



ESTRÉS OXIDATIVO, ANTIOXIDANTES Y DIETA: UN PASO HACIA LA COMPRESION DE LA PATOLOGIA CELULAR

Autores:

Aliena Núñez González¹

¹ Residente de Tercer Año de Bioquímica Clínica, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Universidad de Ciencias Médicas de Granma, Cuba.
alienangzalez937@gmail.com

Resumen

Introducción: El estrés oxidativo es un desbalance entre la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) y los sistemas de defensa antioxidante debido a carencia de vitaminas y minerales, procesos inflamatorios u otras situaciones que impiden al organismo mantener su homeostasia.

Objetivos: Describir las relaciones existentes entre el estrés oxidativo, el consumo de antioxidantes en la dieta y los mecanismos precursores de la enfermedad a nivel celular.

Materiales y métodos: Se realizó una investigación de tipo revisión bibliográfica. Para identificar los documentos que se revisarían se consultó la base bibliográfica PubMed/Medline, SciELO y Scopus incluyendo los trabajos de los últimos diez años.

Resultados y discusión: La asociación entre estrés oxidativo, antioxidantes y dieta comienza a ganar mayor relevancia en la fundamentación de la capacidad que puedan tener nuestras células para defenderse contra los productos reactivos que constantemente se producen y almacenan a cuenta de la dinámica bioenergética que comprende la propia vida.

Conclusiones: El estrés oxidativo es una condición metabólica que puede contrarrestarse con un estilo de vida adecuado, por lo que se incrementan el número de investigaciones que tratan esta asociación.

Palabras claves: estrés oxidativo, dieta, antioxidantes, enfermedad.

Introducción

El estrés oxidativo es un desbalance entre la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) y los sistemas de defensa antioxidante, enzimáticos o no, debido a carencia de vitaminas y minerales, procesos inflamatorios, deficiencia del sistema inmune, situaciones de ejercicio intenso y factores ambientales que impiden al organismo controlar la reacción en cadena de las ROS.¹ Los radicales libres (RL) son moléculas que tienen uno o más electrones desapareados en su orbital más externo.² Esta peculiaridad química los hace muy reactivos y forma parte de la base de su posible toxicidad. Tienen una vida media del orden de milisegundos debido a su gran reactividad, aunque varía según el tipo de radical libre. Estas moléculas o átomos tremendamente reactivos, se encuentran implicados en el inicio y desarrollo de diversas enfermedades.¹

En el medio biológico los RL son compuestos generalmente oxigenados y se les llama especies reactivas de oxígeno (ERO)¹. Debido a que los organismos existen y se desarrollan en presencia de oxígeno, están asociados con la generación de estas ERO, que son tóxicas y se consideran responsables del daño oxidativo de macromoléculas biológicas como el ácido desoxirribonucleico (ADN), lípidos, carbohidratos y proteínas.² Se han visto implicadas en muchos procesos patológicos como algunos cánceres, diabetes, patologías cardiovasculares, procesos reumáticos, patologías gastroentéricas, como la enfermedad celiaca, afecciones broncopulmonares, así como en enfermedades neurodegenerativas como la Demencia de Alzheimer. También están implicados en procesos fisiológicos como en el envejecimiento.³

Asimismo, existen también radicales libres nitrogenados o especies reactivas de nitrógeno (ERN), cuya importancia ha crecido considerablemente en los últimos tiempos.³ Los RL pueden causar daño en el ADN, por oxidación de las bases nitrogenadas o del azúcar que lo componen. También pueden actuar sobre moléculas presentes en el citosol como los nucleótidos de adenina o los grupos tioles que formen parte de proteínas o que tengan carácter no proteico.⁴

Entre estos tiene una gran importancia el glutatión (GSH), tripéptido formado por un residuo de glutamato, uno de cisteína y uno de glicina. Junto a las enzimas relacionadas con él, forma parte del sistema de defensa de las células contra los

radicales libres. Los RL pueden atacar a las membranas celulares, ya sea uniéndose a enzimas específicas o a transportadores de membrana. Además pueden atacar los dobles enlaces de los lípidos (lipoperoxidación).⁴

El organismo también está expuesto a radicales libres procedentes de fuentes externas. Con la dieta son ingeridos muchos compuestos de naturaleza pro-oxidante, el humo del tabaco da lugar a radicales libres, la polución ambiental, el ozono, etc.⁴ De esta manera, las especies reactivas del oxígeno pueden tener un origen endógeno o exógeno. Algunas de ellas surgen como "*accidentes químicos*", es decir, reacciones secundarias no deseadas entre las biomoléculas o en la detoxificación de xenobióticos. Sin embargo, otras especies activadas de oxígeno se generan in vivo con un fin determinado, como en el caso de los fagocitos activados, que producen dióxígeno y peróxido de hidrógeno.⁵

La formación de cierta tasa de radicales libres es un proceso normal e inevitable, ya que son producto de infinidad de reacciones químicas imprescindibles para la vida celular.⁵ Estas especies tan reactivas, no causan daño oxidativo en condiciones normales debido a que la célula está provista de gran cantidad de mecanismos antioxidantes. Sin embargo, cuando la capacidad de los mecanismos antioxidantes se ve superada por las agresiones oxidativas, nos encontramos ante un *estrés oxidativo*.¹

En estas circunstancias, para paliar el daño que los pro-oxidantes pueden causar en el organismo, está indicado protegerlo incrementando su capacidad antioxidante. Uno de los modos en que se puede conseguir esto, consiste en la administración de antioxidantes bien como fármacos o como complemento dietético.⁵ En los últimos tiempos existe un renovado interés por parte de la comunidad científica en evidenciar las estrechas relaciones que se establecen entre las prácticas alimentarias y la probabilidad de desarrollar una enfermedad o ser más susceptible a determinada condición; hecho muy a tono con lo que se conoce sobre sistemas antioxidantes y su impacto en la calidad de vida.

Objetivo

El objetivo de la presente investigación es describir las relaciones existentes entre el estrés oxidativo, el consumo de antioxidantes en la dieta y los mecanismos precursores de la enfermedad a nivel celular.

Materiales y métodos

Se realizó una investigación de tipo revisión bibliográfica. Para identificar los documentos que se revisarían se consultó la base bibliográfica PubMed/Medline, SciELO y Scopus incluyendo los trabajos de los últimos diez años. A partir de ello se realizó un análisis cualitativo, según los propósitos trazados en esta investigación.

Resultados y discusión

La asociación entre estrés oxidativo, antioxidantes y dieta comienza a ganar mayor relevancia en la fundamentación de la capacidad que puedan tener nuestras células para defenderse contra los productos reactivos que constantemente se producen y almacenan a cuenta de la dinámica bioenergética que comprende la propia vida.

De los principales tipos de biomoléculas, los lípidos, y sobre todo los ácidos grasos poliinsaturados, son los más susceptibles de ser atacados por radicales libres. Los radicales libres que pueden iniciar esta reacción son: el radical hidroxilo (HO^\cdot), el peróxido (ROO^\cdot), el alcóxido (RO^\cdot) y el alquílico (R^\cdot).⁶ El proceso de ataque oxidativo a los lípidos, denominado peroxidación lipídica (figura 1, ver anexos), comienza cuando un radical libre ataca a un carbono de la cadena alifática de un ácido graso, se desprende un átomo de hidrógeno, y se forma un radical alquílico.^{5, 6}

Esta reacción se produce preferentemente en los carbonos contiguos a enlaces dobles de los ácidos grasos poliinsaturados, ya que los radicales formados se pueden estabilizar por resonancia con el enlace doble. Este radical centrado en un átomo de carbono reacciona con el O_2 y forma un radical peróxido, R-COO^\cdot . Los radicales peróxido pueden reaccionar con cadenas laterales de otros ácidos grasos poliinsaturados adyacentes, produciendo un radical alquílico ($\text{R}'\text{-CH}^\cdot$) y un peróxido lipídico (R-COOH), con lo que se propaga la reacción en cadena radicalaria (figura 1).⁶

De esta manera, un solo ataque por un radical libre da lugar a la formación de un gran número de productos de oxidación, sobre todo aldehídos como malondialdehído y 4-hidroxinonenal, e hidrocarburos de cadena corta como etano y pentano. Muchos de los aldehídos formados reaccionan rápidamente con los componentes celulares, con lo que causan mutaciones en el ADN, y producen daños estructurales y funcionales al reaccionar con proteínas.⁷ La peroxidación lipídica se considera como un factor muy importante en el envejecimiento de células aeróbicas. El daño oxidativo a los lípidos de

membrana constituye, muy probablemente, un factor importante en la disminución de la fluidez de las membranas.^{6,7}

Todos los aminoácidos presentes en las proteínas tienen residuos susceptibles de ser atacados por los radicales libres, sobre todo por el radical hidroxilo. Dentro de los aminoácidos fisiológicos: la tirosina, la fenilalanina, el triptófano, la histidina, la metionina y la cisteína son los que más procesos oxidativos sufren. Esta oxidación puede dar lugar a un cambio conformacional de la proteína y, por tanto, a una pérdida o modificación de su función biológica.⁸

En condiciones anaeróbicas, los radicales libres promueven un entrecruzamiento considerable entre proteínas, mientras que en presencia de oxígeno los radicales libres provocan una gran fragmentación de la cadena peptídica.⁸ Otro mecanismo muy importante de oxidación de proteínas son los llamados *Sistemas de oxidación de función mixta o Sistemas de oxidación catalizada por metal*, que poseen como dianas más comunes los residuos de arginina, histidina, lisina, prolina y cisteína.⁷ Estos sistemas catalizan una serie de reacciones acopladas, enzimáticas o no, que implican la reducción del O_2 a H_2O_2 y del Fe^{+3} a Fe^{+2} . La producción de H_2O_2 y de Fe^{2+} es la única función que tienen en común los sistemas de oxidación catalizada de metal. Los sistemas más relevantes son diversas NADH y NADPH oxidasas, xantina oxidasa y citocromo P450 reductasas.⁸

En los procesos de daño oxidativo a proteínas, algunos aminoácidos como lisina, prolina y arginina, se oxidan dando lugar a grupos carbonilo, de modo que el contenido en carbonilos de las proteínas se puede emplear como un indicador de daño oxidativo a las mismas.⁹ Otros aminoácidos como histidina, cisteína y metionina, también sufren daño oxidativo, pero no forman derivados de tipo carbonilo. El daño oxidativo suele ser irreversible y puede conducir a la desnaturalización de la proteína.⁹

El ADN también es susceptible al daño oxidativo en todos sus componentes. Se sabe que el oxígeno es capaz de adicionarse a las bases o al azúcar del ADN formándose radical peroxil. Las posteriores reacciones de estas especies reactivas en el ADN dan lugar a un gran número de productos.⁸ El número de bases modificadas diferentes encontradas en el ADN tras un ataque oxidativo, supera la veintena. La alteración de este tipo que se observa con más frecuencia es la 8-hidroxi-2' desoxiguanosina (8oxodG).¹⁰

Los glúcidos reaccionan con facilidad con el radical hidroxilo. Los monosacáridos y disacáridos resisten la acción de los radicales libres de oxígeno. La glucosa constituye un captador del radical superóxido, al retenerlo e impedir su acción sobre otras moléculas. La manosa y el manitol son eliminadores del radical hidroxilo. Por ello, se ha observado que diversos polisacáridos actúan como agentes protectores celulares.¹⁰

Antioxidantes

El organismo posee una serie de sistemas de naturaleza enzimática y no enzimática diseñados para protegerse de la acción de los radicales libres por él generados. Halliwell en 1995 definió los antioxidantes como: *"cualquier sustancia que, cuando está presente en bajas concentraciones, comparado con el sustrato oxidable, disminuye significativamente o inhibe la oxidación de este sustrato"*.¹¹

Pueden actuar de las siguientes formas:

- Previniendo la formación de ERO.
- Interceptando el ataque de ERO.
- Secuestrando los metabolitos reactivos y convirtiéndolos en moléculas menos reactivas.
- Amplificando la resistencia de las dianas biológicas sensibles al ataque de ERO.
- Facilitando la reparación del daño causado por ERO.
- Manteniendo un ambiente favorable para la actuación de otros antioxidantes.¹¹

Desde el punto de vista de la fisiología celular, se consideran como: antioxidantes primarios, secundarios y terciarios. Los primeros previenen la formación de nuevas especies de radicales libres. Estos antioxidantes actúan por conversión de los radicales libres existentes en moléculas menos dañinas, o impidiendo su formación desde otras moléculas.¹⁰ Dentro de este grupo se incluye a la superóxido dismutasa, la glutatión peroxidasa, la catalasa y las proteínas ligadoras de metales (ferritina y ceruloplasmina) que limitan la disponibilidad de hierro necesario para la formación del radical OH^\cdot .¹¹

Los segundos son protectores no enzimáticos o captadores de radicales libres que intervienen cuando hay superproducción de radicales libres y los sistemas enzimáticos están desbordados, previniendo así las reacciones en cadena. Se incluye el glutatión, la vitamina E, vitamina C, ácido úrico, bilirrubina y albúmina.¹¹ Por último, los antioxidantes terciarios reparan biomoléculas dañadas por los radicales libres. Entre ellos se encuentran los sistemas proteolíticos intracelulares, que actúan degradando

proteínas dañadas oxidativamente, evitando de este modo su acumulación. También podemos destacar las enzimas reparadoras de ADN, la metionina sulfóxido reductasa y la fosfolipasa A2 que corta los fosfolípidos oxidados de la membrana.¹²

Otra forma de clasificar a los antioxidantes, muy utilizada en la literatura, es desde el ángulo bioquímico. Así, podríamos clasificarlos en antioxidantes enzimáticos y antioxidantes no enzimáticos. Entre los primeros destacan: la superóxido dismutasa, la glutatión peroxidasa y la catalasa.¹² Entre los segundos se encuentran: el glutatión, la vitamina C, la vitamina E y algunos carotenoides. Por su importancia como marcador de estrés oxidativo celular, a continuación se describen algunas características del glutatión.

Glutatión

Es el tiol no proteico más abundante en las células de mamíferos. Fue descubierto por Hopkins en 1921 y está constituido por 3 aminoácidos: ácido glutámico, cisteína y glicina. Su estructura le confiere ciertas características que lo hacen poseedor de una funcionalidad amplia e importante en la célula. El glutatión se puede encontrar en 2 formas según su estado de óxido-reducción: como GSH o glutatión reducido, o como GSSG o glutatión oxidado que está compuesto por 2 moléculas de GSH unidas por un puente disulfuro entre las cisteínas.¹³

Entre sus funciones fisiológicas destacan:

- Papel en la síntesis del ADN. En este proceso se requiere la reducción de ribonucleótidos para formar desoxirribonucleótidos, reacción catalizada por la ribonucleótido reductasa. En esta reacción debe intervenir un donante de hidrógeno que puede ser la tiorredoxina, o la glutarredoxina dependiente de GSH.¹³
- Papel protector frente al estrés oxidativo. Dado que el GSH es uno de los antioxidantes principales de la célula, constituye una importante barrera de protección frente al estrés oxidativo. El GSH protege a la membrana celular contra el daño oxidativo ya que mantiene el estatus tiólico de la misma. El GSH puede excretarse también de las células y actuar como mecanismo de emergencia frente al daño que un exceso de GSSG puede causar, puesto que el GSSG reacciona con los grupos tioles de proteínas formando disulfuros mixtos.¹²

- Papel en la regulación de la síntesis de proteínas. Cuando el GSH se oxida los procesos de iniciación y elongación de la traducción se inhiben. Cuando el GSSG se reduce la elongación se reanuda y parece que es un aumento en la concentración de GSSG lo que hace que la síntesis proteica se inhiba.¹²
- Colabora en la detoxificación de xenobióticos.¹³
- Contribuye a la captación de aminoácidos en algunos tejidos.¹³
- Constituye un reservorio de cisteína.¹²
- Modula actividades enzimáticas.¹²
- Juega un papel en la homeostasis del calcio.¹³
- Participa en la regulación de la proliferación celular.¹³

Las vitaminas¹⁴ constituyen los precursores de la mayoría de los cofactores enzimáticos necesarios para que el curso de las reacciones que transcurren en el interior celular se efectúe de forma adecuada. Por ello, no es despreciable su aporte dentro de los sistemas antioxidantes exógenos con los que podemos contar. A continuación se hace referencia a este particular.

Vitamina C

Es hidrosoluble, elimina los RL y regenera la capacidad antioxidante de la vitamina E activando ciertas enzimas. Además, destruye eficazmente las nitrosaminas a través de procesos radicalarios y se le atribuye un efecto anticarcinógeno frente al humo del tabaco por concentrarse en los alvéolos pulmonares y de inhibición de la invasión tumoral. Mientras que en algunos estudios se ha encontrado una mortalidad coronaria cardiaca y global en relación inversa a la toma de vitamina C en otros en cambio no hay diferencias según su consumo. Un metaanálisis sobre los ensayos clínicos realizados en la prevención de enfermedades cardiovasculares no se encontró ningún efecto beneficioso.¹⁴

Vitamina E

Existen ocho tocoferoles con actividad de vitamina E siendo el alfa-tocoferol el más activo y ampliamente distribuido. La vitamina E aumenta la resistencia de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) a la oxidación y a la incorporación por macrófagos que las haría más aterogénicas que las LDL nativas. De esta manera la vitamina E podría ser un factor potencialmente terapéutico en la formación espontánea ateromatosa.¹¹

Diversos estudios han demostrado una correlación inversa entre niveles de vitamina E y eventos cardiovasculares negativos, otros en cambio no.¹⁴ Los estudios de cohortes que estudian la relación entre la ingestión de vitamina E y la enfermedad cardiovascular encuentran que el riesgo coronario disminuye al aumentar la ingesta de vitamina E, aunque unos encuentran el beneficio con la vitamina E ingerida con la dieta y otros precisan de los suplementos para alcanzar la eficacia.¹² En pacientes con insuficiencia cardiaca tanto la vitamina E como la coenzima Q10 han obtenido algunos resultados clínicos favorables y una disminución de los marcadores de estrés oxidativo en plasma.¹³

Vitamina A

Se encuentra en unos pocos alimentos de origen animal (hígado sobre todo y productos lácteos enriquecidos), en donde aparece en forma de diversos compuestos con actividad vitamínica A, como son el retinol (esterificado con ácidos grasos), el retinal y el ácido retinoico, el cual sólo puede llevar a cabo algunas reacciones características de la vitamina.¹³ Por otra parte en diversos vegetales (verduras y frutas sobre todo las amarillas) se encuentran varios carotenos que muestran actividad pro vitamínica A. Entre ellos destacan alfa caroteno, beta caroteno, gamma caroteno, siendo el beta caroteno el más importante por tener mayor actividad pro vitamínica y ser el más abundante en la naturaleza.¹⁴

Se sabe desde hace algún tiempo que las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa requieren elementos traza (Cu, Zn, Mn, Fe, Se, etc.) para su biosíntesis, y que la glutatión reductasa requiere Flavín Adenín Nucleótido (FAD⁺) como grupo prostético.¹⁴ Aunque estos metales y cofactores no se consideren antioxidantes "per se", se ha observado que tienen un importante papel en la defensa antioxidante celular. Los resultados obtenidos indican que los niveles adecuados de elementos traza son esenciales para la correcta función antioxidante celular y para proteger al organismo frente al aumento del estrés oxidativo.¹⁵

Una dieta con bajas cantidades de proteínas y suplementada con vitaminas A, C y E, amino y cetoácidos parece tener buenos resultados protectores contra la peroxidación de los lípidos de la membrana eritrocitaria y consiguientemente preservar la función renal en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (IRC). El aceite de pescado tiene

efectos beneficiosos similares al de la administración de suplementos de vitamina E en pacientes que reciben hemodiálisis.^{14, 15}

Recientemente se ha demostrado la eficacia de la N-acetilcisteína oral en prevenir el deterioro de la función renal por contrastes en pacientes con insuficiencia renal crónica. Los antioxidantes han sido utilizados con éxito en el control del dolor de origen inflamatorio como en la pancreatitis. También la melatonina ofrece unas interesantes posibilidades en un futuro como terapia antioxidante.¹⁵

Las grasas monoinsaturadas como el aceite de oliva, son más resistentes a la oxidación que las saturadas y las poliinsaturadas. También hay evidencias de que los compuestos fenólicos de la fracción no grasa del aceite de oliva virgen tienen efectos antioxidantes protegiendo de la autooxidación. El consumo de una dieta mediterránea rica en aceite de oliva, además de mejorar el índice aterogénico (colesterol total/colesterol HDL), aumenta la resistencia a la oxidación de las LDL en comparación con una dieta pobre en grasa. Esto le confiere un efecto protector en las enfermedades cardiovasculares.¹⁵

Los efectos positivos atribuidos al vino (especialmente al vino tinto) parecen radicar en los productos fenólicos (flavonoides) contenidos en él, que inhiben la susceptibilidad de las LDL a oxidarse y las funciones de las plaquetas. El etanol a dosis bajas tiene efectos antioxidantes. El vino tinto reduce el colesterol LDL.¹⁴ Existen estudios científicos que evidencian el incremento de la capacidad antioxidante en plasma aún en estados postprandiales, inmediatamente posterior a la ingesta de ciertas frutas y verduras. Ya que durante la digestión, la ingestión de antioxidantes tienen efecto inmediato sobre la disminución de marcadores de estrés oxidativo. El consumo de 1g de vitamina C y 800IU de vitamina E disminuye hasta un 50% la vasodilatación mediada por óxido nítrico y la peroxidación lipídica generada tras el consumo de alimentos ricos en grasas.¹⁵

Un estudio realizado en 2011 en Italia, demostró que una dieta rica en frutas y verduras (>3 porciones diarias), aceite de oliva como fuente de grasa, y baja en carnes rojas y productos lácteos, aumenta significativamente los niveles de capacidad antioxidante en plasma. Incluso en individuos con obesidad de distribución central, en quienes se ha demostrado que existe un estrés oxidativo mayor, el consumo de más de 3 porciones diarias de frutas y verduras, se ve reflejado en una capacidad antioxidante

en plasma significativamente superior comparada con un consumo menor a 3 porciones diarias.^{13, 15}

Conclusiones

El estrés oxidativo es una condición metabólica que puede contrarrestarse con un estilo de vida adecuado, y por ende evitar el progreso hacia la enfermedad e incluso controlar el ritmo del envejecimiento, por lo que hoy en día se necesita de más investigaciones que traten esta asociación que bien aprovechada puede reportar mejoras en la calidad vida de la población.

Bibliografía

1. Abdel-Salam, O.M.E.; Youness, E.R. and Hafez, H.F. (2011). The antioxidant status of the plasma in patients with breast cancer undergoing chemotherapy. *OJMIP*. 1(3): 29-35.
2. Characterization of blood oxidative stress in type 2 diabetes mellitus patients: increase in lipid peroxidation and SOD activity. *Oxid. Med. Cell Longev*. 2012: Article ID 819310. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/819310>.
3. Brinkmann C, Blossfeld J, Pesch M, Krone B, Wiesiollek K, Capin D, et al. Lipid-peroxidation and peroxiredoxin-overoxidation in the erythrocytes of non- insulin-dependent type 2 diabetic men during acute exercise. *Eur J Appl Physiol*. 2011:11.
4. Zuluaga VA. Una mirada al estrés oxidativo en la célula. *Revista Médica de Risaralda*. 2012; 18(2):11.
5. Mathew BB, Tiwari A, Jatawa SK. Free radicals and antioxidants: a review. *Journal of Pharmacy Research*. 2011; 4(12).
6. Figueira TR, Barros MH, Camargo AA, Castilho RF, Ferreira JCB, Kowaltowski AJ, et al. Mitochondria as a source of reactive oxygen and nitrogen species: from molecular mechanisms to human health. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2013; 18(16):47.
7. Rao PS, Kalva S, Yerramilli A, Mamidi S. Free radicals and tissue damage: role of antioxidants. *Open Access*. 2011; 1(4):6.
8. Vierck HB, Darvin ME, Lademann J, Reißhauer A, Baack A, Sterry W, et al. The influence of endurance exercise on the antioxidative status of human skin. *Eur J Appl Physiol*. 2011.

9. Yang, M., Chung, S., Chung, C., Kim, D., Song, W., Koo, S. et al. (2011). Estimation of total antioxidant capacity from diet and supplements in US adults. *British Journal of Nutrition*, 106, 254-263.
10. Molendi-Coste O., Legry V., Leclercq I.A. 2011. Why and How Meet n-3 PUFA Dietary Recommendations? *Gastroenterology Research and Practice* 2011, 364040.
11. Montanaro M.A., Rimoldi O.J., Igal R.A. 2003. Hepatic delta9, delta6, and delta5 desaturations in non-insulin-dependent diabetes mellitus eSS rats. *Lipids* 38,827-832.
12. Montanaro, Bernasconi, Gonzalez. 2005. Effects of fenofibrate and insulin on the biosynthesis of unsaturated fatty acids in streptozotocin diabetic rats. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 73, 369-78.
13. Musso G., Gambino R., Cassader M. 2009. Recent insights into hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Progress in Lipid Research* 48, 1-26.
14. Baboota, R. et al. (2013). Functional food ingredients for the management of obesity and associated comorbidities – A review. *Journal of Functional Foods*. Volume 5, Issue 3, July 2013, 997–1012.
15. Shankar, S. et al. (2013). Epigenetic modifications by dietary phytochemicals: Implications for personalized nutrition. *Pharmacology & Therapeutics* 138, 1–17.

Anexos

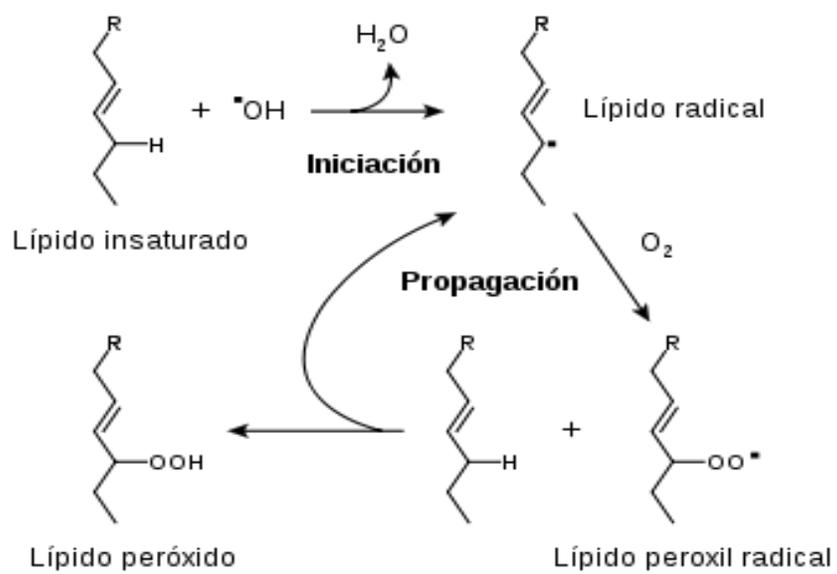


Figura 1. Peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados.