *Plant antioxidants and health* (Ekiert HM, Ramawat KG, Arora J, Eds). Springer, Cham, Reference Series in Phytochemistry, 2022.
- Rubens de Souza FV, De Giovanni FW: Antioxidants properties of complexes of flavonoids with metal ions. *Redox Rep*, 9: 97-104, 2004.
- Ryan BJ, Hoek S, Fon EA, Wade-Martins R: Mitochondrial dysfunction and mitophagy in Parkinson's: From familial to sporadic disease. *Trends Biochem Sci*, 40: 200-210, 2015.
- Ryglewicz D, Rodo M, Kunicki PK, Bednarska-Makaruk M, Graban A, Lojkowska W, Wehr H: Plasma antioxidant activity and vascular dementia. *J Neurol Sci*, 203-204: 195-197, 2002.
- Russo M, Spagnuolo C, Tedesco I, Bilotto S, Russo GL: The flavonoid quercetin in disease prevention and therapy: Facts and fancies. *Biochem Pharmacol*, 83(1): 6-15, 2012.
- Saavedra-López HF, García-Pérez MJ, Arteaga-Díaz JM: Las mil y una noches de la melatonina. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab*, 8(4): 429-442, 2021.
- Sabogal-Guáqueta AM, Muñoz-Manco JI, Ramírez-Pineda JR, Lamprea-Rodríguez M, Osorio E, Cardona-Gómez GP: The flavonoid quercetin ameliorates Alzheimer's disease pathology and protects cognitive and emotional function in aged triple transgenic Alzheimer's disease model mice. *Neuropharmacol*, 93: 134-145, 2015.
- Sahna E, Acet A, Kaya Ozer M, Olmez E: Myocardial ischemia-reperfusion in rats: Reduction of infarct size by either supplemental physiological or pharmacological doses of melatonin. *J Pineal Res*, 33(4): 234-238, 2002.
- Salas IH, Weerasekera A, Ahmed T, Callaerts-Vegh Z, Himmelreich U, Hooge RD, Balschun D, Saido TC, De Strooper B, Dotti CG: High fat diet treatment impairs hippocampal long-term potentiation without alterations of the core neuropathological features of Alzheimer disease. *Neurobiol Dis*, 113: 82-96, 2018.
- Salehi B, Mishra AP, Nigam M, Sener B, Kilic M, Sharifi-Rad M, Fokou PVT, Martins N, Sharifi-Rad J: Resveratrol: A double-edged sword in health benefits. *Biomedicines*, 6(3): 91, 2018.
- Sanabria-Castro A, Alvarado-Echeverria I, Monge-Bonilla C: Molecular pathogenesis of Alzheimer's disease: An update. *Ann Neurosci*, 24: 46-54, 2017.
- Sanmartin C, Plano D, Font M, Palop JA: Selenium and clinical trials: New therapeutic evidence for multiple diseases. *Curr Med Chem*, 18(30): 4635-4650, 2011.
- Savoia C, Schffrin E: Inflammation in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hyperten*, 15(2): 152-158, 2006.
- Schapira AH, Jenner P: Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 26: 1049-1055, 2011.
- Seals DR, Brunt VE, Rossman MJ: Keynote lecture: Strategies for optimal cardiovascular aging. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*, 315(2): H183-H188, 2018.
- Sekhar RV, Patel SG, Guthikonda AP, Reid M, Balasubramanyam A, Taffet GE, Jahoor F: Deficient synthesis of glutathione under-

- lies oxidative stress in aging and can be corrected by dietary cysteine and glycine supplementation. *Am J Clin Nutr*, 94: 847-853, 2011.
- Selmi C, Mao TK, Keen CL, Schmitz HH, Eric Gershwin M: The anti-inflammatory properties of cocoa flavanols. *J Cardiovas Pharmacol*, 47(2): S163-S171, 2006.
- Sen CK, Khanna S, Roy S: Tocotrienols: Vitamin E beyond tocopherols. *Life Sciences*, 78(18): 2088-2098, 2006.
- Sena C, Pereira A, Seica R: Endothelial dysfunction a major mediator of diabetic vascular disease. *Biochim Biophys Acta*, 1832(12): 2216-2231, 2013.
- Serban MC, Sahebkar A, Zanchetti A et al: Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Effects of quercetin on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*, 5: e002713, 2016.
- Serra-Majem L, Roman-Vinas B, Sanchez-Villegas A, Guasch-Ferre M, Corella D, La Vecchia C: Benefits of the Mediterranean diet: Epidemiological and molecular aspects. *Mol Aspects Med*, 67: 1-55, 2019.
- Shamekhi Z, Amani R, Habibbaghi Z, Namjoyan F, Ghadiri A, Saki Malehi A: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial examining the effects of green tea extract on systemic lupus erythematosus disease activity and quality of life. *Phytother Res*, 31(7): 1063-1071, 2017.
- Sharma SK, El ReFaey H, Ebadi M: Complex-1 activity and ¹⁸F-DOPA uptake in genetically engineered mouse model of Parkinson's disease and the neuroprotective role of coenzyme Q10. *Brain Res Bull*, 70: 22-32, 2006.
- Sing SK, Srikrishna S, Castellani RJ, Perry G: Antioxidants in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. En: *Nutritional antioxidants therapies: Treatments and perspectives* (Al-Gubory KH, Laher I, Eds). Springer, Cham Switzerland, pp 523-553, 2017.
- Singh U, Devaraj S: Vitamin E: Inflammation and atherosclerosis. *Vitam Horm*, 76: 519-549, 2007.
- Singh BN, Prateeksha Rawat AKS, Baghat RM, Singh BR: Black tea: Phytochemicals, cancer chemoprevention, and clinical studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 57(7): 1394-1410, 2017.
- Solinas G et al: JNK1 in haematopoietically derived cells contributes to diet-induced inflammation and insulin resistance without affecting obesity. *Cell Metab*, 6: 386-397, 2007.
- Soriano de Richards E: Los metabolitos de las plantas y las células cancerosas. I: Los flavonoides. *REB*, 22(4): 191-197. 2003.
- Sosnowska B, Mazidi M, Penson P, Gluba-Brzózka A, Rzyzy J, Banach M: The sirtuin family members SIRT1, SIRT3 and SIRT6. Their role in vascular biology and atherogenesis. *Atherosc*, 265: 275-282, 2017.
- Sotaniemi EA, Haapakoski E, Rautio A: Ginseng therapy in non-insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care*, 18: 1373-1375, 1995.
- Sotos-Prieto M, Bhupathiraju SN, Mattei J, Fung TT, Li Y, Pan A: Association of changes in diet quality with total and cause-specific mortality. *N Engl J Med*, 377: 143-153, 2017.

- Stahl W, Sies H: Antioxidant activity of carotenoids. *Mol Asp Med*, 24(6): 345-351, 2003.
- Staiger H, Machicao F, Fritsche A, Häring HU: Pathomechanisms of type 2 diabetes genes. *Endocr Rev*, 30: 557-585, 2009.
- St Leger AS, Cochrane AL, Moore F: Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. *Lancet*, 1: 1017-1020, 1979.
- Strozyk D, Lanner LJ, Adlard PA, Cherny RA, Tsatsanis A, Volitakis I, Blennow K, Petrovich H, White LR, Bush AI: Zinc and copper modulate Alzheimer's Abeta levels in human cerebrospinal fluid. *Neurobiol Aging*, 30: 1069-1077, 2009.
- Su CF, Cheng JT, Liu IM: Increase of acetylcholine release by Panax ginseng root enhances insulin secretion in Wistar rats. *Neurosci Lett*, 412: 101-104, 2007.
- Suzuki YJ, Jain V, Park AM, Doy RM: Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea associated cardiovascular diseases. *Free Radic Biol Med*, 15: 1683-1692, 2006.
- Tabatabaei-Malazy O, Larijani B, Abdollahi M: Targeting metabolic disorders by natural products. *J Diabetes Metab Disord*, 14, article 57, 2015.
- Tan BL, Northaizan ME, Liew W-P-P, Rahman HS: Antioxidant and oxidative stress: A mutual interplay in age-related diseases. *Front Pharmacol*, 9: 1162, 2018.
- Testa G, Cacciatore F, Galizia G et al: Waist circumference but not body mass index predicts long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *J Am Geriatr Soc*, 58(8): 1433-1440, 2010.
- Thanassoulis G, Aziz H: Atherosclerosis. *Manual MSD*. Abril, 2022.
- Thayer KA, Heindel JJ, Bucher JR, Gallo MA: Role of environmental chemicals in diabetes and obesity: A national toxicology program workshop review. *Environ Health Perspect*, 120(6): 779-789, 2012.
- The Parkinson Study Group QE3: A randomized clinical trial of high-dosage coenzyme Q10 in early Parkinson disease. No evidence of benefit. *JAMA Neurol*, 71(5): 543-552, 2014.
- Tiong SH, Looi CY, Hazni H et al: Antidiabetic and antioxidant properties of alkaloids from *Catharanthus roseus* (L) G. Don. *Molecules*, 18(8): 9770-9784, 2013.
- Toda N, Ayajiki K: Vascular actions of nitric oxide as effected by exposure to alcohol. *Alcohol and Alcoholism*, 45(4): 347-355, 2010.
- Tönnies E, Trushina E: Oxidative stress, synaptic dysfunction, and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 57(4): 1105-1121, 2017.
- Torreggiani A, Tamba M, Bonora S, Trincherio A: Copper (II)-Quercetin complexes in aqueous solutions: Spectroscopic and kinetic properties. *J Mol Struct*, 44: 759-766, 2005.
- Toth PP, Patti AM, Nikolic D et al: Bergamot reduces plasma lipids, atherogenic small dense LDL, and subclinical atherosclerosis in subjects with moderate hypercholesterolemia: A 6 months prospective study. *Front Pharmacol*, 6: 299, 2016.
- Tougu V, Karafin A, Palumaa P: Binding of zinc (II) and copper (II) to the full-length Alzheimer's amyloid-beta peptide. *J Neurochem*, 104(5): 1249-1259, 2008.
- Trinh J, Farrer M: Advances in the genetics of Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*, 9: 445-454, 2013.

- Truong VI, Jun M, Jeong WS: Role of resveratrol in regulation of cellular defense system against oxidative stress. *BioFactors*, 44(1): 36-49, 2018.
- Tuncman G et al: Functional in vivo interactions between JNK1 and JNK2 isoforms in obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci, USA*, 103: 10741-10746, 2006.
- Turko IV, Marcondes S, Murad F: Diabetes-associated nitration of tyrosine and inactivation of succinyl-CoA:3-oxoacid CoA-transferase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 281(6): H2289-2294, 2001.
- Vafeiadou K, Vauzour D, Lee HY, Rodriguez-Mateos A, Williams RJ, Spencer JPE: The citrus flavanone naringenin inhibits inflammatory signaling in glial cells and protects against neuroinflammatory injury. *Arch Biochem Biophysics*, 484(1): 100-109, 2009.
- Valko M, Morris H, Cronin MT, Valko M: Metals, toxicity, and oxidative stress. *Curr Med Chem*, 12: 1161-1208, 2005.
- Van Gaal JF, Mertens IL, De Block CE: Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*, 444(7121): 875-880, 2006.
- van Gorkom GNY, Lookermans EL, Van Elssen CHM, Bos GMJ: The effect of vitamin C (ascorbic acid) in the treatment of patients with cancer: A systematic review. *Nutrients*, 11(5): 977, 2019.
- Varadarajan S, Yatin S, Aksenova M, Butterfield DA: Review Alzheimer's amyloid β -peptide-associated free radical oxidative stress and neurotoxicity. *J Struct Biol*, 130: 184-208, 2000.
- Ventura MT, Casciaro M, Gangemi S, Buquicchio R: Immunosenescence and aging: Between immune cells depletion and cytokines up regulation. *Clin Mol Allergy*, 15, article 15, 2017.
- Vincent AM, Russel JW, Low P, Feldman EL: Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocr Rev*, 25: 612-628, 2004.
- Vinceti M, Bonvicini F, Bergomi M, Malagoli C: Possible involvement of over exposure to environmental selenium in the etiology of amyotrophic lateral sclerosis: A short review. *Ann Ist Super Sanità*, 46(3): 279-283, 2010.
- Vinceti M, Mandrioli J, Borella P, Michalke B, Tsatsakis A, Finkelshtein I: Selenium neurotoxicity in humans: Bridging laboratory and epidemiologic studies. *Tox Letters*, 230(2): 295-303, 2014.
- Vitaglione P, Sforza S, Galaverna G et al: Bioavailability of trans-resveratrol from red wine in humans. *Mol Nutr Food Res*, 49(5): 495-504, 2005.
- Wahle KWJ, Caruso D, Ochoa JJ, Quiles JL: Olive oil and modulation of cell signaling in disease prevention. *Lipids*, 39(12): 1223-1231, 2004.
- Wajid F, Poolacherla R, Mim FK, Bangash A, Rutkofsky IH: Therapeutic potential of melatonin as a chronobiotic and cytoprotective agent in diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord*, 19(2): 1797-1825, 2020.
- Walsh DM, Selkoe DJ: A β oligomers, a decade of discovery. *J Neurochem*, 101: 1172-1184, 2007.
- Wang J, Zhang R, Xu Y, Zhou H, Wang B, Li S: Genistein inhibits the development of atherosclerosis via inhibiting NF- κ B and VCAM-1 expression in LDLR knockout mice. *Can J Physiol Pharmacol*, 86(11): 777-784, 2008.

- Wang M, Monticone RE, Lakatta EG: Arterial aging: A journey into subclinical arterial disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 19(2): 201-207, 2010a.
- Wang MS, Boddapati S, Emadi S, Sierks MR: Curcumin reduces alpha-synuclein induced cytotoxicity in Parkinson's disease and cell model. *BMC Neurosci*, 11: 1-10, 2010b.
- Warren CA, Paulhill KJ, Davidson LA, Lupton JR, Taddeo SS, Hong MY, Carroll RJ, Chapkin RS, Turner ND: Quercetin may suppress rat aberrant crypt foci formation by suppressing inflammatory mediators that influences proliferation and apoptosis. *J Nutr*, 139(1):101-105, 2009.
- Wei W, Ji S: Cellular senescence molecular mechanisms and pathogenicity. *J Cell Physiol*, 233(12): 9121-9135, 2018.
- Wei JH, Du M, Bai YH: Correlations of melatonin and glutathione levels with oxidative stress mechanisms in Parkinson's disease. *Acta Acad Med Sin*, 41(2): 183-187, 2019.
- Wellen KE, Hotamisligil GS: Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest*, 115(5): 1111-1119, 2005.
- White E, Shannon JS, Patterson RE: Relationship between vitamin and calcium supplement use and colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 6: 769-774, 1997.
- Willi C, Bondenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J: Active smoking and the risk of type 2 diabetes. *JAMA*, 298(22): 2654-2664, 2007.
- Winter AN, Brenner MC, Punessen N et al: Comparison of the neuroprotective and anti-inflammatory effects of the anthocyanin metabolites, protocatechuic and 4-hydroxybenzoic acid. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, article ID 6297080, 2017.
- Woo HD, KIM J: Dietary flavonoid intake and smoking-related cancer risk: A meta-analysis. *PloS ONE*, 8: e75604, 2013.
- Xagorari A, Papapetropoulos A, Mauromatis A, Economou M, Fotis T, Roussos C: Luteolin inhibits an endotoxin-stimulated phosphorylation cascade and proinflammatory cytokine production in macrophages. *J Pharmacol Exp Ther*, 296(1): 181-187, 2001.
- Xia N, Daiber A, Förstermann U, Li H: Antioxidant effects of resveratrol in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol*, 174(12): 1633-1646, 2017.
- Xiao X, Shi D, Liu L, Wang J, Xie X, Kang T, Deng W: Quercetin suppresses cyclooxygenase-2 expression and angiogenesis through inactivation of P300 signaling. *PloS ONE*, 6(8): e22934, 2011.
- Xiao X, Clark JM, Park Y: Potential contribution of insecticide exposure and development of obesity and type 2 diabetes. *Food Chem Toxicol*, 105: 456-474, 2017.
- Xie Z, Wu H, Zhao J: Multifunctional roles of zinc in Alzheimer's disease. *Neurotoxicol*, 80: 112-123, 2020.
- Xu H et al: Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest*, 112: 1821-1830, 2003.
- Yadav DK: Potential therapeutic strategies of phytochemicals in neurodegenerative disorders. *Curr Top Med Chem*, 21(31): 2814-2838, 2021.

- Yan W, Liu R, Wang I et al: Sirt3-mediated autophagy contributes to resveratrol-induced protection against ER stress in HT22 cells. *Front Neurosci*, 12, article 116, 2018.
- Ye R, Huang J, Wang Z, Chen Y, Dong Y: The role and mechanism of essential selenoproteins for homeostasis. *Antioxidants*, 11(5): 973, 2022.
- You LH, Li F, Wang L et al: Brain iron accumulation exacerbates the pathogenesis of MPTP-induced Parkinson's disease. *Neurosci*, 284: 234-246, 2015.
- Young AJ, Lowe GM: Antioxidant and prooxidant properties of carotenoids. *Arch Biochem Biophys*, 385(1): 20-27, 2001.
- Yu JH, Jun C-H, Ahn JH, Suh S, Cho HJ, Lee SK et al: Evening chronotype is associated with metabolic disorders and body composition in middle-aged adults. *J Clin Endocrinol Metab*, 100(4): 1494-1502, 2015.
- Zanetti M, Grillo A, Losurdo P et al: Omega-3 polyunsaturated fatty acids: Structural and functional effects on the vascular wall. *Biomed Res Int*, 2015: 791978, 2015.
- Zaragoza F, Villaescusa L: Vitaminas, fitoterapia. En: *Farmacología básica y clínica* (Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Eds), Panamericana, 18ª Ed, Cap. 58, pp 1009-1022, 2009.
- Zhang F, Liu J, Shi J-S: Anti-inflammatory activities of resveratrol in the brain: Role of resveratrol in microglial activation. *Eur J Pharmacol*, 636(1-3): 1-7, 2010a.
- Zhang F, Shi J-S, Zhou H, Wilson B, Hong J-S, Gao H-M: Resveratrol protects dopamine neurons against liposaccharide-induced neurotoxicity through its anti-inflammatory actions. *Mol Pharmacol*, 78(3): 466-477, 2010b.
- Zhang H, Liu H, Chen Y, Zhang Y: The curcumin induced vasorelaxation in rat superior mesenteric arteries. *Ann Vasc Surg*, 48: 233-240, 2018.
- Zhang P, Li T, Wu X, Nice EC, Huang C, Zhang Y: Oxidative stress and diabetes: Antioxidative strategies. *Front Med*, 14(5): 583-600, 2020.
- Zhang W, Chen XY, Su SW et al: Exogenous melatonin for sleep disorders in neurodegenerative diseases: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Neurol Sci*, 37(1): 57-65, 2016.
- Zhong J, Shi G: Regulation of inflammation in chronic disease. *Front Immunol*, Editorial Article, 10, 2019.
- Zhou M, Luo J, Zhang H: Role of sirtuin 1 in the pathogenesis of ocular disease (review). *Int J Mol Med*, 42(1): 13-20, 2018.
- Zoidis E, Seremelis I, Kontopoulus N, Danezis GP: Selenium-dependent antioxidants enzymes: Actions and properties of selenoproteins. *Antioxidants*, 7(5): 66, 2018.