

Obesidad y estrés oxidante: papel de la suplementación con antioxidantes de la dieta

María Pilar Valdecantos,* Patricia Pérez-Matute,* José Alfredo Martínez*

* Departamento de Ciencias de la Alimentación, Fisiología y Toxicología. Universidad de Navarra.

**Obesity and oxidative stress:
role of antioxidant supplementation**

ABSTRACT

The prevalence of obesity has significantly increased during the last decades reaching epidemic proportions in many countries. Obesity has been described as a state of chronic oxidative stress. Furthermore, oxidative stress has been defined as the link between obesity and its major associated disorders such as insulin resistance, hypertension, etc. Because of this, recent studies have suggested the potential therapeutic role of dietary antioxidant supplementation in the reduction of body weight or its beneficial effect on several obesity related disorders. This review updates the data described during the last years (2002-2008) regarding the relationship between obesity and oxidative stress as well as the role of dietary antioxidant supplementation in the reduction of oxidative stress, obesity and its principal associated comorbidities. Despite the available data, here summarized, further studies are needed in order to deeply understand the molecular mechanisms involved in the beneficial effects of dietary antioxidants on obesity and associated disorders.

Key words. Obesity. Oxidative stress. Antioxidants. Antioxidant vitamin. Supplementation.

INTRODUCCIÓN

La obesidad constituye la enfermedad metabólica que supone un mayor costo socio sanitario en muchos países. De hecho, su prevalencia ha ido en aumento llegando a adquirir proporciones epidémicas afectando a todos los segmentos de edad en todos los países. Numerosas investigaciones han demostrado un incremento en la morbilidad y la mortalidad asociada a situaciones de obesidad.¹ Así, el riesgo de padecer diabetes, dislipidemias, resistencia insulínica y

RESUMEN

La prevalencia de obesidad ha ido en aumento en los últimos años, adquiriendo proporciones epidémicas en muchas regiones del mundo. La obesidad se ha definido, en determinados contextos, como un estado de estrés oxidante crónico, el cual se ha propuesto como un posible nexo de unión entre la obesidad y sus principales comorbilidades asociadas. En este sentido, estudios recientes han sugerido el posible papel terapéutico de la suplementación con diferentes antioxidantes dietéticos en el tratamiento de la obesidad y sus complicaciones, actuando directamente sobre la ganancia de peso corporal o mejorando algunas de las manifestaciones clínicas asociadas como la hipertensión arterial, la resistencia a la insulina, etc. La presente es una revisión de los datos aportados en los últimos años (2002-2008) sobre la relación entre obesidad y estrés oxidante, así como del papel de diversos antioxidantes dietéticos en la prevención y tratamiento del estrés oxidante, la obesidad y comorbilidades acompañantes. A pesar de todos estos datos, son necesarios más estudios para conocer en profundidad los mecanismos moleculares que subyacen a las acciones de los antioxidantes sobre la obesidad y manifestaciones clínicas asociadas.

Palabras clave. Obesidad. Estrés oxidante. Antioxidantes. Vitaminas antioxidantes. Suplementación.

apnea del sueño es tres veces superior en pacientes con obesidad y el riesgo relativo de enfermedad coronaria es dos veces superior.²

Recientemente algunos estudios han sugerido que la obesidad se acompaña de un estado de estrés oxidante crónico,³ el cual se ha propuesto como el nexo de unión entre la obesidad y algunas comorbilidades asociadas tales como la resistencia insulínica y las patologías cardiovasculares.⁴ Esta revisión actualiza los datos de los últimos años (2002-2008) acerca de la relación entre obesidad y estrés oxidante, así

como el papel de la terapia con antioxidantes dietéticos para reducir el estrés oxidante, la obesidad y sus principales comorbilidades acompañantes.

ESTRÉS OXIDANTE Y DEFENSAS ANTIOXIDANTES

El estrés oxidante está causado por un desequilibrio entre la producción de radicales libres y las defensas antioxidantes del organismo responsables de la detoxificación de dichos radicales.⁵ Las especies reactivas de oxígeno (ROS), entre las que se encuentran los radicales libres, son una serie de moléculas de alta reactividad, siendo las principales el superóxido ($O_2^{\cdot-}$), el hidróperóxido (H_2O_2), el radical hidroxilo (OH^{\cdot}), el óxido nítrico (NO) y el peroxinitrilo (ONOO⁻).⁶ La producción de estas especies reactivas en el organismo es necesaria para un correcto mantenimiento de las funciones celulares y normalmente se encuentra en equilibrio con los sistemas antioxidantes celulares. Determinadas patologías producen una ruptura de este equilibrio,^{7,8} produciéndose un exceso en la producción de radicales libres que, por su elevada reactividad, pueden producir daños celulares a diferentes niveles (DNA, proteínas, lípidos, etc.).⁹ En todo caso, los tejidos disponen de una serie de sistemas de defensa para protegerse de una excesiva producción de los radicales libres; dichas defensas engloban tanto sistemas

enzimáticos como no enzimáticos. En relación a los primeros están formados por complejos enzimáticos,^{10,11} que a través de diferentes reacciones transforman las especies reactivas más dañinas en formas menos perjudiciales, como se resume en la figura 1.

Como sustancias antioxidantes de naturaleza no enzimática se pueden considerar dos grupos principales. El primero de ellos las sustancias de naturaleza endógena están constituidas principalmente por los compuestos con grupos tioles en su composición entre los que destaca el glutatión reducido (GSH), que al mantener el equilibrio con su forma oxidada (GSSG) mantiene el balance redox celular.¹² En cuanto a las sustancias antioxidantes exógenas se pueden dividir en tres grandes grupos: las vitaminas antioxidantes (vitamina E, vitamina C y vitamina A o β -caroteno), los minerales con capacidad antioxidante (selenio, zinc, cobre y manganeso) y por último diferentes fitoquímicos (el ácido lipoico, el resveratrol, catequinas y otros compuestos fenólicos).¹³

ETIOLOGÍA DEL ESTRÉS OXIDANTE ASOCIADO A OBESIDAD

El estrés oxidante no se genera por un único mecanismo, sino por la confluencia de varios factores. Aunque no se conoce con exactitud la naturaleza de la interacción de los mismos, los datos aportados

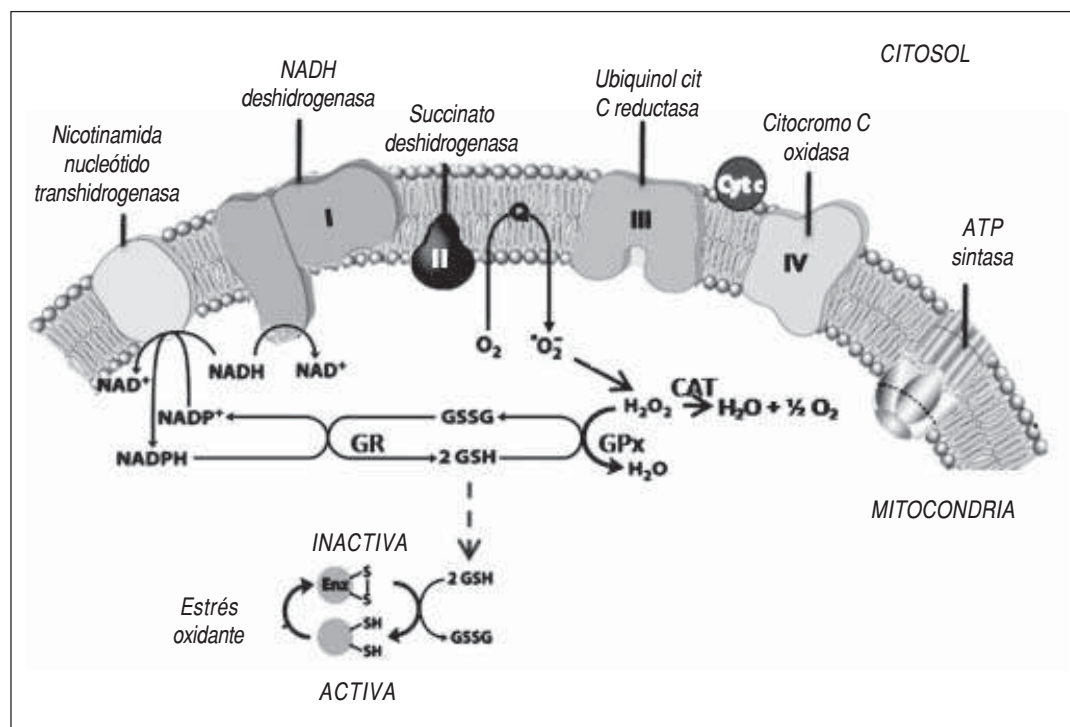


Figura 1. Esquema de la formación de radicales libres y de las principales defensas antioxidantes mitocondriales. CAT: Catalasa. GPx: Glutatión peroxidasa. GSH: Glutatión reducido. GSSG: Glutatión oxidado. GR: Glutatión reductasa. H_2O_2 : Hidróperóxido. MnSOD: Manganeso superóxido dismutasa. $O_2^{\cdot-}$: superóxido. (Adaptada de Lehninger. Principios de Bioquímica⁸⁷).

por diferentes autores pueden resumirse como una disminución de agentes antioxidantes que tiene lugar paralelamente a un aumento de elementos prooxidantes.

Diversas investigaciones han descrito una correlación positiva entre la baja ingesta de antioxidantes naturales y la obesidad. Así, en el estudio ATTICA llevado a cabo en 3,000 sujetos sanos de la provincia de Attica (Grecia) se observó una correlación negativa entre la adherencia a la dieta mediterránea (que por su composición contiene un elevado nivel de antioxidantes dietéticos) y el riesgo de padecer obesidad.¹⁴ Datos similares se observaron en otros estudios poblacionales en diferentes partes del mundo como la cohorte dinámica "Seguimiento Universidad de Navarra" (SUN) llevada a cabo en España en una población de 6,300 sujetos donde se observó una correlación negativa entre la adherencia a la dieta mediterránea y la ganancia de peso¹⁵ y la incidencia de síndrome metabólico.¹⁶

Por otro lado, se ha relacionado la obesidad y el sobrepeso con bajos niveles plasmáticos de antioxidantes. De esta manera, en una investigación llevada a cabo por De Souza, *et al.* se observó una diferencia significativa en los niveles séricos de carotenoides en la población obesa respecto a sus controles.¹⁷ Este dato está respaldado por recientes estudios como el desarrollado por Suzuki, *et al.* en una población de 500 sujetos de peso normal y obesos de ambos sexos.¹⁸ Respecto a los niveles plasmáticos de otras vitaminas antioxidantes como la vitamina C, un artículo publicado recientemente describió una correlación negativa entre los niveles séricos de esta vitamina y el índice de masa corporal (IMC).¹⁹ En cuanto a la relación entre los niveles de vitamina E y la obesidad, Molnar, *et al.* confirmaron que existía una correlación negativa de ambas variables en una población infantil.³ Otros estudios han reflejado datos similares en relación con los niveles plasmáticos de zinc en una población de adultos obesos y no obesos de Turquía.²⁰ En relación a los niveles séricos de selenio, el estudio SU.VI.MAX llevado a cabo en una muestra de 13,017 adultos en Francia sólo estableció una correlación negativa con el IMC en mujeres.²¹ En cuanto a los niveles séricos de cobre en pacientes obesos, Lima, *et al.* observaron un aumento de la concentración plasmática de cobre en el grupo de obesos, si bien las concentraciones intracelulares no estaban afectadas.²²

De igual manera se ha relacionado la obesidad con una modificación en la actividad de las principales enzimas antioxidantes. Así, algunas investigaciones han propuesto que en el inicio del desarrollo de

la obesidad en la población infantil tiene lugar un aumento de la actividad de la superóxido dismutasa (SOD) para intentar combatir el aumento en la formación de radicales libres producida por algunas de las complicaciones asociadas.²³ No obstante lo anterior, otros datos publicados recientemente han comprobado que una vez establecida la obesidad se produce una disminución tanto de la actividad como de la expresión de ambas isoformas de la SOD. Así, en el trabajo desarrollado por Olusi, *et al.* en una muestra de 300 sujetos con peso normal y diferentes grados de obesidad ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$) se observó una disminución en la actividad de la CuZnSOD en eritrocitos. En el mismo estudio analizaron la actividad de la glutatión peroxidasa (GPx) eritrocitaria observando la misma tendencia. Asimismo se estableció una correlación negativa entre el IMC y la actividad de la CuZnSOD ($r = -0.566$) y la GPx ($r = -0.436$).²⁴ Respecto a la actividad de la GPx un estudio llevado a cabo en mujeres obesas y de peso normal determinó una diferencia significativa en la actividad de esta enzima, que se revertía parcialmente tras la pérdida de peso. En relación a la actividad de la catalasa (CAT), Lazarevic, *et al.* demostraron una disminución en la actividad de la CAT en una población de varones obesos y que padecían diabetes tipo 2.²⁶ Finalmente, Furukawa, *et al.* estudiaron la actividad de SOD, GPx y CAT en modelos animales de obesidad (ratón KKAY), ratificando la disminución tanto en la actividad como en la expresión de estas enzimas en el tejido adiposo blanco en el grupo de animales obesos.²⁷

Otro de los marcadores utilizados para determinar la capacidad antioxidante del plasma es el poder antioxidante reductor del hierro (FRAP) y la capacidad antioxidante total del plasma (TAS).⁵ Así, Lopes, *et al.* observaron una disminución de 22% en el FRAP en un grupo de pacientes adultos con obesidad e hipertensión.²⁸ Estos hallazgos se han corroborado en otros estudios con modelos animales de obesidad inducida por la dieta en los que se describió una disminución de 9% en el TAS acompañada de una disminución generalizada en el resto de las defensas antioxidantes del organismo.²⁹ Recientemente se ha utilizado como marcador de estrés oxidante en obesidad los elevados niveles séricos de dimetilarginina asimétrica (ADMA), inhibidor endógeno de la óxido nítrico sintasa y que diversos estudios han establecido como factor de riesgo de hipertensión arterial³⁰ y obesidad.³¹

Por otra parte, diferentes investigaciones llevadas a cabo en modelos animales y en humanos han demostrado un aumento en la producción de diferentes

especies de radicales libres, principalmente de ROS que estaba asociado a situaciones de obesidad.²⁷

Así, en una investigación desarrollada en modelos animales obesos y controles se analizó la producción de ROS intramitocondrial y la actividad de las diferentes enzimas implicadas en el proceso de formación/detoxicación de ROS, tanto a nivel mitocondrial como citosólico y se encontró un aumento en la producción de H₂O₂ de 200% en los animales obesos frente a los delgados y una disminución en la producción de O₂^{•-}. En relación a las actividades enzimáticas, describieron una disminución en la GPx mitocondrial (35%) y citosólica (43%). No obstante, la actividad de la MnSOD y la CAT estaban aumentadas en 170% y 153%, respectivamente.³² Reciente-

mente otros autores corroboraron estos datos en modelos animales de obesidad y diabetes, demostrando un incremento en la producción de ROS totales, H₂O₂ y en la peroxidación lipídica.³³ Asimismo, en el estudio de Furukawa, *et al.*, previamente mencionado, se advirtió un aumento en la producción de H₂O₂ en tejido adiposo blanco y plasma, pero no en tejido hepático o muscular.²⁷

Existen otros posibles mecanismos que contribuyan al aumento del estrés oxidante asociado a obesidad como puede ser el aumento de la actividad de la cadena respiratoria y el consumo de oxígeno asociado al ejercicio físico,³⁴ aumento de peso corporal,³⁵ hiperglucemia³⁶ o el estado de inflamación crónica asociada a obesidad,³⁷ entre otros. Todos ellos en su conjunto llevan a un aumento del estrés oxidante asociado a obesidad ampliamente descrito en la bibliografía (Figura 2).

ESTRÉS OXIDANTE ASOCIADO A OBESIDAD EN HUMANOS

El estrés oxidante *in vivo* se puede medir indirectamente mediante el uso de diferentes biomarcadores que son productos de la reacción de los radicales libres con las principales macromoléculas (Figura 3).³⁸

Utilizando algunos de estos marcadores, numerosos estudios han asociado un aumento del estrés oxidante en la obesidad y el sobrepeso en humanos (Cuadro 1). En el estudio de la cohorte de Framingham, en el que se analizan diferentes factores de riesgo cardiovascular, los autores determinaron la existencia de una correlación positiva entre el IMC y los niveles urinarios de 8-isoprostaglandina F2 alfa (8-iso-PGF_{2α}); dicha asociación fue corregida por

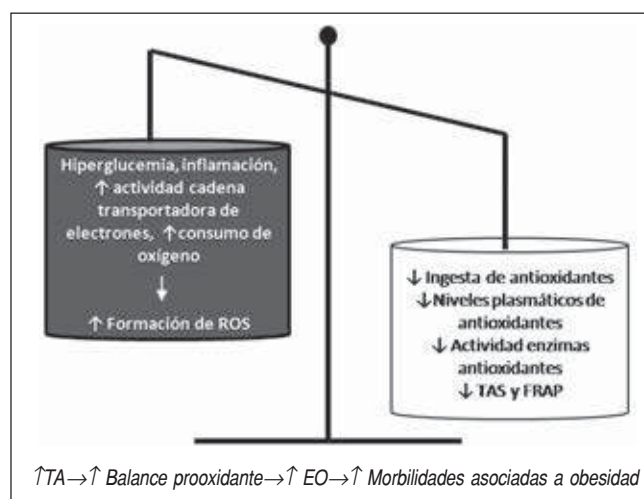


Figura 2. Posibles mecanismos del origen del estrés oxidante asociado a obesidad. EO: Estrés oxidante. FRAP: Poder antioxidante del hierro. ROS: Especies reactivas de oxígeno. TA: Tejido adiposo. TAS: Capacidad antioxidante total del plasma.

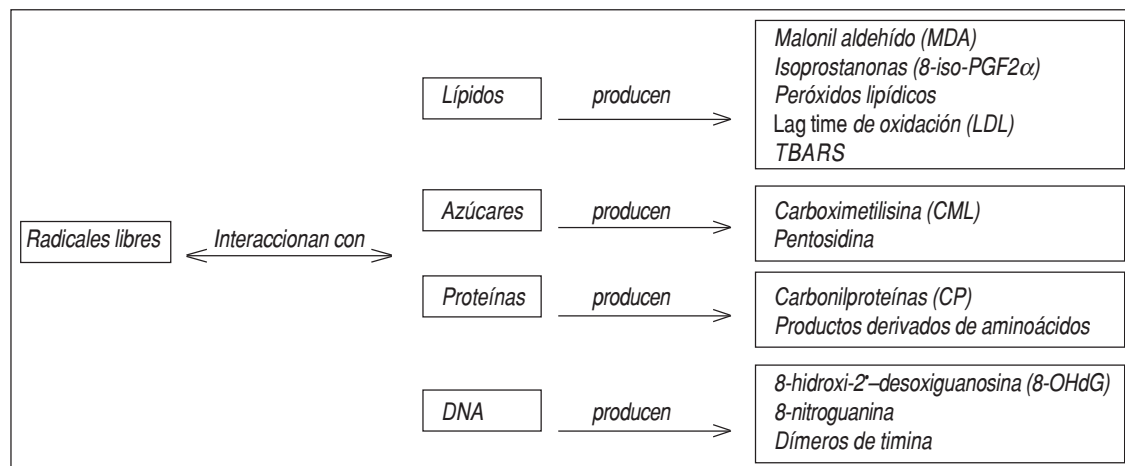


Figura 3. Principales marcadores indirectos de estrés oxidante *in vivo*.

Cuadro 1. Evidencia de la asociación entre estrés oxidante y obesidad en humanos adultos.

Investigación (año)	Población/Grupos	Marcadores	Observaciones
Keaney, <i>et al.</i> (2003) ³⁹	Ambos sexos	8-iso-PGF _{2α}	↑ de los niveles de 8-iso-PGF _{2α} proporcional al ↑ del IMC
Myara, <i>et al.</i> (2003) ⁴¹	Ambos sexos Peso normal y obesidad	MDA Lag time LDL	↓ del lag time LDL y ↑ de los niveles de MDA en el grupo de obesos frente al control
Urakawa, <i>et al.</i> (2003) ⁸⁸	Varones Peso normal y sobrepeso	8-iso-PGF _{2α}	↑ de los niveles de 8-iso-PGF _{2α} en el grupo de obesos Correlación positiva de los niveles de 8-iso-PGF _{2α} con la grasa visceral
Furukawa, <i>et al.</i> (2004) ²⁷	Ambos sexos Peso normal y sobrepeso	8-iso-PGF _{2α} TBARS	Correlación positiva de los niveles de TBARS y 8-iso-PGF _{2α} con el IMC y la circunferencia de la cintura
Couillard, <i>et al.</i> (2005) ⁸⁹	Varones Peso normal y obesos	8-iso-PGF _{2α} LDL oxidadas	↑ de 8-iso-PGF _{2α} en el grupo de obesos frente al grupo de peso normal
Suematsu, <i>et al.</i> (2005) ⁹⁰	Ambos sexos Peso normal y obesos	8-iso-PGF _{2α}	↑ de los niveles de 8-iso-PGF _{2α} en el grupo de obesos. Correlación positiva con el IMC y grasa corporal
Ferretti, <i>et al.</i> (2005) ⁹¹	Mujeres Peso normal y obesas	PEROX	↑ PEROX en el grupos de obesas frente a peso normal
Bougoulia, <i>et al.</i> (2006) ²⁵	Mujeres Peso normal y obesas	Isoprostanonas	↑ de los niveles de isoprostanonas en el grupo de mujeres obesas que mejoran tras la pérdida de peso
Weinbrenner, <i>et al.</i> (2006) ⁴²	Ambos sexos Peso normal y obesos	LDL oxidadas	Correlación positiva entre el contenido en LDL oxidadas y la circunferencia de la cintura
Fujita, <i>et al.</i> (2006) ⁴⁰	Ambos sexos Peso normal y obesos Con y sin SM	8-iso-PGF _{2α}	Correlación positiva entre los niveles de 8-iso-PGF _{2α} y la presencia de SM. Y con la adiposidad visceral en todos los grupos
Van Guilder, <i>et al.</i> (2006) ⁹²	Varones Peso normal y obesos Con y sin SM	LDL oxidadas	Diferencias significativas entre el grupo obeso con síndrome metabólico y los otros grupos control y obeso sin síndrome metabólico
Rector, <i>et al.</i> (2007) ⁹³	Varones obesos Síndrome metabólico (SM) Sedentarismo	LDL oxidadas Hidroperóxidos lipídicos (PEROX)	↓ LDL oxidadas e hidroperóxidos tras tratamiento para pérdida de peso y ejercicio aeróbico
Uzun, <i>et al.</i> (2007) ⁹⁴	Varones obesos sometidos a cirugía bariátrica (banda gástrica ajustable)	CP	Correlación positiva entre los niveles de CP y el IMC. ↓ CP después de seis meses de intervención
Stefanoviæ, <i>et al.</i> (2008) ⁹⁵	Ambos sexos Peso normal y obesos Diabéticos tipo II	TBARS O ₂ [*]	Correlación positiva niveles TBARS y O ₂ [*] con el IMC

CP: Carbonil proteínas. IMC: Índice de masa corporal. 8-iso-PGF_{2α}: 8-isoprostaglandina F2 alfa. MDA: Malonil aldehído. PEROX: Hidroperóxidos lipídicos. TBARS: Sustancias reactivas con el ácido tiobarbitúrico. O₂^{*}: Superóxido.

edad, sexo y la circunferencia de la cintura para evitar factores de confusión.³⁹ Por otro lado, se ha descrito la relación del estrés oxidante, no sólo con la obesidad, sino también con la distribución de la grasa corporal y la presencia de síndrome metabólico. Así, en una población de 105 sujetos de ambos sexos se estableció una correlación positiva entre los niveles urinarios de 8-iso-PGF_{2α} y la masa grasa visceral ($r = 0.728$). Esta misma correlación se corroboró analizando otros marcadores de estrés oxidante y del síndrome metabólico.⁴⁰

Otro de los marcadores de estrés oxidante asociados a la peroxidación lipídica son los niveles de oxi-

dación de las proteínas de baja densidad (LDL) y el tiempo de oxidación de la LDL (*lag time*). En este contexto, Myara, *et al.* en un trabajo llevado a cabo en adultos sanos con peso normal y diferentes grados de obesidad establecieron una disminución del *lag time* proporcional al grado de obesidad (55 ± 21 en el grupo control vs. 41 ± 10 min en el grupo con $IMC \geq 50 \text{ kg/m}^2$). Asimismo, se describió una correlación positiva de la oxidación de las LDL con la adiposidad.⁴¹ Estudios más recientes han reforzado estas asociaciones, como el llevado a cabo en una muestra de 3,179 sujetos sanos de peso normal y obesos en el que se observó un aumento de los nive-

les de oxidación de las LDL asociado a un aumento de la circunferencia de la cintura y, por tanto, con una distribución de la grasa de localización abdominal.⁴²

ESTRÉS OXIDANTE Y COMORBILIDADES ASOCIADAS A LA OBESIDAD

Numerosos datos publicados en los últimos años parecen indicar el papel central del estrés oxidante en el desarrollo de las comorbilidades asociadas a la obesidad. Aunque no se conocen con exactitud los mecanismos, se ha sugerido que el aumento del tejido adiposo blanco (TAB) conlleva una infiltración de macrófagos, que son responsables de un aumento de la expresión de la NAD(P)H oxidasa y ésta, a su vez, es la responsable de un aumento selectivo de la producción de ROS en el TAB (Figura 4). De esta manera, se genera un aumento del estrés oxidante en el TAB que desencadena una alteración en la secreción de adipocinas, la cual es causa del síndrome metabólico (SM), hipertensión arterial (HTA) y aterosclerosis.

Así, en el estudio llevado a cabo por Furukawa, *et al.* se halló un aumento selectivo en la expresión de algunas subunidades de la NAD(P)H oxidasa en el tejido adiposo blanco en animales obesos y también se observó un aumento selectivo en la producción de H₂O₂ en este tejido y en los niveles plasmáticos, estableciendo de esta forma que el tejido adiposo es la principal fuente de ROS en situación de obesidad. Asimismo, se analizaron diferentes indicadores de SM, como los niveles séricos de glucosa e insulina, observando un aumento de dichos niveles en los animales con exceso de peso que era revertido tras el tratamiento con un inhibidor de la

NAD(P)H oxidasa (apocinina).²⁷ En una publicación reciente, Fortuño, *et al.* apuntaban datos similares en pacientes obesos con SM en los que observaron tanto un aumento en la producción de O₂^{•-} dependiente de NAD(P)H oxidasa como un aumento en la expresión en algunas subunidades de esta enzima. Asimismo, estas investigaciones establecieron una correlación positiva entre las concentraciones plasmáticas de insulina y la producción de O₂^{•-}.⁴³ Por otro lado, parece que el aumento de la expresión de NAD(P)H en el tejido adiposo puede estar relacionado con la infiltración de macrófagos observado en dicho tejido, principalmente en el de tipo visceral.^{44,45}

En el estudio previamente citado de Furukawa, *et al.*²⁷ se observó que un aumento de ROS en el TAB producía una alteración en la secreción de adipocinas, concretamente un aumento en la secreción del factor de necrosis tumoral (TNF- α) y del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y una disminución en los niveles de adiponectina. En trabajos posteriores se confirmó esta correlación negativa entre el estrés oxidante, medido a través de los niveles urinarios de 8-iso-PGF_{2 α} y bajos niveles de adiponectina en animales obesos.⁴⁰ Otras investigaciones llevadas a cabo en humanos han aportado datos comparables, como la desarrollada por Katsuki, *et al.* en 2006 en una población japonesa.⁴⁶

Por otro lado, múltiples publicaciones han establecido que la alteración en la secreción de adipocinas es uno de los principales mecanismos subyacentes al desarrollo de la mayoría de las comorbilidades asociadas a obesidad. Así, en un estudio llevado a cabo en una muestra de 661 adultos con y sin síndrome metabólico se establecieron correlaciones entre la hipoadiponectinemia y la mayoría de las variables que definen el SM (hipercolesterinemia, hiperinsuline-

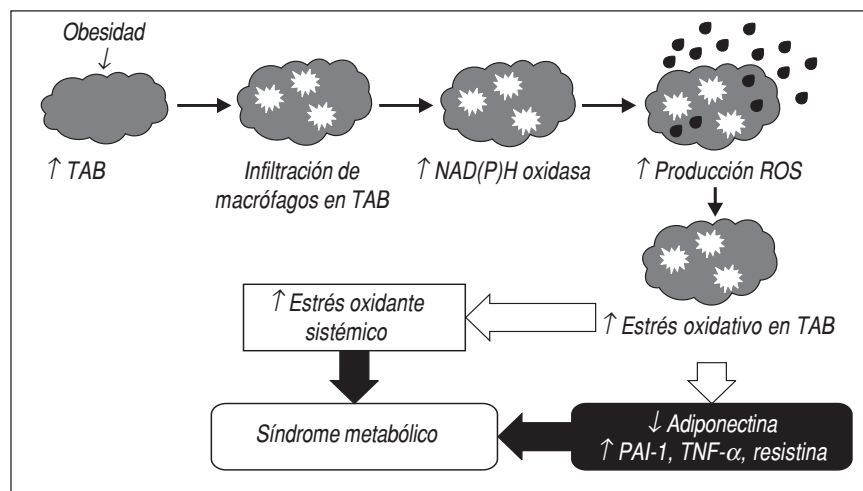


Figura 4. Modelo esquemático del desarrollo del síndrome metabólico. PAI-1: Inhibidor del activador de plasminógeno tipo I. TAB: Tejido adiposo blanco. TNF- α : Factor de necrosis tumoral. ROS: Especies reactivas de oxígeno (figura adaptada de Furukawa, *et al.* 2004²⁷).

mia, hiperglucemia, aumento grasa visceral, HTA, etc.) en ambos sexos.⁴⁷ De igual manera, en estudios llevados a cabo en modelos animales con aterogénesis se observó que niveles elevados de adiponectina revertían las lesiones previas y frenaba el desarrollo de aterogénesis.⁴⁸ Estos resultados fueron confirmados, también en modelos animales, por el grupo de Matsuda, *et al.*⁴⁹ De igual manera, un estudio muy reciente de Li, *et al.* comprobó la existencia de una correlación negativa entre los niveles de adiponectina y la presión arterial sistólica dependiente de obesidad, después de corregir los datos para los principales factores de confusión (edad, sexo, IMC e insulino resistencia aplicando el índice de HOMA).⁵⁰ Además, en un estudio prospectivo llevado a cabo por Chow, *et al.* en 2007, los autores determinaron que los bajos niveles de adiponectina podían ser considerados como predictores del desarrollo de hipertensión arterial.⁵¹ De hecho, la asociación entre niveles bajos de adiponectina y el desarrollo de diabetes tipo 2 ha sido ampliamente estudiada en los últimos años tanto en modelos animales⁵² como en humanos.⁵³

PAPEL DE LA DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL EN LA OBESIDAD Y SUS CO-MORBILIDADES ASOCIADAS

La mitocondria es la principal fuente de estrés oxidante del organismo, ya que se estima que es responsable de la producción de 80% de ROS del organismo y es prácticamente la única productora de $O_2^{\bullet -}$, la especie reactiva más dañina para el resto de las estructuras celulares.⁵⁴ Por otro lado, investigaciones recientes han establecido una relación entre la obesidad y algunas de sus principales co-morbilidades asociadas con una disfunción mitocondrial. Así, Rafaella, *et al.* describieron en modelos animales de obesidad e insulino resistencia inducida, alteraciones en mitocondrias hepáticas.⁵⁵ Por otro lado, en ratones con obesidad inducida por la dieta se ha observado una disminución en la expresión del gen de la frataxina mitocondrial, cuya ausencia se encuentra relacionada con la enfermedad de Friedreich, una de las patologías mitocondriales de mayor importancia.⁵⁶

Por otro lado, estudios *in vitro* con la línea celular (3T3-L1), han establecido una relación directa entre la disfunción mitocondrial y la disminución en la síntesis de adiponectina,⁵⁷ lo cual se considera que es uno de los mecanismos subyacentes al desarrollo de obesidad ligado al estrés oxidante. Además, en los últimos años se ha propuesto el papel de la

sirtuina 3 (SIRT3), principalmente mitocondrial, como reguladora de la homeostasis energética.⁵⁸ Así, estudios de restricción calórica llevados a cabo en modelos animales se observó una disminución en la producción de ROS, un aumento en la biogénesis mitocondrial así como una mejora en la función mitocondrial.⁵⁹ Estos datos han dado lugar recientemente a la hipótesis de que la disfunción mitocondrial puede hallarse en el inicio de las principales patologías metabólicas.⁵⁵

ANTIOXIDANTES COMO ELEMENTO TERAPÉUTICO EN OBESIDAD

El uso de antioxidantes en el campo clínico para el tratamiento y la prevención de múltiples patologías que están relacionadas en su origen o desarrollo con un aumento del estrés oxidante ha cobrado especial relevancia en los últimos años y es objeto de controversia.^{60,61} De hecho, la suplementación de la dieta con vitaminas antioxidantes en enfermedades neurodegenerativas está ampliamente respaldada por estudios científicos.^{62,63}

Por el contrario, en algunos estudios bien diseñados llevados a cabo en grandes poblaciones no se ha observado una disminución del riesgo con la administración de diferentes vitaminas antioxidantes en la incidencia de algunas patologías como el cáncer de próstata,⁶⁴ otros tipos de cáncer⁶⁵ o la enfermedad cardiovascular no asociada a sobrepeso u obesidad.⁶⁶

En los últimos años también se están llevando a cabo diferentes investigaciones sobre el posible papel de la suplementación con diferentes antioxidantes dietéticos o mezclas de los mismos en la mejoría y prevención de la obesidad (Cuadro 2), aunque muchos de estos estudios se han desarrollado en diferentes modelos animales y, por tanto, es importante señalar que los resultados obtenidos en tales ensayos no son siempre extrapolables a cohortes humanas.

Vitamina C

La vitamina C es uno de los antioxidantes con mayor poder antioxidante y más investigado.⁶⁷ En el organismo actúa como antioxidante y como co-factor de sistemas enzimáticos,⁶⁸ de manera que se ha demostrado su papel terapéutico en múltiples patologías.¹³ A pesar de esto, en la terapia de la obesidad los estudios recientes llevados a cabo son pocos y la mayoría están desarrollados en modelos animales, mientras que los ensayos en humanos se han desarrollado en combinación con otras vitaminas antioxidantes como la vitamina E.⁶⁹

Cuadro 2. Estudios de suplementación con antioxidantes en el tratamiento de obesidad (2002-2008).

Estudio (año)	Intervención	Muestra	Resultados
Vitamina C			
Campión, <i>et al.</i> (2006) ⁷⁰	HFD + vitamina C (750 mg/kg) Duración: ocho semanas	Rata Wistar macho	↓ peso corporal ↓ tejido adiposo
García-Díaz, <i>et al.</i> (2007) ⁷¹	HFD + vitamina C (750 mg/kg) Duración: ocho semanas	Rata Wistar macho	↓ expresión génica de apelina en TASC ↓ niveles séricos de apelina, MDA
Menéndez-Carreño, <i>et al.</i> (2008) ⁷²	HFD + vitamina C (100 mg/kg) Duración: ocho semanas	Rata Wistar macho	↓ colesterol oxidado = peso corporal
Vitamina E			
Vincent, <i>et al.</i> (2006) ⁶⁹	Suplementación AOX (800 UI Vit E + 500 mg Vit C + 10 mg β-caroteno) Duración: ocho semanas	Humanos Ambos sexos Obesos	= peso corporal y masa grasa ↓ citoquinas inflamatorias, PEROX inducidos por el ejercicio
Sutherland, <i>et al.</i> (2007) ⁷³	800 UI Vit E Duración: tres meses	Humanos Ambos sexos Obesos	↑ niveles plasmáticos de Vit E (76%) ↓ 8-iso-PGF _{2α} (11%) = niveles séricos adiponectina
Ble-Castillo, <i>et al.</i> (2007) ⁶⁰	800 UI Vit E Duración: tres meses	Mujeres obesas	↑ niveles plasmáticos α-tocoferol, TAS ↑ actividad CuZn SOD ↓ PEROX, MDA, actividad GPx = peso corporal
Hasty, <i>et al.</i> (2007) ⁹⁶	HFD + 2000 UI Vit E Duración: tres meses	Ratones LDLR ^{-/-}	= peso corporal = niveles de isoprostanonas
Bairras, <i>et al.</i> (2005) ⁷⁷	HFD + suplemento Vit A Duración: ocho semanas	Rata Wistar macho	↑ expresión PPAR-γ en TASC ↑ expresión RXR-α en TASC
Jeyakumar, <i>et al.</i> (2006) ⁷⁵	129 mg/kg β-caroteno Duración: ocho semanas	Rata WNIN/Ob	↓ peso corporal, TAB, índice de adiposidad ↑ expresión de UCP1 en TAM
Yang, <i>et al.</i> (2008) ³²	HFD + AL (0.1% p/p) Duración: seis semanas	Ratones C57BL/6	↓ PEROX ↑ genes enzimas β-oxidación y antioxidantes
Kim, <i>et al.</i> (2004) ⁹⁷	0.5% p/p AL Duración: 14 semanas	Rata OLEFT	↓ peso corporal, grasa ↓ niveles séricos de insulina, leptina, AGL ↑ expresión UCPs
Catequinas/extractos de té verde			
Nagao, <i>et al.</i> (2005) ⁹⁸	690 mg/d Duración: tres meses	Humanos Ambos sexos Obesos	↓ peso corporal, IMC, TASC, grasa corporal y circunferencia cintura, LDL ex, MDA Correlación positiva IMC/MDA
Murase, <i>et al.</i> (2006) ⁸³	HFD + 0.5 % p/p catequinas Duración: 15 semanas	Ratones	Reversión ↑ peso vs. HFD (18%) ↑ β-oxidación músculo (52%)
Nagao, <i>et al.</i> (2007) ⁸²	583 mg/d Duración: tres meses	Humanos Obesos	↓ peso corporal, TAV, TASC ↓ LDL oxidadas

AA: Ácido ascórbico. AGL: Ácidos grasos libres. AL: Ácido lipoico. HFD: Dieta alta en grasa. IMC: Índice de masa corporal. 8-iso-PGF_{2α}: 8-isoprostaglandina F2 alfa. MDA: Malonil aldehído. PEROX: Hidroperóxidos lipídicos. TAB: Tejido adiposo blanco. TAM: Tejido adiposo marrón. TASC: Tejido adiposo subcutáneo. TAV: Tejido adiposo visceral. UCP: Proteína desacoplante.

En un estudio llevado a cabo por Campión, *et al.* se suplementó una dieta alta en grasa (dieta de cafetería) con 750 mg/kg de vitamina C por vía oral durante ocho semanas y se observó una disminución en la ganancia de peso corporal y en el tamaño de los diferentes depósitos grasos (visceral, subcutáneo, epididimal y retroperitoneal) en el grupo que recibió dicha dieta alta en grasa suplementada con vitamina C respecto a su control alimentado sólo con la dieta de cafetería.⁷⁰ Trabajos más recientes de este grupo de investigación, siguiendo el mismo modelo experimental, confirmaron estos datos y analizaron la expresión de diferentes genes en el tejido subcutáneo y los niveles de apelina, así como la relación de los mismos con el estrés oxidante utilizando como marcador del mismo los niveles de malonil aldehído (MDA). En este sentido, la disminución producida en la expresión y los niveles de apelina generada por la dieta de cafetería eran parcialmente revertidos por la suplementación con vitamina C. Asimismo, se demostró una correlación positiva entre los bajos niveles séricos de apelina y MDA ($r = 0.477$).⁷¹ En una publicación reciente en la que utilizaban el mismo modelo animal y la misma dieta de cafetería, pero con niveles de suplementación de vitamina C inferiores (100 mg/kg peso), se observó que a pesar de no existir diferencias en el peso entre ambos grupos, en el grupo de dieta de cafetería se daba un aumento en la oxidación del colesterol total.⁷² Estos datos podrían indicar que a dosis bajas de suplementación se observa un efecto de disminución del estrés oxidante, aunque no llega a tener efecto significativo sobre la ganancia de peso y la grasa corporal, efectos que sí son observados a mayores concentraciones.

Vitamina E

Su papel potencial en el tratamiento de la obesidad ha sido analizado en diversas investigaciones como la llevada a cabo por Sutherland, *et al.* en una muestra de 60 sujetos obesos de ambos sexos a los que se les administró durante seis meses un suplemento de 800 IU/d de vitamina E y se observó una disminución del estrés oxidante utilizando como marcador los niveles de 8-iso-PGF_{2α} (11%).⁷³ Estos datos fueron corroborados por otros trabajos como el llevado a cabo en una muestra de 67 mujeres con sobrepeso a las que se les suplementó con 800 UI/d de α-tocoferol durante 12 semanas. En este trabajo, si bien no se observaron cambios en el peso corporal, sí se apreció un aumento del TAS y de los niveles séricos de α-tocoferol así como una disminución de va-

rios marcadores de estrés oxidante (MDA y peróxidos lipídicos [PEROX]). En cuanto a la actividad de las enzimas antioxidantes, se describió un aumento en la actividad de la CuZnSOD y, por otro lado, una disminución en la actividad de la GPx.⁶⁰ Esta disminución del estrés oxidante puede ser debida además del poder antioxidante de la vitamina E, a su capacidad inhibitoria sobre la NAD(P)H oxidasa demostrada en otros estudios *in vitro*.⁷⁴

Vitamina A

En relación a sus posibles efectos en el tratamiento de obesidad la mayoría de los estudios se han realizado en modelos animales. Así, se administró a ratas fenotípicamente obesas (WNIN/OB) una dieta alta en grasa con una dosis diaria de β-caroteno de 129 mg/Kg durante dos meses y se observó una disminución en la ganancia de peso, en el índice de adiposidad y en el peso del tejido adiposo blanco sin observarse cambios en la ingesta. Además, se constató un aumento en los niveles hepáticos de retinol y un aumento en la expresión de la proteína desacoplante 1 (UCP-1), lo que podría sugerir que la disminución del peso es secundaria a un aumento de la disipación de energía.⁷⁵ Por otra parte, Ribot, *et al.* administraron durante 10 semanas una dieta con bajo contenido en ácido retinoico a ratas Wistar, de forma que un grupo de estos animales recibió cuatro días antes del sacrificio, una suplementación diaria de vitamina A de 100 mg/Kg y se observó que en el grupo con deficiencia en vitamina A se daba un aumento de la adiposidad con hipertrofia del TAB, así como una disminución en la expresión de los receptores activados por el proliferador de los peroxisomas tipo gamma (PPAR-γ). Sin embargo, en los animales con el tratamiento agudo con ácido retinoico se encontró una disminución tanto en el peso corporal, como en el tejido adiposo además de un aumento en la expresión de PPAR-γ, principalmente en el grasa parda.⁷⁶ Este aumento en la expresión de PPAR-γ se ha podido constatar en otros estudios llevados a cabo en ratas con obesidad inducida por dieta de cafetería⁷⁷ y podrían sugerir que la acción de la vitamina A está mediada por la expresión de PPAR-γ que, a su vez, se ha demostrado estar implicada en la producción de ROS y, por tanto, en el origen del estrés oxidante.⁷⁸

Ácido lipoico

La eficacia de este antioxidante en medicina preventiva ha sido ampliamente descrita en sinergia

con otros antioxidantes como la vitamina E.⁷⁹ En relación a sus efectos sobre la acumulación de grasa, varios estudios han descrito sus potenciales efectos anti-obesidad. Así, Kim, *et al.* observaron que la administración durante 14 semanas de este ácido (0.5% p/p) en la dieta de ratas genéticamente obesas (OLEFT) redujo el peso corporal, la grasa visceral así como los niveles plasmáticos de glucosa, insulina, ácidos grasos libres y leptina. Estos efectos se han atribuido en parte a un incremento del gasto energético (por estimulación de la UCP1 en grasa blanca y parda), así como a una inhibición de la ingesta, mediada por la inhibición inducida sobre las quinasas activadas por AMP (AMPK) hipotalámica.⁸⁰ Más recientemente, otros estudios, en modelos animales de obesidad inducida por una dieta alta en grasa a los que se les administró ácido lipoico (0.1% p/p) durante seis semanas, observaron una disminución de los PEROX así como una mejora en el perfil lipídico. En el mismo estudio, el análisis por microarray de la expresión de diferentes genes de enzimas implicados en la β -oxidación lipídica, así como de enzimas antioxidantes, reveló un aumento de todos ellos.⁸¹

Otros antioxidantes

El efecto potencial anti-obesidad de otros antioxidantes, en su mayoría procedentes de extractos vegetales como las catequinas procedentes del té verde, ha sido ampliamente estudiado en algunas investigaciones, observándose su eficacia en la disminución de peso corporal, así como en la mejoría del estrés oxidante tanto en humanos⁸² como en modelos animales.⁸³ Otros estudios han analizado el papel potencial sobre las complicaciones derivadas de la obesidad en modelos animales con obesidad inducida por la dieta del resveratrol demostrándose su efecto benéfico.⁸⁴ Estudios recientes han revelado el papel en la mejoría de la función mitocondrial,⁸⁵ así como su papel estimulador sobre la MnSOD.⁸⁶ Todos estos hallazgos hacen que éste sea un campo interesante de estudio en crecimiento.

CONCLUSIONES

El estrés oxidante asociado a la obesidad y su papel como desencadenante de las principales comorbilidades asociadas (diabetes, hipertensión, aterosclerosis y síndrome metabólico) está avalado por diversos estudios, tanto en investigaciones con humanos como en modelos animales. Asimismo, estudios recientes sugieren el papel terapéutico de la

suplementación con diferentes antioxidantes dietéticos en la obesidad y sus complicaciones asociadas, actuando directamente sobre la ganancia del peso corporal o mejorando las complicaciones que la acompañan sin mediar un cambio en el peso corporal. A pesar de estos hallazgos, son necesarios más estudios para conocer en profundidad los mecanismos implicados en las acciones beneficiosas de estas sustancias con poder antioxidante. En este sentido, sería interesante profundizar en el papel tanto de los antioxidantes citados en esta revisión como de otros posibles en la regulación de la secreción de las diferentes adipocinas implicadas en el control del peso corporal y la sensibilidad a la insulina. Por otro lado, sería también de gran interés analizar en profundidad la acción de dichos antioxidantes sobre el control de la ingesta y la regulación del apetito a nivel hipotalámico, así como su papel en la termogénesis. Asimismo, debido al papel cada vez más relevante de la mitocondria en la regulación del estrés oxidante y como origen de dicho estrés oxidante, se podría investigar el papel de diferentes antioxidantes sobre la funcionalidad y biogénesis mitocondrial. Por otro lado, el análisis del potencial efecto sinérgico de diferentes agentes antioxidantes así como de las dosis necesarias para lograr un efecto terapéutico eficaz sería de gran utilidad en estas investigaciones, así como el estudio de posibles toxicidades a medio y largo plazo.

En conclusión, a pesar del conocimiento cada vez más certero del papel de los antioxidantes naturales en la prevención de la obesidad y sus alteraciones asociadas, existen todavía numerosos interrogantes que merece la pena investigar para, finalmente, comprender en profundidad los mecanismos que median los efectos beneficiosos de estas sustancias y que podrían convertirlas en potentes dianas terapéuticas contra la obesidad.⁹⁹

REFERENCIAS

1. Bellanger TM, Bray GA. Obesity related morbidity and mortality. *J La State Med Soc* 2005; 157(Spec. 1): S42-9; quiz 9.
2. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006; 113: 898-918.
3. Molnar D, Decsi T, Koletzko B. Reduced antioxidant status in obese children with multimetabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 1197-202.
4. Higdon JV, Frei B. Obesity and oxidative stress: a direct link to CVD? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 365-7.
5. Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30: 400-18.

6. Halliwell B, Whiteman M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *Br J Pharmacol* 2004; 142: 231-55.
7. Butterfield DA. Amyloid beta-peptide (1-42)-induced oxidative stress and neurotoxicity: implications for neurodegeneration in Alzheimer's disease brain. A review. *Free Radic Res* 2002; 36: 1307-13.
8. Halliwell B. Role of free radicals in the neurodegenerative diseases: therapeutic implications for antioxidant treatment. *Drugs Aging* 2001; 18: 685-716.
9. Yu BP, Chung HY. Adaptive mechanisms to oxidative stress during aging. *Mech Ageing Dev* 2006; 127: 436-43.
10. Yu BP. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev* 1994; 74: 139-62.
11. Stadtman ER. Role of oxidant species in aging. *Curr Med Chem* 2004; 11: 1105-12.
12. Dickinson DA, Moellering DR, Iles KE, Patel RP, Levenon AL, Wigley A, et al. Cytoprotection against oxidative stress and the regulation of glutathione synthesis. *Biol Chem* 2003; 384: 527-37.
13. Rodrigo R, Guichard C, Charles R. Clinical pharmacology and therapeutic use of antioxidant vitamins. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21: 111-27.
14. Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Pitsavos C, Stefanadis C. Association between the prevalence of obesity and adherence to the Mediterranean diet: the ATTICA study. *Nutrition* 2006; 22: 449-56.
15. Sanchez-Villegas A, Bes-Rastrollo M, Martinez-Gonzalez MA, Serra-Majem L. Adherence to a Mediterranean dietary pattern and weight gain in a follow-up study: the SUN cohort. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30: 350-8.
16. Tortosa A, Bes-Rastrollo M, Sanchez-Villegas A, Basterra-Gortari FJ, Nunez-Cordoba JM, Martinez-Gonzalez MA. Mediterranean diet inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: the SUN prospective cohort. *Diabetes Care* 2007; 30: 2957-9.
17. de Souza Valente da Silva L, Valeria da Veiga G, Ramalho RA. Association of serum concentrations of retinol and carotenoids with overweight in children and adolescents. *Nutrition* 2007; 23(5): 392-7.
18. Suzuki K, Inoue T, Hioki R, Ochiai J, Kusuhara Y, Ichino N, et al. Association of abdominal obesity with decreased serum levels of carotenoids in a healthy Japanese population. *Clin Nutr* 2006; 25: 780-9.
19. Aasheim ET, Hofso D, Hjelmestaeth J, Birkeland KI, Bohmer T. Vitamin status in morbidly obese patients: a cross-sectional study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 362-9.
20. Ozata M, Mergen M, Oktenli C, Aydin A, Sanisoglu SY, Bolu E, et al. Increased oxidative stress and hypozincemia in male obesity. *Clin Biochem* 2002; 35: 627-31.
21. Arnaud J, Bertrais S, Roussel AM, Arnault N, Ruffieux D, Favier A, et al. Serum selenium determinants in French adults: the SU.VI.M.AX study. *Br J Nutr* 2006; 95: 313-20.
22. Lima SC, Arrais RF, Sales CH, Almeida MG, de Sena KC, Oliveira VT, et al. Assessment of copper and lipid profile in obese children and adolescents. *Biol Trace Elem Res* 2006; 114: 19-29.
23. Erdeve O, Siklar Z, Kocaturk PA, Dallar Y, Kavas GO. Antioxidant superoxide dismutase activity in obese children. *Biol Trace Elem Res* 2004; 98: 219-28.
24. Olusi SO. Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 1159-64.
25. Bougoulia M, Triantos A, Koliakos G. Plasma interleukin-6 levels, glutathione peroxidase and isoprostane in obese women before and after weight loss. Association with cardiovascular risk factors. *Hormones (Athens)* 2006; 5: 192-9.
26. Lazarevic G, Antic S, Cvetkovic T, Vlahovic P, Tasic I, Stefanovic V. A physical activity programme and its effects on insulin resistance and oxidative defense in obese male patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2006; 32: 583-90.
27. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114: 1752-61.
28. Lopes HF, Martin KL, Nashar K, Morrow JD, Goodfriend TL, Egan BM. DASH diet lowers blood pressure and lipid-induced oxidative stress in obesity. *Hypertension* 2003; 41: 422-30.
29. Beltowski J, Wojcicka G, Gorny D, Marciniak A. The effect of dietary-induced obesity on lipid peroxidation, antioxidant enzymes and total plasma antioxidant capacity. *J Physiol Pharmacol* 2000; 51: 883-96.
30. Cetinalp-Demircan P, Can A, Bekpinar S, Unlucerci Y, Orhan Y. Unchanged asymmetric dimethylarginine levels in non-diabetic, premenopausal obese women who have common risk factors for cardiovascular disease. *Endocrine* 2007; 31: 100-4.
31. Marliss EB, Chevalier S, Gougeon R, Morais JA, Lamarche M, Adegoke OA, et al. Elevations of plasma methylarginines in obesity and ageing are related to insulin sensitivity and rates of protein turnover. *Diabetologia* 2006; 49: 351-9.
32. Yang S, Zhu H, Li Y, Lin H, Gabrielson K, Trush MA, et al. Mitochondrial adaptations to obesity-related oxidant stress. *Arch Biochem Biophys* 2000; 378: 259-68.
33. Boudina S, Sena S, Theobald H, Sheng X, Wright JJ, Hu XX, et al. Mitochondrial energetics in the heart in obesity-related diabetes: direct evidence for increased uncoupled respiration and activation of uncoupling proteins. *Diabetes* 2007; 56: 2457-66.
34. Vincent HK, Vincent KR, Bourguignon C, Braith RW. Obesity and postexercise oxidative stress in older women. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37: 213-9.
35. Gallagher MJ, Franklin BA, Ehrman JK, Keteyian SJ, Brawner CA, de Jong AT, et al. Comparative impact of morbid obesity vs heart failure on cardiorespiratory fitness. *Chest* 2005; 127: 2197-203.
36. Takeda E, Arai H, Yamamoto H, Okumura H, Taketani Y. Control of oxidative stress and metabolic homeostasis by the suppression of postprandial hyperglycemia. *J Med Invest* 2005; 52(Suppl.): S259-S265.
37. Pou KM, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, Maurovich-Horvat P, Larson MG, et al. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 116: 1234-41.
38. Ogino K, Wang DH. Biomarkers of oxidative/nitrosative stress: an approach to disease prevention. *Acta Med Okayama* 2007; 61: 181-9.
39. Keaney JF Jr., Larson MG, Vasan RS, Wilson PW, Lipinska I, Corey D, et al. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 434-9.
40. Fujita K, Nishizawa H, Funahashi T, Shimomura I, Shimabukuro M. Systemic oxidative stress is associated with visceral fat accumulation and the metabolic syndrome. *Circ J* 2006; 70: 1437-42.
41. Myara I, Alamowitch C, Michel O, Heudes D, Bariety J, Guy-Grand B, et al. Lipoprotein oxidation and plasma vitamin E in nondiabetic normotensive obese patients. *Obes Res* 2003; 11: 112-20.
42. Weinbrenner T, Schroder H, Escurriol V, Fito M, Elosua R, Vila J, et al. Circulating oxidized LDL is associated with increased waist circumference independent of body mass index in men and women. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 30-5; quiz 181-2.

43. Fortuño A, San José G, Moreno MU, Beloqui O, Díez J, Zalba G. Phagocytic NADPH oxidase overactivity underlies oxidative stress in metabolic syndrome. *Diabetes* 2006; 55: 209-15.
44. Curat CA, Wegner V, Sengenès C, Miranville A, Tonus C, Busse R, et al. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia* 2006; 49: 744-7.
45. Moreno-Aliaga MJ, Campion J, Milagro F, Berjon A, Martínez JA. Adiposity and proinflammatory state: the chicken or the egg. *Adipocytes* 2005; 1: 1-16.
46. Katsuki A, Suematsu M, Gabazza EC, Murashima S, Nakatani K, Togashi K, et al. Increased oxidative stress is associated with decreased circulating levels of adiponectin in Japanese metabolically obese, normal-weight men with normal glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 73: 310-4.
47. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004; 68: 975-81.
48. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M, et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2002; 106: 2767-70.
49. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem* 2002; 277: 37487-91.
50. Li HY, Chiu YF, Hwu CM, Sheu WH, Hung YJ, Fujimoto W, et al. The Negative Correlation between Plasma Adiponectin and Blood Pressure Depends on Obesity: A Family-based Association Study in SAPPHiRe. *Am J Hypertens* 2008; 21: 471-6.
51. Chow WS, Cheung BM, Tso AW, Xu A, Wat NM, Fong CH, et al. Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension: a 5-year prospective study. *Hypertension* 2007; 49: 1455-61.
52. Brennan AM, Mantzoros CS. Leptin and adiponectin: their role in diabetes. *Curr Diab Rep* 2007; 7: 1-2.
53. Kovac IP, Havlik RJ, Foley D, Peila R, Hernandez D, Wavrant-De Vrieze F, et al. Linkage and association analyses of type 2 diabetes/impaired glucose metabolism and adiponectin serum levels in Japanese Americans from Hawaii. *Diabetes* 2007; 56: 537-40.
54. Andreyev AY, Kushnareva YE, Starkov AA. Mitochondrial metabolism of reactive oxygen species. *Biochemistry* 2005; 70: 200-14.
55. Raffaella C, Francesca B, Italia F, Marina P, Giovanna L, Susanna I. Alterations in hepatic mitochondrial compartment in a model of obesity and insulin resistance. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 958-64.
56. Pomplun D, Voigt A, Schulz TJ, Thierbach R, Pfeiffer AF, Ristow M. Reduced expression of mitochondrial frataxin in mice exacerbates diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 6377-81.
57. Koh EH, Park JY, Park HS, Jeon MJ, Ryu JW, Kim M, et al. Essential role of mitochondrial function in adiponectin synthesis in adipocytes. *Diabetes* 2007; 56: 2973-81.
58. Ahn BH, Kim HS, Song S, Lee IH, Liu J, Vassilopoulos A, et al. A role for the mitochondrial deacetylase Sirt3 in regulating energy homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 14447-52.
59. Bevilacqua L, Ramsey JJ, Hagopian K, Weindruch R, Harper ME. Long-term caloric restriction increases UCP3 content but decreases proton leak and reactive oxygen species production in rat skeletal muscle mitochondria. *Am J Physiol* 2005; 289: E429-E438.
60. Ble-Castillo JL, Cleva-Villanueva G, Diaz-Zagoya JC, Medina-Santillan R, Rubio-Arias HO, Mendez JD. Effects of alpha-Tocopherol on Oxidative Status and Metabolic Profile in Overweight Women. *Int J Environ Res Public Health* 2007; 4: 260-7.
61. Bley J, Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Appel LJ, Guallar E. Vitamin-mineral supplementation and the progression of atherosclerosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 880-7; quiz 954-5.
62. Moreira PI, Harris PL, Zhu X, Santos MS, Oliveira CR, Smith MA, et al. Lipoic acid and N-acetyl cysteine decrease mitochondrial-related oxidative stress in Alzheimer disease patient fibroblasts. *J Alzheimers Dis* 2007; 12: 195-206.
63. Liu J, Ames BN. Reducing mitochondrial decay with mitochondrial nutrients to delay and treat cognitive dysfunction, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Nutr Neurosci* 2005; 8: 67-89.
64. Gaziano JM, Glynn RJ, Christen WG, Kurth T, Belanger C, MacFadyen J, et al. Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 52-62.
65. Lee IM, Cook NR, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, et al. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 56-65.
66. Sesso HD, Buring JE, Christen WG, Kurth T, Belanger C, MacFadyen J, et al. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300: 2123-33.
67. Arrigoni O, De Tullio MC. Ascorbic acid: much more than just an antioxidant. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1569: 1-9.
68. Tolbert BM. Metabolism and function of ascorbic acid and its metabolites. *Int J Vitam Nutr Res Suppl* 1985; 27: 121-38.
69. Vincent HK, Bourguignon CM, Vincent KR, Weltman AL, Bryant M, Taylor AG. Antioxidant supplementation lowers exercise-induced oxidative stress in young overweight adults. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 2224-35.
70. Campion J, Milagro FI, Fernandez D, Martínez JA. Differential gene expression and adiposity reduction induced by ascorbic acid supplementation in a cafeteria model of obesity. *J Physiol Biochem* 2006; 62: 71-80.
71. Garcia-Diaz D, Campion J, Milagro FI, Martínez JA. Adiposity dependent apelin gene expression: relationships with oxidative and inflammation markers. *Mol Cell Biochem* 2007; 305: 87-94.
72. Menendez-Carreno M, Ansorena D, Milagro FI, Campion J, Martínez JA, Astiasaran I. Inhibition of Serum Cholesterol Oxidation by Dietary Vitamin C and Selenium Intake in High Fat Fed Rats. *Lipids* 2008; 43(4): 383-90.
73. Sutherland WH, Manning PJ, Walker RJ, de Jong SA, Ryalls AR, Berry EA. Vitamin E supplementation and plasma 8-isoprostane and adiponectin in overweight subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 386-91.
74. Venugopal SK, Devaraj S, Yang T, Jialal I. Alpha-tocopherol decreases superoxide anion release in human monocytes under hyperglycemic conditions via inhibition of protein kinase C-alpha. *Diabetes* 2002; 51: 3049-54.
75. Jeyakumar SM, Vajreswari A, Giridharan NV. Chronic dietary vitamin A supplementation regulates obesity in an obese mutant WNIN/Ob rat model. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 52-9.
76. Ribot J, Felipe F, Bonet ML, Palou A. Changes of adiposity in response to vitamin A status correlate with changes of PPAR gamma 2 expression. *Obes Res* 2001; 9: 500-9.
77. Bairras C, Menard L, Redonnet A, Ferrand C, Delage B, Noel-Suberville C, et al. Effect of vitamin A content in cafeteria diet on the expression of nuclear receptors in rat subcutaneous adipose tissue. *J Physiol Biochem* 2005; 61: 353-61.
78. Lee KS, Kim SR, Park SJ, Park HS, Min KH, Jin SM, et al. Peroxisome proliferator activated receptor-gamma modulates reactive oxygen species generation and activation of nuclear factor-kappaB and hypoxia-inducible factor 1alpha in allergic airway disease of mice. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 120-7.

79. Gonzalez-Perez O, Moy-Lopez NA, Guzman-Muniz J. [Alpha-tocopherol and alpha-lipoic acid. An antioxidant synergy with potential for preventive medicine]. *Rev Invest Clin* 2008; 60(1): 58-67.
80. Kim MS, Park JY, Namkoong C, Jang PG, Ryu JW, Song HS, et al. Anti-obesity effects of alpha-lipoic acid mediated by suppression of hypothalamic AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2004; 10: 727-33.
81. Yang RL, Li W, Shi YH, Le GW. Lipoic acid prevents high-fat diet-induced dyslipidemia and oxidative stress: A microarray analysis. *Nutrition* 2008; 24(6):582-8.
82. Nagao T, Hase T, Tokimitsu I. A green tea extract high in catechins reduces body fat and cardiovascular risks in humans. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 1473-83.
83. Murase T, Haramizu S, Shimotoyodome A, Tokimitsu I. Reduction of diet-induced obesity by a combination of tea-catechin intake and regular swimming. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30: 561-8.
84. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 2006; 444: 337-42.
85. Lagoue M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. *Cell* 2006; 127: 1109-22.
86. Robb EL, Page MM, Wiens BE, Stuart JA. Molecular mechanisms of oxidative stress resistance induced by resveratrol: Specific and progressive induction of MnSOD. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 367: 406-12.
87. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM (eds.). Principios de Bioquímica. 4a Ed. Barcelona: Ediciones Omega; 2006.
88. Urakawa H, Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Morioka K, et al. Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4673-6.
89. Couillard C, Ruel G, Archer WR, Pomerleau S, Bergeron J, Couture P, et al. Circulating levels of oxidative stress markers and endothelial adhesion molecules in men with abdominal obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6454-9.
90. Suematsu M, Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Matsumoto K, et al. Decreased circulating levels of active ghrelin are associated with increased oxidative stress in obese subjects. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 403-7.
91. Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C, Savino S, Liuzzi A, Balzola F, et al. Paraoxonase activity in high-density lipoproteins: a comparison between healthy and obese females. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1728-33.
92. Van Guilder GP, Hoetzer GL, Greiner JJ, Stauffer BL, Desouza CA. Influence of metabolic syndrome on biomarkers of oxidative stress and inflammation in obese adults. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 2127-31.
93. Rector RS, Warner SO, Liu Y, Hinton PS, Sun GY, Cox RH, et al. Exercise and diet induced weight loss improves measures of oxidative stress and insulin sensitivity in adults with characteristics of the metabolic syndrome. *Am J Physiol* 2007; 293: E500-E506.
94. Uzun H, Konukoglu D, Gelisgen R, Zengin K, Taskin M. Plasma protein carbonyl and thiol stress before and after laparoscopic gastric banding in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2007; 17: 1367-73.
95. Stefanovic A, Kotur-Stevuljevic J, Spasic S, Bogavac-Stanojevic N, Bujisic N. The influence of obesity on the oxidative stress status and the concentration of leptin in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 156-63.
96. Hasty AH, Gruen ML, Terry ES, Surmi BK, Atkinson RD, Gao L, et al. Effects of vitamin E on oxidative stress and atherosclerosis in an obese hyperlipidemic mouse model. *J Nutr Biochem* 2007; 18: 127-33.
97. Kim S, Sohn I, Lee YS, Lee YS. Hepatic gene expression profiles are altered by genistein supplementation in mice with diet-induced obesity. *J Nutr* 2005; 135: 33-41.
98. Nagao T, Komine Y, Soga S, Meguro S, Hase T, Tanaka Y, et al. Ingestion of a tea rich in catechins leads to a reduction in body fat and malondialdehyde-modified LDL in men. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 122-9.
99. Martínez JA. Mitochondrial oxidative stress and inflammation: an slalom to obesity and insulin resistance. *J Physiol Biochem* 2006; 62: 303-6.

Reimpresos:

Prof. José Alfredo Martínez

Universidad de Navarra
Edificio de Investigación
C/ Irunlarrea No. 1, Pamplona
31008, Navarra
Tel.: +34 948 42 56 00, Ext. 6424
Fax: +34 948 42 56 49
Correo electrónico: jalfmtz@unav.es

Recibido el 21 de agosto de 2008.

Aceptado el 2 de marzo de 2009.

Anexo. Lista de abreviaturas.

• ADMA:	Dimetilarginina asimétrica.	• O ₂ [•] :	Superóxido.
• AMPK:	Cinasas activadas por AMP.	• OH [•] :	Radical hidroxilo.
• CAT:	Catalasa.	• ONOO :	Peroxinitrilo.
• FRAP:	Poder antioxidante del hierro.	• PAI-1:	Inhibidor del activador de plasminógeno tipo I.
• GPX:	Glutación peroxidasa.	• PEROX:	Peróxidos lipídicos.
• GSH:	Glutación reducido.	• PPAR-γ:	Receptores activados por el proliferador de los peroxisomas tipo gamma.
• GSSG:	Glutación oxidado.	• ROS:	Especies reactivas de oxígeno
• H ₂ O ₂ :	Hidroperóxido.	• SIRT3:	Sirtuina 3.
• HOMA:	Homeostasis model assesment.	• SM:	Síndrome metabólico.
• IMC:	Índice de masa corporal.	• SOD:	Superóxido dismutasa.
• 8-iso-PGF _{2α} :	8-isoprostaglandina F2 alfa.	• TAB:	Tejido adiposo blanco.
• LDL:	Lipoproteínas de baja densidad.	• TAS:	Capacidad antioxidante total del plasma.
• MDA:	Malonil aldehído.	• TNF-α:	Factor de necrosis tumoral.
• NO:	Óxido nítrico.	• UCP-1:	Proteína desacoplante 1.