

Artículos originales

Marcadores de estrés oxidativo en pacientes con síndrome metabólico

Oxidative Stress Markers in Patients with Metabolic Syndrome

Axana Rodríguez Núñez¹  Jorge Calá Fernández²  Haydee Cruz Vadell³  Miguel Ángel Montoya Deler³ 

¹ Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba, Santiago de Cuba, Cuba

² Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora Torres, Santiago de Cuba, Santiago de Cuba, Cuba

³ Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba, Cuba

Cómo citar este artículo:

Rodríguez-Núñez A, Calá-Fernández J, Cruz-Vadell H, Montoya-Deler M. Marcadores de estrés oxidativo en pacientes con síndrome metabólico. **Revista Finlay** [revista en Internet]. 2021 [citado 2021 Abr 23]; 11(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/862>

Resumen

Fundamento: el estrés oxidativo es la alteración del equilibrio existente en el organismo entre la acción de los agentes oxidantes. El estrés oxidativo juega un papel importante en la patogénesis del síndrome metabólico porque afecta la función de las células betapancreáticas y altera el transporte de glucosa en el tejido muscular y adiposo.

Objetivo: caracterizar a una población con diagnóstico de síndrome metabólico, según variables bioquímicas y antropométricas entre 2015-2016.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo y transversal, en pacientes con diagnóstico de síndrome metabólico pertenecientes a las áreas de salud Julián Grimau y Carlos Juan Finlay de Santiago de Cuba, en el periodo comprendido entre 2015-2016. Las variables analizadas fueron: edad, sexo, presencia de hipertensión arterial, triacilglicéridos, glicemia, variables antropométricas, niveles de marcadores oxidativos para proteína y lípidos, marcador de defensa antiestrés oxidativo. La muestra fue de 119 pacientes, obtenida por medio de un muestreo aleatorio simple. El procesamiento de datos se realizó mediante el SPSS 20.0. Para las pruebas estadísticas se utilizó una $p < 0,05$ y nivel de confianza del 95 %.

Resultados: en los pacientes en estudio predominaron los grupos de edades de 60 a 69 años, el sexo femenino, los pacientes sobrepesos e hipertensos, además de niveles alterados de circunferencia abdominal, glicemia, triglicéridos, HDL-C.

Conclusiones: el estrés oxidativo está presente de manera importante en estos pacientes, con aumento significativo de los metabolitos producto de oxidación molecular y disminución de los sistemas antioxidantes en relación con los valores de referencia, por lo que se encontró diferencia estadísticamente significativa entre estos valores.

Palabras clave: biomarcadores, estrés oxidativo, síndrome metabólico

Abstract

Background: oxidative stress is the balance alteration existing in the body between the action of oxidizing agents. Oxidative stress plays an important role in the pathogenesis of the metabolic syndrome because it affects the function of pancreatic beta cells and alters glucose transport in muscle and adipose tissue.

Objective: to characterize a population with a metabolic syndrome diagnosis, according to biochemical and anthropometric variables between 2015-2016.

Methods: a descriptive and cross-sectional study was carried out in patients with a diagnosis of metabolic syndrome belonging to the Julián Grimau and Carlos Juan Finlay health areas of Santiago de Cuba, in the period between 2015-2016. The variables analyzed were: age, sex, presence of arterial hypertension, triacylglycerides, glycemia, anthropometric variables, levels of oxidative markers for protein and lipids, defense marker against oxidative stress. The sample of 119 patients, obtained through simple random sampling. Data processing was performed using SPSS 20.0. For statistical tests, a $p < 0.05$ and a 95 % confidence level were used.

Results: the age groups of 60 to 69 years, female sex, overweight and hypertensive patients predominated in the study patients, in addition to altered levels of abdominal circumference, glycemia, triglycerides, HDL-C.

Conclusions: oxidative stress appear in a remarkable way in these patients, with a significant increase in metabolites product of molecular oxidation and decrease in antioxidant systems in relation to the reference values, for which a statistically significant difference was found between these values.

Key words: biomarkers, oxidative stress, metabolic syndrome

Recibido: 2020-07-11 01:47:56

Aprobado: 2021-02-08 12:10:11

Correspondencia: Axana Rodríguez Núñez. Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas. Santiago de Cuba. axana@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

El oxígeno es indispensable para la vida de muchos organismos, entre ellos el ser humano. No obstante, si su presión es excesiva puede llegar a ser tóxico, ya que tiende a producir radicales libres. Los seres vivos han desarrollado mecanismos para protegerse del efecto tóxico del oxígeno, pero si la producción de radicales libres es muy grande y los mecanismos de defensa son insuficientes para proteger al organismo de su efecto tóxico se produce estrés oxidativo.^(1,2)

El estrés oxidativo es la alteración del equilibrio existente en el organismo entre la acción de los agentes oxidantes, principalmente los derivados del oxígeno (O₂) y los agentes antioxidantes, a favor de los primeros y la repercusión que ello tiene en las diferentes estructuras celulares del organismo.^(3,4)

Se puede definir como una oxidación de moléculas vitales con modificación de su estructura y función, responsable con el paso del tiempo, del deterioro y claudicación de los distintos aparatos y sistemas de los seres vivos.^(3,4,5,6,7)

Los radicales libres son moléculas que presentan uno o más electrones no apareados en los orbitales de su estructura atómica. Esta característica los convierte en moléculas muy inestables y sumamente reactivas. Presentan una tendencia a donar o aceptar un electrón de otras moléculas, comportándose así como oxidantes o reductores.^(8,9,10) Todo ello conlleva cambios estructurales y/o funcionales con importante repercusión tanto a nivel celular como tisular y orgánico.^(11,12,13)

Los biomarcadores de estrés oxidativo (EO) pueden dividirse en moléculas modificadas por su interacción con radicales libres derivados del oxígeno y de nitrógeno (ROS/RNS) (por sus siglas en inglés) y en moléculas del sistema antioxidante que cambian en respuesta a un aumento del estrés óxido-reductor.⁽⁹⁾ Algunos de los biomarcadores más nombrados en la literatura consultada^(14,15,16,17) son, entre otros:

- Biomarcadores de oxidación proteica.
- Biomarcadores de oxidación lipídica.
- Biomarcadores de oxidación de ADN.

El EO juega un papel importante en la patogénesis de diversas patologías entre ellas el

síndrome metabólico (SM), puesto que afecta negativamente a la función de las células betapancreáticas y altera el transporte de glucosa en el tejido muscular y adiposo. En el tejido vascular se relaciona con la hipertensión, la aterosclerosis y la esteatosis hepática y está implicado en la patogénesis de cada una de las entidades que conducen este síndrome metabólico.⁽¹⁸⁾ Pocos trabajos relacionan el EO y al SM y lo responsabilizan de importantes daños que ocurren en este, tales como la peroxidación lipídica, daño en las membranas celulares, daño del ADN, trastorno en la expresión de genes y disfunción endotelial. Se relaciona con la obesidad, la hipoadiponectinemia y alteraciones cardíacas, endoteliales y renales del SM.

Debido a la cantidad de pacientes que padecen síndrome metabólico a nivel mundial, en Cuba y también en la provincia Santiago de Cuba, es prioritario estudiar posibles factores que pueden incidir en la aparición de complicaciones del tipo no transmisibles que pueden ser cruciales para lograr alargar la esperanza de vida de individuos enfermos, así como mejorar su calidad de vida. De ahí la importancia de estudiar determinantes séricos de los niveles de marcadores de estrés oxidativo, como herramienta diagnóstica y/o pronóstica, de alteraciones de tipo tisular que permita al equipo multidisciplinario de salud trazar una estrategia temprana para el control de enfermedades crónicas no transmisibles ya instaladas en estos pacientes y la prevención de las que pudieran aparecer. Así como llevar una terapéutica antiestrés oxidativo, disminuyendo o eliminando los efectos que lo provocan.

El objetivo de este estudio es caracterizar a una población con diagnóstico de síndrome metabólico, según variables bioquímicas y antropométricas entre 2015-2016.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y transversal, en pacientes con diagnóstico de síndrome metabólico pertenecientes a las áreas de salud Julián Grimau y Carlos Juan Finlay de Santiago de Cuba, en el periodo comprendido entre 2015-2016, con el propósito de caracterizar a la población estudiada según edad, sexo, presencia de hipertensión arterial (HTA), triacilglicéridos, HDL-c, glicemia, variables antropométricas del tipo: IMC, circunferencia abdominal, además determinar los niveles de marcadores oxidativos para proteína (PAOP) y lípidos (MAD), así como del marcador de defensa antiestrés oxidativo

(GSH). La población de estudio estuvo constituida por todos los pacientes con SM, pertenecientes a las áreas de salud antes mencionadas (669) y la muestra quedó conformada por 119 pacientes de ambos sexos. Los exámenes de laboratorio se desarrollaron según los procedimientos normalizados de operación, actualizados de cada una de las determinaciones que utiliza el departamento de laboratorio clínico del Hospital Provincial Saturnino Lora Torres de Santiago de Cuba. Los datos se obtuvieron por medio de planillas elaboradas al efecto, que fueron vaciadas en una base de datos que incluye las variables en estudio. El tratamiento estadístico de los datos, fue efectuado mediante el sistema estadístico computarizado, (SPSS 20.0). Se utilizó la prueba de *Kolmogorov - Smirnov* para la bondad del ajuste, así como la prueba paramétrica (T de Student) para comprobar si existían diferencias estadísticamente

significativas entre los valores obtenidos en determinadas variables con respecto a valores de referencias, con un nivel de significación de 0,05. Para las variables de interés se realizaron estimaciones por intervalos de confianza, con un nivel de significación del 95 %.

RESULTADOS

A continuación, se muestra la relación de pacientes según edad y sexo. El grupo de edad predominante fue el de 60 a 69 años con un total de 35, lo que representó el 29,41 %, a expensas del sexo femenino con un total de 81 mujeres, para un 68,07 %. En cuanto al sexo, en el comportamiento de los grupos de edades, se observó que en el femenino en las edades entre 60 a 69 años hubo un mayor predominio con 27 pacientes (22,69 %) y en el masculino el de 50 a 59 años con un 10,08 %. (Tabla 1).

Tabla 1. Pacientes según edad y sexo

Grupos de edades	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino		No.	%*
	No.	%*	No.	%*		
Menos 30	0	0,00	1	0,84	1	0,84
30-39	3	2,52	1	0,84	4	3,36
40-49	2	1,68	3	2,52	5	4,20
50-59	19	15,97	12	10,08	31	26,05
60-69	27	22,69	8	6,72	35	29,41
70-79	22	18,49	10	8,40	32	26,89
80 y más	8	6,72	3	2,52	11	9,24
Total	81	68,07	38	31,93	119	100,00

* Sobre la base del total de pacientes $\bar{X} = 64,39$ $S = 12,09$

A continuación, se muestran los pacientes según índice de masa corporal donde predominaron los

sobrepesos, con un total de 72 lo que representó el 60,5 % del total de casos estudiados, seguido por los obesos con 44 (37,0 %). (Tabla 2).

Tabla 2. Pacientes según índice de masa corporal

Índice de masa corporal	No.	%
< 18'5 Desnutrición	0	0
18'5 – 24'9 Normal	3	2,5
25'0 – 29'9 Sobrepeso	72	60,5
> 30'0 Obesidad	44	37,0
Total	119	100

$$\bar{x} = 29,55\text{kg/m}^2 \quad S = 3,38 \text{ kg/m}^2$$

En cuanto a la circunferencia abdominal, predominaron los pacientes con valores alterados, 103 para un 86,6 %. En el sexo, el

comportamiento de estas alteraciones, se observó con mayor frecuencia en el femenino con 76 (63,9 %), mientras que el masculino 27, con un 22,7 %. (Tabla 3).

Tabla 3. Pacientes según circunferencia abdominal

Niveles de circunferencia abdominal	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino		No.	%*
	No.	%*	No.	%*		
Normales	5	4,2	11	9,2	16	13,4
Alterados	76	63,9	27	22,7	103	86,6
Total	81	68,1	38	31,9	119	100,0

* Sobre la base del total de pacientes

$$\bar{x}_{\text{Femenino}} = 105,4 \text{ cm} \quad S_{\text{Femenino}} = 18,4 \text{ cm}$$

$$\bar{x}_{\text{Masculino}} = 123,8 \text{ cm} \quad S_{\text{MMasculino}} = 21,4 \text{ cm}$$

A continuación, se muestran los pacientes según presencia de HTA, donde se observó un predominio de 91 pacientes con hipertensión arterial lo que representó el 76,5 % del total. El incremento de las cifras de tensión arterial, tanto

sistólica como diastólica y media en el grupo de pacientes portadores del SM era un resultado esperado, ya que esta variable forma parte del síndrome y en la práctica clínica se halla raramente de forma aislada. (Tabla 4).

Tabla 4. Pacientes según presencia de HTA

Presencia de HTA	Total	
	No.	%
Sí	91	76,5
No	28	23,5
Total	119	100

$$\bar{X}_{TAS} = 133,8 \text{ mmHg} \quad S_{TAS} = 9,5 \text{ mmHg}$$

$$\bar{X}_{TAD} = 87,5 \text{ mmHg} \quad S_{TAD} = 9,34 \text{ mmHg}$$

A continuación se muestra la presencia de niveles alterados de glicemia y triglicéridos, se

observó que los pacientes con glicemia alterada fueron de un 91,6 %, valor este muy elevado. (Tabla 5).

Tabla 5. Pacientes según presencia de niveles alterados de glicemia y triglicéridos

Presencia de niveles alterados de glicemia y triglicéridos	Total	
	No.	%*
Glicemia	109	91,6
Triglicéridos	81	68,1

* Sobre la base del total de pacientes

$$\bar{X}_{Glicemia} = 9,36 \text{ mm/L} \quad S_{glicemia} = 3,35$$

$$\bar{X}_{Triglicéridos} = 2,31 \quad S_{Triglicéridos} = 0,96$$

A continuación, se muestran los niveles de HDL-colesterol, donde predominaron los niveles alterados en un total de 91 pacientes lo que representó el 76,5 % del total en estudio, destacándose las féminas con un 54,6 %. La otra alteración observada en estos pacientes fue la

reducción de HDL-colesterol. La composición de HDL se modifica con niveles altos de triglicéridos. En presencia de hipertrigliceridemia existe un descenso en el contenido de colesterol de HDL (llamado colesterol bueno) y hace que las partículas sean más densas y pequeñas. (Tabla 6).

Tabla 6. Pacientes según niveles de HDL-colesterol

Niveles de HDL-Colesterol	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino			
	No.	%*	No.	%*	No.	%*
Normales	16	13,4	12	10,1	28	23,5
Alterados	65	54,6	26	21,8	91	76,5
Total	81	68,1	38	31,9	119	100,0

* Sobre la base del total de pacientes

$$\bar{x}_{\text{en base al total}} = 1,03 \text{ mmol/L} \quad S_{\text{en base al total}} = 0,47 \text{ mmol/L}$$

A continuación, se muestran los valores de PAOP, MAD, GSH según pacientes con SM estudiados. Todos estos valores, en los pacientes resultaron estar alterados con respecto a los valores de referencias. Estadísticamente estas variables

seguían una distribución normal de probabilidades, además se demuestra que existieron diferencias estadísticamente significativas entre los valores obtenidos con respecto a valores de referencias con una $p < 0,05$. (Tabla 7).

Tabla 7. Valores de PAOP, MAD, GSH según pacientes con SM

Variables	\bar{x}	S	I.C.	Valores de referencias (\bar{x} , S)	P
PAOP	34,267	9,5913	32,526; 36,008	12,13 ±0,93	P=0,00
MAD	10,577	3,4520	9,951; 11,204	4,51 ±0,86	P=0,00
GSH	4,373	1,6814	4,068; 4,678	8,30 ±1,42	P=0,00

DISCUSIÓN

Si bien existen opiniones diversas en cuanto al diagnóstico del síndrome metabólico, los estudios realizados, muestran una mayor presencia de marcadores biológicos de estrés oxidativo en el diagnóstico.⁽¹⁹⁾

Los valores de GSH son utilizados como indicador indirecto de la defensa antioxidante, por su función como sustrato del glutatión peroxidasa

para la neutralización del H₂O₂. Si se acepta esta función, se comprenden entonces los valores significativamente menores en este grupo de pacientes portadores del SM, lo cual significa que en estos enfermos hay menor protección ante las especies reactivas de oxígeno, y por tanto, están expuestos a sus efectos patogénicos. Este estrés oxidativo (EO) sería uno de los mecanismos en el daño vascular que lleva a la aterosclerosis. La literatura médica recoge la asociación entre estos fenómenos. Se ha postulado que el EO

produce insulinoresistencia a través de la afectación de la fosforilación inducida por insulina y de la redistribución celular del sustrato del receptor de insulina (IRS-1) y el fosfatidilinositol-3-kinasa, reduciendo la expresión del GLUT-4 y su actividad. A su vez, la hiperinsulinemia resultante de la insulinoresistencia conlleva al EO al propiciar la acumulación de peróxido de hidrógeno y de anión superóxido⁽²⁰⁾ y la inhibición de las catalasas.⁽¹⁸⁾ Se pudo constatar un aumento de la concentración de los marcadores de daño a biomoléculas (MDA, PAOP), una disminución en las concentraciones de GSH. Los PAOP son el resultado del entrecruzamiento, agregación y fragmentación de las proteínas como consecuencia de su oxidación. Estos eventos generan cambios en la hidrofobicidad, conformación, alteración en la susceptibilidad a la acción de enzimas proteolíticas o formación de nuevos grupos reactivos como son los hidroperóxidos.

En opinión de diversos autores, podría existir una asociación entre el estrés oxidativo y el SM, dado que 4 de sus 5 componentes se caracterizan por mayor producción de radicales libres y por disfunción endotelial.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran la no existencia de conflictos de intereses en el estudio.

Los roles de autoría:

1. Conceptualización: Axana Rodríguez Núñez, Jorge Calá Fernández.
2. Curación de datos: Axana Rodríguez Núñez, Jorge Calá Fernández.
3. Análisis formal: Miguel Ángel Montoya Deler.
4. Adquisición de fondos: Axana Rodríguez Núñez.
5. Investigación: Axana Rodríguez Núñez.
6. Metodología: Miguel Ángel Montoya Deler.
7. Administración del proyecto: Axana Rodríguez Núñez.
8. Recursos: Axana Rodríguez Núñez, Jorge Calá Fernández, Haydee Cruz Vadell.

9. Software: Miguel Ángel Montoya Deler.
10. Supervisión: Axana Rodríguez Núñez, Jorge Calá Fernández.
11. Validación: Axana Rodríguez Núñez, Jorge Calá Fernández.
12. Visualización: Axana Rodríguez Núñez, Miguel Ángel Montoya Deler.
13. Redacción del borrador original: Axana Rodríguez Núñez, Miguel Ángel Montoya Deler.
14. Redacción revisión y edición: Axana Rodríguez Núñez.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Asociación Catalana de Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Estrés oxidativo en las enfermedades metabólicas hereditarias [Internet]. Barcelona: Asociación Catalana de Enfermedades Metabólicas Hereditarias; 2016 [citado 23 Sep 2020]. Disponible en: <https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/noticia/estres-oxidativo-enfermedades-metabolicas-hereditarias-ecm>
2. Constanza L, Muñoz M. Estrés oxidativo: origen, evolución y consecuencias de la toxicidad del oxígeno. Nova [revista en Internet]. 2012 [citado 19 Nov 2019];10(8):[aprox. 10p]. Disponible en: <https://www.scielo.org.co/pdf/nova/v10n18/v10n18a08.pdf>
3. Viada E, Gómez L, Campaña IR. Estrés oxidativo. CCM [revista en Internet]. 2017 [citado 24 Sep 2019];21(1):[aprox. 15p]. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812017000100014&lng=es
4. Schulz E, Wenzel P, Munzel T, Daiber A. Mitochondrial redox signaling: interaction of mitochondrial reactive oxygen species with other sources of oxidative stress. Antioxid. Redox Signal. 2014;20(2):308-24
5. Gutiérrez R. ¿Qué es el estrés oxidativo y cómo combatirlo? [Internet]. México: Diario Médico de México; 2016 [citado 24 Abr 2019]. Disponible en: <https://www.meds.cl/noticias-y-actualidad/detalle/que-es-el-estres-oxidativo-y-como-combatirlo>
6. Tursi L, Vázquez A, Vázquez A, Sáez G, Ismail

- A, Gumbau V. Estrés oxidativo: estudio comparativo entre un grupo de población normal y un grupo de población obesa mórbida. *Nutr Hosp [revista en Internet]*. 2013 [citado 15 Sep 2017];28(3):[aprox. 5p]. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112013000300017&lng=es
7. Rafael R. Evolución del concepto de “Estrés Oxidativo”. *An Facultad Med [revista en Internet]*. 2014 [citado 23 Oct 2019];1(2):[aprox. 12p]. Disponible en: <https://www.anfamed.edu.uy/index.php/rev/artic/e/view/114>
8. Venereo JR. Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. *Rev Cub Med Mil [revista en Internet]*. 2002 [citado 2 Feb 2019];31(2):[aprox. 8p]. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572002000200009&lng=es
9. González I. Radicales libres: Algunas consideraciones clínicas. *Gac Méd Caracas [revista en Internet]*. 2006 [citado 22 Ene 2015];114(2):[aprox. 8p]. Disponible en: https://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0367-47622006000200001&lng=es
10. MedlinePlus. Cambios en órganos, tejidos y células por el envejecimiento [Internet]. Rockville Pike: Biblioteca Nacional de Medicina de los E.U; 2020 [citado 3 Dic 2020]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/004012.htm>
11. Alfadda AA, Sallam RM. Reactive oxygen species in health and disease. *J Biomed Biotechnol*. 2012;93(64):86
12. Bonassi S, Au WW. Biomarkers in molecular epidemiology studies for health risk prediction. *Mutat Res*. 2002;511(1):73-86
13. Dorjgochoo T, Gao YT, Chow WH, Shu XO, Yang G, Cai Q, et al. Major metabolite of F2-isoprostane in urine may be a more sensitive biomarker of oxidative stress than isoprostane itself. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(2):405-14
14. Molphy Z, Slator C, Chatgialiloglu C, Kellet A. DNA oxidation profiles of copper phenantrene chemical nucleases. *Front Chem*. 2015;3(1):28
15. Zadeh JN, Cooper MB, Ziegler D, Betteridge DJ. Urinary 8-epi-PGF2alpha and its endogenous beta-oxidation products (2,3-dinor and 2,3-dinor-5,6-dihydro) as biomarkers of total body oxidative stress. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;330(3):731-6
16. González R, Cardentey J. ¿Somos responsables del síndrome metabólico y sus consecuencias?. *Medicentro Electrónica [revista en Internet]*. 2016 [citado 15 Sep 2017];20(1):[aprox. 3p]. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432016000100015&lng=es
17. González OC, Arpa A, Ferrándiz E. Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular en trabajadoras(es) de una institución de salud. *Rev Cub Med Mil [revista en Internet]*. 2015 [citado 15 Sep 2017];44(3):[aprox. 13p]. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572015000300001&lng=es
18. Bojorges LA, Castillo JA, Jiménez R. Factores de riesgo de síndrome metabólico en estudiantes de la universidad Pablo Guardado Chávez, año 2013. *Rev Cubana Invest Bioméd [revista en Internet]*. 2013 [citado 15 Sep 2017];32(4):[aprox. 10p]. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002013000400001&lng=es
19. Valdés E, Bencosme N. Síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular en personas con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Cubana Endocrinol [revista en Internet]*. 2013 [citado 15 Sep 2017];24(2):[aprox. 12p]. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532013000200003&lng=es
20. Fonte N, Sanabrá JG, Bencomo LM, Fonte A, Rodríguez IL. Factores de riesgo asociados y prevalencia de síndrome metabólico en la tercera edad. *Rev Ciencias Médicas Pinar del Río [revista en Internet]*. 2014 [citado 15 Sep 2017];18(6):[aprox. 15p]. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942014000600004&lng=es