

LA PROTECCIÓN MITOCONDRIAL

El envejecimiento se relaciona con una pérdida general de funciones, que tienen su origen en el deterioro celular. La mayor parte de los componentes celulares, incluidas las mitocondrias, requieren un reciclaje y regeneración continuos a lo largo de la vida. Dejando a un lado las enfermedades mitocondriales de origen hereditario, las alteraciones en la biogénesis mitocondrial pueden afectar a las **funciones cerebrales**, a la **capacidad muscular y cardiovascular**, a **funciones digestivas** clave e incluso a la **inmunidad**. Todas estas implicaciones puede marcar la diferencia en nuestra calidad de vida, especialmente en las últimas décadas de la misma.

ERGYCELL es una sinergia de activos naturales, con efecto protector de la homeostasis mitocondrial, compuesta de aminoácidos, antioxidantes, Trans-resveratrol, Coenzima Q-10, Ácido Alfa Lipoico en su forma R, vitaminas y oligoelementos seleccionados.

ERGYCELL se puede aconsejar siempre que se desee **ralentizar el envejecimiento y potenciar la energía**:

- En procesos **crónico-degenerativos e inflamatorios**.
- Con el objetivo de **mejorar la salud y resistencia cardiovascular**.
- Como coadyuvante en los **Síndromes de Sensibilidad Central** (Fibromialgia, Síndrome de Fatiga Crónica...)
- Para mejorar o proteger las **funciones cognitivas, neurológicas y de concentración**.
- Si se presentan signos del **envejecimiento de manera precoz** (piel envejecida, flacidez de tejidos, manchas oscuras en la piel, pérdida acelerada de agudeza visual, etc.).

CONSEJOS DE USO

3 a 4 cápsulas al día, fuera de las comidas.



Desaconsejado en niños, en caso de embarazo, en periodo de lactancia



Desaconsejado para los diabéticos (ácido alfa-lipoico)



supervisión de un profesional de la salud en caso de toma de antiagregantes o de cualquier tratamiento médico (trans-resveratrol)

INGREDIENTES

N-Acetil L-Cisteína, Acetil L-Carnitina HCl, Fibra de arroz (*Oriza sativa* L.), agente de carga: Fosfato bicálcico anhidro, L- ascorbato cálcico (vitamina C), Ácido alfa-Lipoico en forma R, Coenzima Q10, Succinato ácido natural de D-alfa-tocoferilo (vitamina E natural), Bisglicinato de zinc, *Trans-resveratrol* de origen vegetal (origen no UE), Nicotinamida (vitamina B3), Bisglicinato de manganeso, Bisglicinato de cobre, Clorhidrato de piridoxina (vitamina B6), Riboflavina (vitamina B2), Clorhidrato de tiamina (vitamina B1), L-metilfolato de calcio (vitamina B9), Molibdato de sodio, Selenita de sodio.

Cápsula: de origen vegetal (agente de recubrimiento: HPMC, colorante: complejo cúprico de clorofilina).

COMPOSICIÓN por:

	3 cápsulas	IR*
N-Acetil-Cisteína	400 mg	-
Acetil-L-Carnitina	400 mg	-
Vitamina C	166 mg	208
Ácido Alfa lipoico (forma R)	100 mg	-
Coenzima Q10	60 mg	-
Vitamina E	35,7 mg	298
Trans-resveratrol	20 mg	-
Vitamina B3	12 mg	75
Zinc	10 mg	100
Vitamina B6	3 mg	214
Vitamina B2	2,5 mg	179
Vitamina B1	2 mg	182
Manganeso	2 mg	100
Cobre	1 mg	100
Vitamina B9 metilada	60 µg	30
Molibdeno	50 µg	100
Selenio	55 µg	100

* Ingestas de referencia



PRESENTACIÓN

Bote de 90 cápsulas

N.R.G.S.A.: 26.02.465/SS

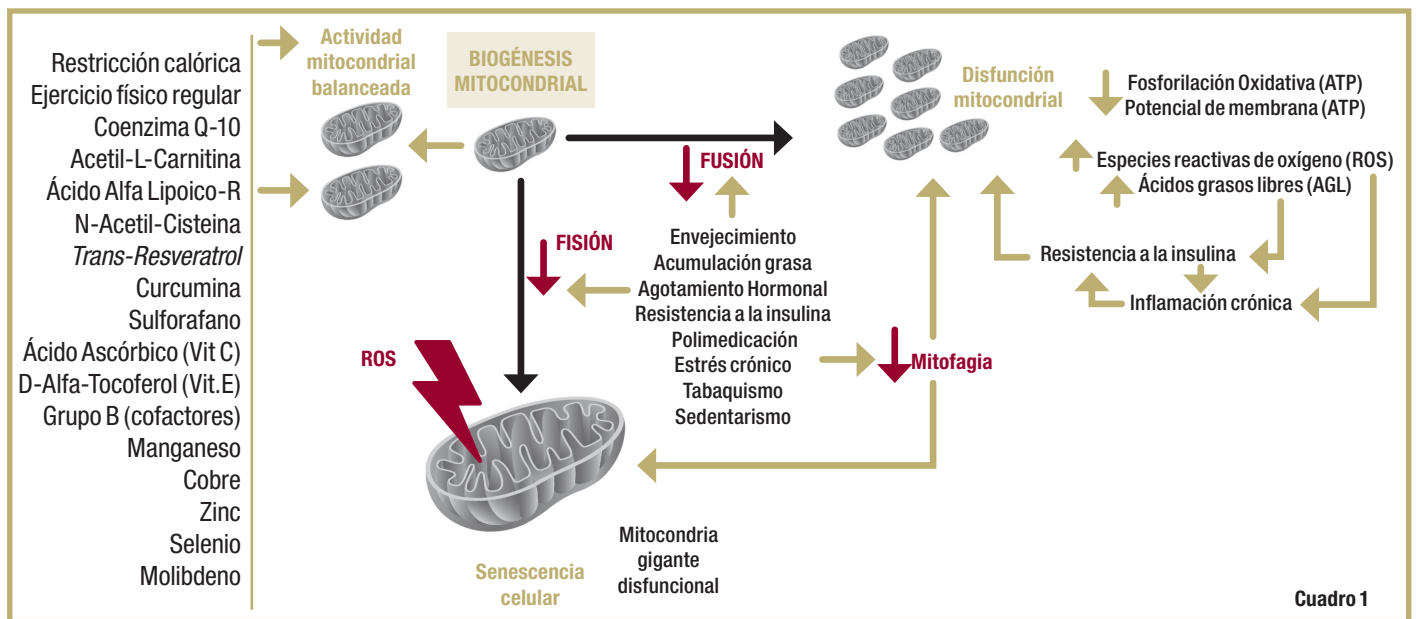


Homeostasis Mitocondrial: factor clave de la salud

El metabolismo energético tiene lugar en la célula y, de manera particular, en las mitocondrias. La generación de ATP a través de la fosforilación oxidativa en la cadena respiratoria es una de las principales funciones de la mitocondria en la célula, además de la beta-oxidación de los ácidos grasos, el ciclo de Krebs, el ciclo de la urea, etc. La mayor o menor presencia de mitocondrias en las células (y sus correspondientes tejidos) es directamente proporcional a la necesidad de energía de estas. Así, por ejemplo, los hematíes no tienen mitocondrias, los ovocitos son las células con mayor cantidad de ellas, y están especialmente presentes en tejidos y órganos que acumulan grasa, incluidos el tejido adiposo, el músculo, el hígado, y el cerebro, además de aquellos con una importante dependencia energética, como el corazón, los ojos y los riñones.

Se define como **disfunción mitocondrial, una reducción en el número, densidad o función de las mitocondrias**. Estas son particularmente susceptibles a sufrir daños, ya que son la principal maquinaria bioenergética y fuente de estrés oxidativo en las células. **El control efectivo de la biogénesis y el recambio mitocondrial, por lo tanto, se vuelve crucial para el mantenimiento de la producción de energía, la prevención del estrés oxidativo endógeno y la promoción de un envejecimiento saludable.**

El envejecimiento, y su correspondiente reducción de hormonas sexuales, producen un desequilibrio en la homeostasis mitocondrial causando la acumulación de mitocondrias dañadas, como **mitocondrias gigantes o pequeñas y disfuncionales**. La trascendencia de los **procesos de mito y autofagia** también se ve afectada. Estos eventos provocan la reducción de la fosforilación oxidativa y del potencial de membrana, así como el aumento de las especies reactivas de oxígeno (ROS) y de ácidos grasos libres (AGL). La acumulación de estos últimos se ha vinculado con la génesis de la Resistencia a la Insulina (RI), sin embargo, cabe destacar que la mayoría de las evidencias existentes sugieren que la disfunción mitocondrial es consecuencia, en buena medida, de la resistencia a la insulina crónica y no su causa. Además, los fenómenos de **fusión y fisión** demuestran que la dinámica mitocondrial juega un papel central en el control de la viabilidad celular y **cualquier error derivado de su mal funcionamiento puede acarrear serias dificultades que se traducen en importantes problemas de salud**. Algunos factores, como la **restricción calórica, el ejercicio físico regular** o varios **nutracéuticos** han demostrado su interés en reducir la disfunción mitocondrial al mantener su biogénesis, particularmente el equilibrio de fusión/fisión y mito y autofagia, durante el envejecimiento^[1,2].



FUSIÓN, FISIÓN, MITOFAGIA Y HOMEOSTASIS MITOCONDRIAL

Los eventos de la dinámica mitocondrial más estudiados son la fusión y la fisión (división) mitocondrial. Estos procesos suceden continuamente y permiten que porciones funcionales de la red mitocondrial se separen y se reubiquen dentro de la célula para la producción de energía, resultando **esenciales para el mantenimiento y distribución del ADN mitocondrial, el control de calidad del orgánulo y la regulación de la apoptosis**. Por otro lado, las mitocondrias dañadas o disfuncionales se eliminan mediante un proceso regulado llamado **mitofagia**, una forma de autofagia selectiva. La autofagia es el mecanismo de degradación donde una vesícula de doble membrana, el autofagosoma, se forma alrededor de los componentes celulares dañados y luego se fusiona con un lisosoma para la degradación del contenido. Cuando las porciones dañadas de la red mitocondrial no pueden generar potencial de membrana, se fisian y son eliminadas por mitofagia. No obstante, **la mitofagia, tal como la fusión y fisión, se puede ver inhibida por determinados factores, como la acumulación de grasa, el agotamiento hormonal, la resistencia a la insulina, la polimedicación, el sedentarismo, el tabaquismo o el estrés crónico.**

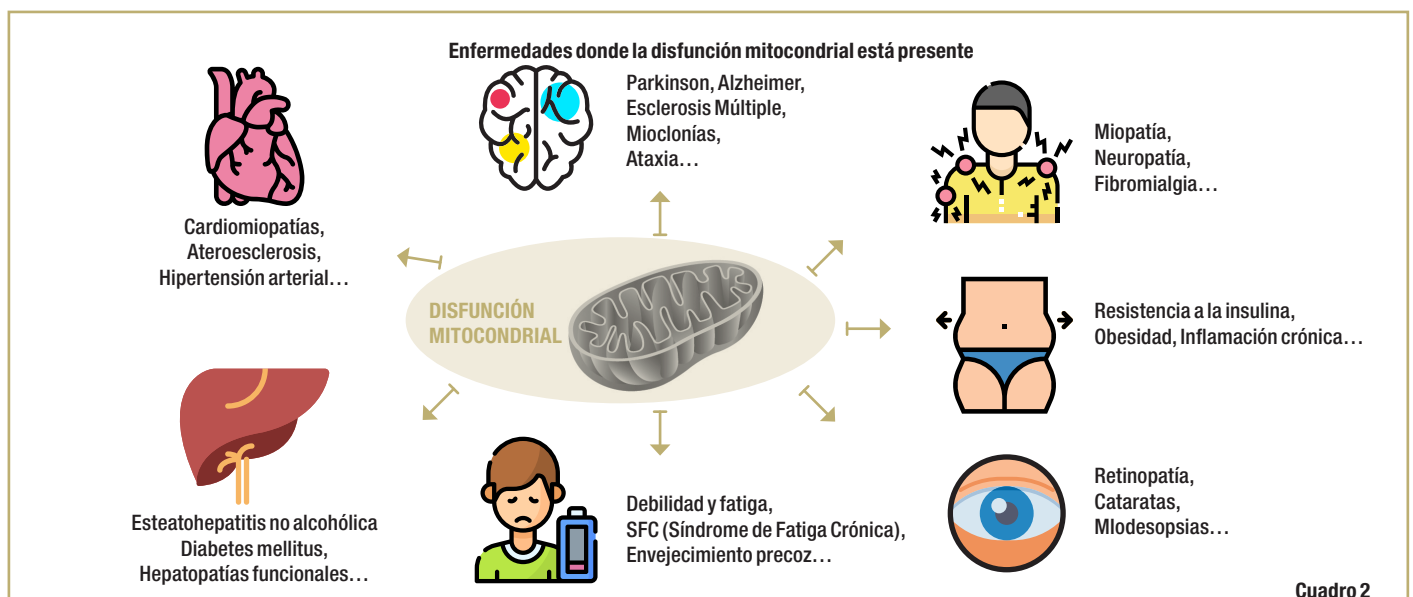


Homeostasis Mitochondrial: factor clave de la salud

La **disfunción mitocondrial y los defectos en el metabolismo oxidativo** son un rasgo característico de muchas enfermedades crónicas que actualmente no están clasificadas como enfermedades mitocondriales primarias. Algunos ejemplos de estas incluyen: Enfermedad de **Parkinson** ^[4,5], **Alzheimer** ^[6,7], **Esclerosis Múltiple** ^[8], **Síndrome de Fatiga Crónica** ^[9,10], **Fibromialgia** ^[11], **enfermedades cardiovasculares** ^[12], **obesidad y Diabetes Mellitus** ^[13,14], entre otras. Si bien es cierto que en algunos de estos casos la implicación de la disfunción mitocondrial parece más directa que en otros, las investigaciones han revelado que la presencia de estrés oxidativo crónico es un hallazgo casi invariable en los pacientes estudiados a los que se les dieron estos diagnósticos. Este estado se caracteriza por **elevación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y niveles insuficientes de glutatión reducido (GSH)**, siempre acompañado de **una inflamación sistémica crónica, con niveles elevados de citocinas proinflamatorias**.

Actualmente se define el estrés oxidativo como “una ruptura de la señalización y el control redox”. **La fuente endógena de ROS más importante es el metabolismo mitocondrial de transporte**

de electrones, que utiliza casi el 90% de O2 consumido para la fosforilación oxidativa. La correcta respuesta a la producción de ROS es crítica para prevenir el daño oxidativo y para mantener la supervivencia celular. La liberación de ROS tiene efectos perjudiciales sobre los componentes mitocondriales como el ADN mitocondrial (ADNmt), las membranas mitocondriales y las proteínas de la cadena respiratoria, así como el ADN nuclear, lo que conduce a una función mitocondrial deteriorada. **El estrés oxidativo inducido por la sobreproducción de ROS en las mitocondrias está emergiendo como un factor crítico que participa en la etiopatogenia de numerosas enfermedades como las expuestas anteriormente** ^[2,15]. Aunque resulta fundamental evitar, en la medida posible, las fuentes exógenas de estrés oxidativo (ver Cuadro 1), actualmente disponemos de una plétora de investigaciones que demuestran que ciertos activos naturales, generalmente denominados antioxidantes, tienen la capacidad de contrarrestar los efectos deletéreos de las ROS, equilibrar y optimizar el metabolismo mitocondrial y, como consecuencia, **ralentizar el envejecimiento celular**.



Mitoprotect®: un concepto único de protección mitocondrial comprobada

El concepto **MITO Protect** nace desde una profunda reflexión técnica, en base a las últimas investigaciones, como respuesta al trascendental **objetivo de mantener una biogénesis mitocondrial correctamente balanceada y una eficaz protección frente al estrés oxidativo endógeno, origen de infinidad de problemas crónico-degenerativos, inflamatorios, neurológicos y metabólicos.** Mitoprotect® es la suma de 5 acciones clave que confieren **PROTECCIÓN MITOCONDRIAL**:



Energía mitocondrial
Coenzima Q10
Acetil-L-Carnitina

Activadores de Nrf2
Trans-resveratrol

Tioles protectores
N-Acetil-Cisteína
Ácido α-lipoico

Cofactores enzimáticos
Vitaminas C y E
Vitaminas B1, B2, B3, B6, B9

Activadores funcionales
Molibdeno, Zinc, Cobre, Manganeso, Selenio



«MITOprotect» un nuevo concepto de protección mitocondrial

■ Coenzima Q-10 y Acetil-L-Carnitina

La **coenzima Q10** (CoQ10), o ubiquinona, es una molécula lipofílica que se encuentra en las membranas de todas nuestras células, especialmente en la membrana mitocondrial. La CoQ10 es un componente de la cadena de transporte de electrones y participa en la respiración celular aeróbica, **generando energía en forma de ATP**. El noventa y cinco por ciento de la energía del cuerpo humano se genera de esta manera. Los dos factores que llevan a la deficiencia de CoQ10 son la **biosíntesis reducida** (proceso natural en las últimas décadas de la vida y también inducida con la toma crónica de estatinas y betabloqueantes) y un **aumento en la utilización**, generalmente asociado a ciertas patologías con alto estrés oxidativo. Se han realizado multitud de investigaciones que demuestran la utilidad de la CoQ10 en situaciones fisiopatológicas donde la homeostasis mitocondrial se encuentra alterada, tales como fibromialgia, procesos neurodegenerativos, fatiga crónica e insuficiencia cardíaca, entre otros (16, 17, 18).

La **Acetil-L-Carnitina (ALC)** trabaja en perfecta armonía con la CoQ10, dado que la carnitina transporta de manera muy eficiente los ácidos grasos de cadena larga a las mitocondrias, donde una serie de reacciones químicas **convierten estas grasas en energía**. Esto se conoce como el transportador de carnitina. El componente **acetil permite que la acetil-L-carnitina sea activa también en el cerebro y las fibras nerviosas**. La ALC pasa fácilmente a través de la barrera hematoencefálica para operar dentro de las neuronas, potenciando el metabolismo graso de la célula, asegurando el funcionamiento eficiente de la mitocondria. **La ALC promueve el uso eficiente de la energía en el cerebro y optimiza el metabolismo de la acetilcolina, vital para la memoria y la neuroplasticidad** [19,20].

■ Trans-resveratrol

El resveratrol, junto con el sulforafano y la cúrcuma, **es uno de los más eficientes activadores de la Nrf2, factor que regula más de 600 genes, entre ellos, más de 100 están codificados para proteínas citoprotectoras**, que aumentan el metabolismo y la eliminación de toxinas, reducen el estrés oxidativo y mantienen la homeostasis mitocondrial (ver Cuadro 3). En estudios preclínicos se ha demostrado que el resveratrol **mejora la biogénesis y función mitocondrial** y protege contra enfermedades metabólicas activando SIRT1 y PGC-1alpha [21]. El resveratrol es un polifenol que está formado por dos isómeros, el *cis* y el *trans* del resveratrol. **El trans-resveratrol es la forma más estable y activa del resveratrol, por lo que tiene una biodisponibilidad más alta, y, por tanto, mayor eficacia**.

■ N-Acetil-Cisteína (NAC) y Ácido Alfa Lipoico (AAL)

Estos compuestos orgánicos **tiol o grupo sulfhidrilo** (contienen azufre) han demostrado en las últimas décadas un interés contrastado como antioxidantes o activadores de antioxidantes endógenos. Tanto en modelos *in vitro* como *in vivo* el **NAC se comporta como antioxidante directo** sobre ciertas especies oxidantes, pero **también una acción indirecta, pero muy efectiva, como precursor del GSH** (Glutación Reducido), el principal sistema de eliminación de H₂O₂ en la mitocondria, que a través de la peroxidasa dependiente de selenio (GPX) lo transforma en agua a costa de su oxidación. El GSH resulta crucial en la protección de la mitocondria hepática frente a la oxidación [22,23]. Por otro lado, **el AAL aumenta el nivel de glutación (GSH) y la actividad de la glutación peroxidasa (GPX)**, y junto con la Acetil-L-Carnitina (ALC) participa en **ralentizar el envejecimiento mitocondrial**, especialmente a nivel **neuronal, muscular y cardíaco** [24,27]. El AAL puede estar en forma R y S, pero es **la forma R la biológicamente activa y la que presenta sus propiedades antioxidantes hidro y liposo**.

EL PAPEL CRUCIAL DEL NRF2

Identificado hace más de 20 años, tema de más de 5.500 artículos publicados, Nrf2, o factor nuclear eritroide 2 Nrf2, es un factor de transcripción sensible a redox trascendental en todos los mamíferos. Se le conoce como **el activador de la defensa celular, el principal interruptor antioxidante y el “guardián” de la salud y la longevidad**. Sabemos que la activación de Nrf2 crea una producción posterior de proteínas y enzimas antioxidantes, que proporcionan beneficios más allá de los antioxidantes de acción directa.

Los suplementos antioxidantes tienen una acción directa sobre el efecto oxidativo de los radicales libres, como las especies reactivas de oxígeno (ROS) y las especies reactivas de nitrógeno (RNS). Sin embargo, **con el descubrimiento de Nrf2 y su ruta de señalización, ahora es posible mejorar indirectamente los sistemas de defensa celular**. Al regular una gran red de genes protectores de células (citoprotectores), la activación de Nrf2 es fundamental para la capacidad del cuerpo de hacer frente a los estresores internos y externos, incluidos los inflamatorios, oxidativos y ambientales. Imprescindible para la homeostasis mitocondrial y su integridad estructural, **Nrf2 es una clave intrínseca que modula la expresión génica del antioxidante primario de la célula, la desintoxicación y los mecanismos inflamatorios**.

- Houghton CA, Fassett RG, Coombes JS. Sulforaphane and other nutrigenomic Nrf2 activators: can the clinician's expectation be matched by the reality? *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:7857186.

- Egger AL, Savinov SN. Chemical and biological mechanisms of phytochemical activation of Nrf2 and importance in disease prevention. *Recent Adv Phytochem* 2013;43:121-155.

- Dinkova-Kostova AT, Abramov AY. The emerging role of Nrf2 in mitochondrial function. *Free Radic Biol Med* 2015;88(Pt B):179-188.

Cuadro 3



«MITOprotect» un nuevo concepto de protección mitocondrial

Cofactores enzimáticos

Las **vitaminas C y E**, junto con el GSH, conforman un grupo de agentes reductores capaces de donar electrones a especies reactivas y neutralizar así su potencial oxidativo. El **D-alfa-tocoferol** (forma activa de la vitamina E) es una de las primeras **barreras frente a la peroxidación de los ácidos grasos**, estando muy presente en las membranas celulares y mitocondriales, actuando en **sinergia con el Selenio**, economizándose el uno al otro. Además, la vitamina E, en modelos preclínicos, ha demostrado **actividad antioxidante mitocondrial y neuroprotectora** (28). Por otro lado, la **vitamina C reduce la apoptosis oxidativa**, confiere protección genómica al **extinguir los ROS intracelulares mitocondriales** y participa en la reducción mitocondrial del alfa-tocoferol y del glutatión desde sus formas oxidadas, recuperándolos, por tanto, a sus formas activas y antioxidantes [29].

Diferentes **vitaminas del grupo B** desempeñan un papel crucial en el metabolismo mitocondrial.

La vitamina **B1 (Tiamina)** ayuda a la conversión del piruvato a **acetil coenzima A**, permitiendo que se lleve a cabo el ciclo de Krebs.

La vitamina **B2 (Riboflavina)** interviene en la transferencia de energía en el ciclo de Krebs, y la **beta oxidación** en el complejo II de la cadena de transporte de electrones.

La trascendental **NAD+** se fabrica a partir de la **niacina (B3)** y al aceptar protones y electrones se transforma en **NADH**, clave en la cadena de transporte de electrones.

La vitamina **B5 (Ácido pantoténico)** actúa como precursor de la **coenzima A (CoA)**, que, en forma de acetil-CoA, es el **producto de entrada del ciclo de Krebs**, siendo además coenzima del piruvato deshidrogenasa.

Aunque la vitamina **B6** no participa directamente en el ciclo de Krebs, es esencial para los **citocromos de la cadena de transporte de electrones** y para el buen funcionamiento de la **CoQ10**.

Los **folatos (B9)** en su forma intracelular (5-MTHF) es un cofactor **básico de la metilación en el ADN** que determinan la expresión génica y la conformación cromosómica [30].

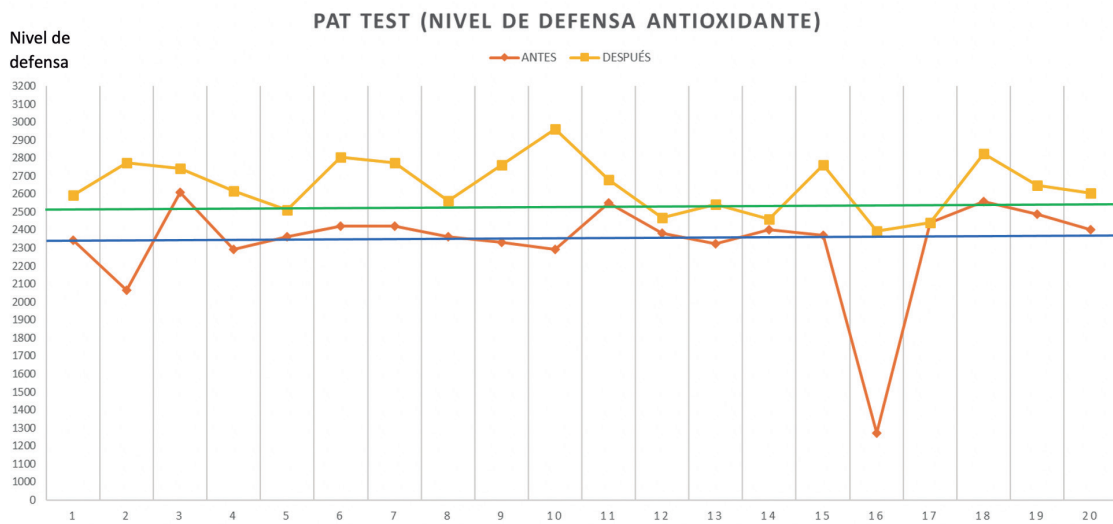
Activadores Funcionales

El **Molibdeno** es un cofactor o activador funcional de cuatro enzimas, tres de ellas catalizan fenómenos de biotransformación y detoxificación (sulfito-oxidasa, xantina-oxidasa y aldehído-oxidasa), y la cuarta, la **amidoxina mitocondrial componente reductor (mARC) forma parte de un sistema enzimático que cataliza la desintoxicación de bases mutagénicas N-hidroxilados**, confiriendo así un extra de protección mitocondrial [31].

La superóxido dismutasa de **manganeso (MnSOD)** es la **principal enzima antioxidante en la mitocondria**, ya que **cataliza la conversión de los radicales superóxido en peróxido de hidrógeno**, para luego ser reducido en agua por el GSH, especialmente. La deficiencia en **Zinc** está fuertemente asociada con defectos del sistema neuronal e inmune, participando como antioxidante a través de la **acción catalítica de la superóxido dismutasa de cobre/zinc (CuZnSOD)**, la estabilización de la estructura de la membrana, la protección de los grupos de proteínas sulfhidrilo y la regulación positiva de la expresión de metalotioneína.

El **Selenio**, además de actuar en sinergia con las vitaminas C y E, ser **cofactor del Glutatión Peroxidasa (GPX)** y fundamental para el sistema inmunitario y endocrino, parece ser capaz de **proteger a nivel neurológico** contra el daño celular inducido por glutamato, en el que la disfunción mitocondrial se considera una característica patológica importante, al resolver significativamente el daño estructural de las mitocondrias, aliviar el estrés oxidativo y modular el proceso de mitofagia [32].

Determinación del efecto en la capacidad antioxidante (sistema pat) y el estrés oxidativo (sistema d-roms) plasmático en sangre capilar de un nuevo suplemento dietético (ERGYCELL®)



Felipe Hernández Ramos, Juan Proaño Cosgaya, Carlos Morales Martín



BIBLIOGRAFÍA

- [1] López-Lluch G, Irueta PM, Navas P, de Cabo R. Mitochondrial biogenesis and healthy aging. *Exp Gerontol*. 2008 Sep;43(9):813-9. doi: 10.1016/j.exger.2008.06.014. Epub 2008 Jul 9. PMID: 18662766; PMCID: PMC2562606.
- [2] Yang N, Guan QW, Chen FH, Xia QX, Yin XX, Zhou HH, Mao XY. Antioxidants Targeting Mitochondrial Oxidative Stress: Promising Neuroprotectants for Epilepsy. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Nov 25;2020:6687185. doi: 10.1155/2020/6687185. PMID: 33299529; PMCID: PMC7710440.
- [3] Morris, G., Berk, M. Los muchos caminos hacia la disfunción mitocondrial en los trastornos neuroinmunes y neuropsiquiátricos. *BMC Med* 13, 68 (2015). <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0310-y>
- [4] Abou-Sleiman PM, Muqit MM, Wood NW. Expanding insights of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci*. 2006 Mar;7(3):207-19. doi: 10.1038/nrn1868. PMID: 16495942.
- [5] Schapira AH, Cooper JM, Dexter D, Clark JB, Jenner P, Marsden CD. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *J Neurochem*. 1990 Mar;54(3):823-7. doi: 10.1111/j.1471-4159.1990.tb02325.x. PMID: 2154550.
- [6] Bonilla E, Tanji K, Hirano M, Vu TH, DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial involvement in Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*. 1999 Feb 9;1410(2):171-82. doi: 10.1016/s0005-2728(98)00165-0. PMID: 10076025.
- [7] Brown AM, Sheu RK, Mohs R, Haroutunian V, Blass JP. Correlation of the clinical severity of Alzheimer's disease with an aberration in mitochondrial DNA (mtDNA). *J Mol Neurosci*. 2001 Feb;16(1):41-8. doi: 10.1385/JMN:16:1:41. PMID: 11345519.
- [8] Fischer MT, Sharma R, Lim JL, Haider L, Frischer JM, Drexhage J, Mahad D, Bradl M, van Horssen J, Lassmann H. NADPH oxidase expression in active multiple sclerosis lesions in relation to oxidative tissue damage and mitochondrial injury. *Brain*. 2012 Mar;135(Pt 3):886-99. doi: 10.1093/brain/awo012. PMID: 22366799; PMCID: PMC3286337.
- [9] Morris G, Maes M. Mitochondrial dysfunctions in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome explained by activated immuno-inflammatory, oxidative and nitrosative stress pathways. *Metab Brain Dis*. 2014 Mar;29(1):19-36. doi: 10.1007/s11011-013-9435-x. Epub 2013 Sep 10. PMID: 24557875.
- [10] Myhill S, Booth NE, McLaren-Howard J. Síndrome de fatiga crónica y disfunción mitocondrial. *Int J Clin Exp Med*. 2009; 2(1): 1-16.
- [11] Cordero MD, de Miguel M, Moreno-Fernández AM. La disfunción mitocondrial en la fibromialgia y su implicación en la patogénesis de la enfermedad [Mitochondrial dysfunction in fibromyalgia and its implication in the pathogenesis of disease]. *Med Clin (Barc)*. 2011 Mar 12;136(6):252-6. Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2010.01.030. Epub 2010 Apr 24. PMID: 20417529.
- [12] Georgios Karamanlidis, PhD, Luigino Nascimben, MD, PhD, Gregory S. Couper, MD, Prem S., Shekar, MD, Federica del Monte, MD, PhD, and Rong Tian, MD, PhD. Defective DNA Replication Impairs Mitochondrial Biogenesis In Human Failing Hearts Karamanlidis: Mitochondrial biogenesis in human heart failure. National Institutes of Health. *Circ Res*. 2010 May 14; 106(9): 1541-1548. doi:10.1161/CIRCRESAHA.109.212753.
- [13] Højlund K, Mogensen M, Sahlin K, Beck-Nielsen H. Mitochondrial dysfunction in type 2 diabetes and obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008 Sep;37(3):713-31, x. doi: 10.1016/j.ecl.2008.06.006. PMID: 18775360.
- [14] Roden M. Muscle triglycerides and mitochondrial function: possible mechanisms for the development of type 2 diabetes. *Int J Obes (Lond)*. 2005 Sep;29 Suppl 2:S111-5. doi: 10.1038/sj.ijo.0803102. PMID: 16385762.
- [15] MSc. Mei-Li Díaz-Hung, Dra. María Elena González Fraguera, DrC. Lisette Blanco Lezcano. Glutathione antioxidant system in the etiopathology of nigrostriatal dysfunction. *Rev Cubana Invest Bioméd* vol. 34 no. 2 Ciudad de la Habana abr.-jun. 2015; 34(2)
- [16] Cordero MD, Alcocer-Gómez E, de Miguel M, Culic O, Carrión AM, Alvarez-Suarez JM, Bullón P, Battino M, Fernández-Rodríguez A, Sánchez-Alcazar JA. Can coenzyme q10 improve clinical and molecular parameters in fibromyalgia? *Antioxid Redox Signal*. 2013 Oct 20;19(12):1356-61. doi: 10.1089/ars.2013.5260. Epub 2013 Apr 6. PMID: 23458405.
- [17] Mancuso M, Orsucci D, Volpi L, Calsolaro V, Siciliano G. Coenzyme Q10 in neuromuscular and neurodegenerative disorders. *Curr Drug Targets*. 2010 Jan;11(1):111-21. doi: 10.2174/138945010790031018. PMID: 20017723.
- [18] Mortensen SA, Rosenfeldt F, Kumar A, Dolliner P, Filipiak KJ, Pella D, Alehagen U, Steurer G, Littarru GP; Q-SYMBIO Study Investigators. The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from Q-SYMBIO: a randomized double-blind trial. *JACC Heart Fail*. 2014 Dec;2(6):641-9. doi: 10.1016/j.jchf.2014.06.008. Epub 2014 Oct 1. PMID: 25282031.
- [19] Ames BN, Liu J. Delaying the mitochondrial decay of aging with acetylcarnitine. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Nov;1033:108-16. doi: 10.1196/annals.1320.010. PMID: 15591008.
- [20] Ferreira GC, McKenna MC. L-Carnitine and Acetyl-L-carnitine Roles and Neuroprotection in Developing Brain. *Neurochem Res*. 2017 Jun;42(6):1661-1675. doi: 10.1007/s11064-017-2288-7. Epub 2017 May 16. PMID: 28508995; PMCID: PMC5621476.
- [21] Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F, Messadeq N, Milne J, Lambert P, Elliott P, Geny B, Laakso M, Puigserver P, Auwerx J. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. *Cell*. 2006 Dec 15;127(6):1109-22. doi: 10.1016/j.cell.2006.11.013. Epub 2006 Nov 16. PMID: 17112576.
- [22] Giancarlo Aldini, Alessandra Altomare, Giovanna Baron, Giulio Vistoli, Marina Carini, Luisa Borsani & Francesco Sergio (2018) N-acetilcisteína como antioxidante y agente de ruptura de disulfuros: las razones, *Free Radical Research*, 52: 7, 751-762 DOI: 10.1080/10715762.2018.1468564.
- [23] A. Morales, M. Marí, A. Colell, C. García-Ruiz y J.C. Fernández-Checa. XXXV CONGRESO ANUAL DE LA FUNDACIÓN/ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO. Estrés oxidativo mitocondrial en patología hepática. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33(Espec Congr 1):96-99.
- [24] Mignini F, Nasuti C, Fedeli D, Mattioli L, Cosenza M, Artico M, Gabbianelli R. Protective effect of alpha-lipoic acid on cypermethrin-induced oxidative stress in Wistar rats. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2013 Oct-Dec;26(4):871-81. doi: 10.1177/039463201302600405. PMID: 24355222.
- [25] Ames BN. Prevención de mutaciones, cáncer y otras enfermedades asociadas a la edad mediante la optimización de la ingesta de micronutrientes. *J Nucleic Acids*. 2010; 2010: 725071. Publicado el 22 de septiembre de 2010 doi: 10.4061 / 2010/725071.
- [26] Klaus Hager, Andres Marahrens, Marlene Kenkies, Peter Riederer, Gerald Münch. Alpha-lipoic acid as a new treatment option for Alzheimer type dementia. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, Volume 32, Issue 3, June 2001, Pages 275-282.
- [27] Monette JS, Gómez LA, Moreau RF, Dunn KC, Butler JA, Finlay LA, Michels AJ, Shay KP, Smith EJ, Hagen TM. (R)-Lipoic acid treatment restores ceramide balance in aging rat cardiac mitochondria. *Pharmacol Res*. 2011 Jan;63(1):23-9. doi: 10.1016/j.phrs.2010.09.007. Epub 2010 Oct 8. PMID: 20934512; PMCID: PMC3268156.
- [28] Barros DO, Xavier SM, Barbosa CO, Silva RF, Freitas RL, Maia FD, Oliveira AA, Freitas RM, Takahashi RN. Effects of the vitamin E in catalase activities in hippocampus after status epilepticus induced by pilocarpine in Wistar rats. *Neurosci Lett*. 2007 Apr 18;416(3):227-30. doi: 10.1016/j.neulet.2007.01.057. Epub 2007 Jan 30. PMID: 17383094.
- [29] Packer JE, Slater TF, Willson RL. Direct observation of a free radical interaction between vitamin E and vitamin C. *Nature*. 1979 Apr 19;278(5706):737-8. doi: 10.1038/278737a0. PMID: 431730.
- [30] Marriage B, Clandinin MT, Glerum DM. Nutritional cofactor treatment in mitochondrial disorders. *J Am Diet Assoc*. 2003 Aug;103(8):1029-38. doi: 10.1016/s0002-8223(03)00476-0. PMID: 12891154
- [31] Wahl B, Reichmann D, Nicks D, Krompholz N, Havemeyer A, Clement B, Messerschmidt T, Rothkegel M, Biester H, Hille R, Mendel RR, Bittner F. Biochemical and spectroscopic characterization of the human mitochondrial amidoxime reducing components hmARC-1 and hmARC-2 suggests the existence of a new molybdenum enzyme family in eukaryotes. *J Biol Chem*. 2010 Nov 26;285(48):37847-59. doi: 10.1074/jbc.M110.169532. Epub 2010 Sep 22. PMID: 20861021; PMCID: PMC2988388.
- [32] Ma YM, Ibeanu G, Wang LY, Zhang JZ, Chang Y, Dong JD, Li PA, Jing L. Selenium suppresses glutamate-induced cell death and prevents mitochondrial morphological dynamic alterations in hippocampal HT22 neuronal cells. *BMC Neurosci*. 2017 Jan 19;18(1):15. doi: 10.1186/s12868-017-0337-4. PMID: 28103798; PMCID: PMC5244737.