



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**“RELACIÓN DEL ESTRÉS OXIDATIVO
CON LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y
LA DIABETES MELLITUS EN ADULTOS MAYORES”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE
QUÍMICO BIÓLOGO FARMACÉUTICO**

P R E S E N T A

ANA MIGUEL MEJÍA

DIRECTORA: DRA. MIRNA RUIZ RAMOS

ASESORA: DRA. RAQUEL RETANA UGALDE

CIUDAD DE MÉXICO

JUNIO DE 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*Por que al hombre que le agrada,
Dios le da sabiduría, ciencia y gozo.*

Eclesiastés 2:26

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Mirna Ruiz Ramos, por brindarme su confianza, paciencia y compartir conmigo su conocimiento.

Al Dr. Victor Manuel Mendoza Nuñez, que a través de su experiencia y arduo trabajo permite la formación de nuevos profesionales.

A la Dra. Raquel Retana Ugalde por su valioso apoyo en la realización de este trabajo.

A Denisse Arellano Ruiz, por realizar la revisión de estilo.

A Gustavo Maldonado Pérez, por la edición de las figuras traducidas del inglés, utilizadas en este texto.

A cada uno de mis profesores, quienes de muchas maneras, contribuyeron a mi formación y me permitieron conocer que las cosas se pueden hacer bien y también, algunas veces, cómo no se deben hacer.

A todos ellos

GRACIAS.

DEDICATORIAS

Al Eterno, que es bendito, bueno y generoso. Que ha hecho todas las cosas y me permite disfrutarlas.

A mis padres, gracias por su amor, apoyo y el espacio que siempre me han brindado para ser y hacer.

Natanael, Eunice, Elena y Damaris, han estado para mí cuando han querido y siempre que los he necesitado, espero poder corresponderles a la altura de las circunstancias.

Camila, Megan y Jonathan ustedes son para mi el testimonio vivo de la magnificencia del Creador, son maravillosos y su existencia me llena de esperanza.

Amigos, qué les puedo decir, ustedes, cada uno, es y ha sido fundamental en mi vida y estoy agradecida por todas esas horas en que comparten su vida y belleza conmigo.

A Porfirio Rivero y Raymundo Sánchez, hombres valientes y generosos a quienes recuerdo con gran admiración.

Doy gracias al Creador por cada uno de ustedes. Los amo.

ÍNDICE

ÍNDICE DE CUADROS

ÍNDICE DE FIGURAS

ABREVIATURAS

I. RESUMEN	11
II. INTRODUCCIÓN	13
III. MARCO TEÓRICO	14
III.1 Envejecimiento	14
III.1.1 Definición	14
III.1.2 Características	14
III.1.3 Teorías del envejecimiento	15
III.1.3.1 Teorías estocásticas	16
III.1.3.2 Teorías deterministas	17
III.2 Transición demográfica	18
III.3 Transición epidemiológica	20
III.4 El envejecimiento y la teoría de los Radicales Libres	22
III.5 Radicales libres y Antioxidantes en el Organismo	22
III.5.1 Definición de radical libre	22
III.5.2 Especies reactivas de oxígeno	23
III.5.3 Especies reactivas de nitrógeno	23
III.5.4 Fuentes de radicales libres	24
III.5.5 Sistema Antioxidante	26
III.5.5.1 Mecanismos de acción de los antioxidantes primarios	27
III.5.5.2 Mecanismos de acción de los antioxidantes secundarios	28
III.6 Estrés Oxidativo	32
III.6.1 Acción de los RL sobre los carbohidratos	33
III.6.2 Acción de los RL sobre los lípidos	34
III.6.3 Acción de los RL sobre las proteínas	35
III.6.4 Acción de los RL sobre el ADN	36
III.6.5 Medición del EOx	36
III.7 Enfermedades crónicas degenerativas y estrés oxidativo	37
III.8 Diabetes mellitus	38
III.8.1 Clasificación y diagnóstico de DM	38
III.8.2 Prevalencia de DM en México	39
III.8.3 Estrés Oxidativo y Diabetes mellitus	40
III.8.3.1 Auto oxidación de la glucosa	41
III.8.3.2 Vía del sorbitol	41
III.8.3.3 Glicosilación no enzimática de proteínas	41
III.8.3.4 Resistencia a la Insulina y proceso inflamatorio crónico	43
III.9 Hipertensión arterial	45
III.9.1 Clasificación y diagnóstico de la HTA	45

III.9.2 Prevalencia de HTA en México	46
III.9.3 Estrés Oxidativo e HTA	46
III.9.3.1 Disfunción endotelial	48
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	55
V. HIPÓTESIS	56
VI. OBJETIVO	57
VII. MATERIAL Y MÉTODOS	58
VII.1 Operacionalización de variables	59
VII.2 Procedimientos y técnicas	60
VII.2.1 Determinaciones bioquímicas	60
VII.2.2 Toma de la presión arterial	67
VII.2.3 Medidas antropométricas	67
VII.3 Análisis estadístico	68
VIII. RESULTADOS	69
IX. DISCUSIÓN	76
X. CONCLUSIONES	82
XI. PROPUESTAS Y RECOMENDACIONES	83
XII. REFERENCIAS	84
XIII. ANEXO	96

ÍNDICE DE CUADROS

<i>Cuadro III.1. Principales causas de mortalidad en edad posproductiva</i>	<i>20</i>
<i>Cuadro III.2. Revisión sistemática de EOx y DM</i>	<i>51</i>
<i>Cuadro III.3. Revisión sistemática de EOx e HTA</i>	<i>53</i>
<i>Cuadro VII.1. Operacionalización de variables</i>	<i>59</i>
<i>Cuadro VII.2. Disoluciones de TMP para la curva estandar</i>	<i>63</i>
<i>Cuadro VII.3. Valores de corte para los parámetros de EOx</i>	<i>66</i>
<i>Cuadro VIII.1. Características generales de la población por diagnóstico.</i>	<i>71</i>
<i>Cuadro VIII.2. Parámetros bioquímicos de la población por diagnóstico.</i>	<i>72</i>
<i>Cuadro VIII.3. Marcadores bioquímicos de estrés oxidativo por diagnóstico.</i>	<i>73</i>
<i>Cuadro VIII.4. Relación de los marcadores de EOx con la hemoglobina glicosilada en la población</i>	<i>75</i>
<i>Cuadro VIII.5. Relación de los marcadores de EOx con la presión arterial media en la población.</i>	<i>75</i>

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura III.1. Transición demográfica y el proceso de envejecimiento en México</i>	19
<i>Figura III.2. Formación de RL en la reducción secuencial del oxígeno</i>	23
<i>Figura III.3. Producción de óxido nítrico y posterior formación de peroxinitrito</i>	23
<i>Figura III.4. Fuentes endógenas generadoras de RL</i>	25
<i>Figura III.5. Clasificación de antioxidantes según su mecanismo de acción</i>	27
<i>Figura III.6. Dismutación del superóxido por la SOD</i>	28
<i>Figura III.7. Reducción del peróxido de hidrogeno a agua y oxígeno por la enzima catalasa.</i>	28
<i>Figura III.8. Reducción del peróxido de hidrogeno a agua y oxígeno por la GPx</i>	29
<i>Figura III.9. Mecanismo de acción de la vitamina C al donar un electrón</i>	29
<i>Figura III.10. Estructura del α-tocoferol</i>	30
<i>Figura III.11. Estructura del β-caroteno</i>	30
<i>Figura III.12. Formación de las EROs a partir de la reducción secuencial del oxígeno e intervención de las enzimas antioxidantes</i>	31
<i>Figura III.14. Oxidación de ácidos grasos</i>	34
<i>Figura III.15. Modificación oxidativa de proteínas</i>	35
<i>Figura III.16. Representación del daño que ejercen los RL sobre el ADN</i>	36
<i>Figura III.17. Vías metabólicas que producen RL en DM2</i>	40
<i>Figura III.18. Glicosilación no enzimática</i>	42
<i>Figura III.19. Factores asociados con la resistencia a la insulina</i>	44
<i>Figura III.20. Tipos celulares capaces de producir EROs y sus efectos sobre el endotelio</i>	47
<i>Figura III.21. Efectos de la NADPH sobre el endotelio vascular</i>	49
<i>Figura VIII.1.- Porcentaje de marcadores de EOx que presentaron alteraciones por diagnóstico.</i>	74

ABREVIATURAS

2,3-DHBA	2, 3-di-hidrobenzoico
ABTS	2,2'- azido-di-etilbenzotiazolin sulfanato
ADN	Ácido desoxirribunucleico
AGEs	Productos finales de glicosilación avanzada
ANOVA	Análisis de varianza
ATP	Adenosín trifosfato
BHT	Butiril-hidroxitolueno
CPAT	Capacidad antioxidante total
DM	Diabetes mellitus
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
EOx	Estrés oxidativo
EROs	Especies reactivas de oxígeno
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
FNT α	Factor de necrosis tumoral alfa
GAP	Brecha antioxidante
GHS	Glutación
GSSG	Glutación oxidado
GPx	Glutación peroxidasa
GR	Glutación reductasa
HTA	Hipertensión arterial
IMC	Índice de masa corporal
IL	Interleucina
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
INT	p-iodonitrotetrazolio
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LPO	Lipoperóxidos
MDA	Malonaldehído
mm Hg	Milímetros de mercurio
MPO	Mieloperoxidasa
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NO	Óxido nítrico
NOS	Óxido nítrico sintetasa
Redox	Óxido-reducción
PIC	Proceso inflamatorio crónico
PGA	Productos de glicosilación avanzada
RI	Resistencia a la insulina
RL	Radicales Libres
SOD	Superóxido dismutasa

TAD	Tensión arterial diastólica
TAS	Tensión arterial sistólica
TBA	Ácido tiobarbitúrico
TEAC	Capacidad antioxidante total equivalente Trolox
TMP	1,1,3,3-Tetrametoxipropano
XO	Xantin Oxidasa

I. RESUMEN

Antecedentes: La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la hipertensión arterial (HTA) ocupan el primer y quinto lugar respectivamente, entre las principales causas de mortalidad en personas mayores de 65 años en nuestro país. Ambos padecimientos se han relacionado tanto con el envejecimiento como con el estrés oxidativo (EOx), de igual manera las complicaciones que derivan de estas enfermedades disminuyen la calidad de vida de las personas que las padecen, situación que representa un gran reto para los profesionales y los servicios de salud. A pesar de las numerosas investigaciones básicas y clínicas que se han realizado aun no ha sido posible determinar con exactitud la relación entre el EOx y estos padecimientos.

Objetivo: Determinar la relación del EOx con la HTA y la DM2 en una población de adultos mayores del Estado de Hidalgo.

Método: Se llevó a cabo un estudio de tipo observacional, prolectivo, transversal y descriptivo en una población de 112 adultos mayores con residencia en el Estado de Hidalgo a los cuales, previa firma de consentimiento informado, se les realizaron mediciones antropométricas, química sanguínea, hemoglobina glicosilada (HbA1c) y se midió la presión arterial, también se determinaron los siguientes parámetros de EOx: lipoperóxidos (LPO), superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx) y capacidad antioxidante total (CAT), se calculó la razón SOD/GPx y la brecha antioxidante (GAP). Los sujetos se asignaron según su diagnóstico en 3 grupos: I) sanos, II) DM2 y III) HTA. Los datos obtenidos fueron analizados con el programa estadístico SPSS v.15.0; se calcularon medidas descriptivas (media y desviación estándar), se realizó la prueba χ^2 , y como prueba de comparación el análisis de varianza de una vía (ANOVA) con la prueba de Dunnet como prueba posthoc. Para todas las pruebas se consideró una diferencia estadísticamente significativa cuando $p < 0.05$.

Resultados: Encontramos un incremento significativo en la concentración de LPO en los grupos con DM2 e HTA con respecto a los sanos. Además los adultos mayores con DM2 presentaron una razón SOD/GPx incrementada y los porcentajes más altos de valores anormales de LPO, GPx y razón SOD/GPx. En el grupo de sujetos con HTA se presentó el mayor porcentaje de valores anormales de SOD. Los resultados mostraron que existe una correlación positiva entre los niveles plasmáticos de LPO ($r= 0.273$, $p= 0.004$) y la SOD ($r=0.285$, $p= 0.003$) con la HbA1c, y una correlación negativa entre la SOD ($r= -0.24$, $p= 0.011$) y la Presión Arterial Media.

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que en la DM2 y en la HTA aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno acompañada de un desequilibrio del sistema antioxidante. Nuestros hallazgos sugieren que existe una asociación entre el EOx y la DM2 e HTA.

II. INTRODUCCIÓN

Los cambios provocados por la globalización, han afectado los estilos de vida de las poblaciones a nivel mundial, no ha sido diferente en nuestro país ya que nuestra población también ha modificado sus estilos de vida. Han cambiado los hábitos alimenticios, existe mayor acceso a comida chatarra; con las facilidades en transporte, las personas caminan menos, la tecnología ha facilitado muchas tareas cotidianas lo cual se traduce en menor actividad física. Aunado a esto la escasa cultura del deporte ha provocado el incremento de las enfermedades crónicas, que actualmente representan un verdadero problema de salud pública.

Estas enfermedades se han relacionado con el envejecimiento debido a que, aunque no son exclusivas de los adultos mayores, su prevalencia e incidencia es significativamente mayor a partir de la quinta década de vida. Entre estas enfermedades destacan la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y las dislipidemias, que presentan en común factores de riesgo como son la obesidad y el sedentarismo.

En cuanto a la relación existente entre estas enfermedades crónicas y el estrés oxidativo, se sigue investigando ya que a la fecha no se ha precisado si éste es parte de la etiología o es el resultado de estas enfermedades. Por lo tanto y debido al aumento que tiene la población de adultos mayores a nivel mundial y en nuestro país y con el fin de contar con programas de prevención y control más eficaces, es importante conocer cual será la relación del estrés oxidativo (EOx) con la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en adultos mayores residentes en Pachuca, Hidalgo.

III. MARCO TEÓRICO

La presente investigación tiene como objetivo principal determinar la relación entre el estrés oxidativo (EOx), la hipertensión arterial (HTA), y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en adultos mayores, por lo tanto se desarrolla el concepto de envejecimiento y su importancia en la sociedad actual, así como las características, el diagnóstico y los mecanismos bioquímicos de la HTA y la DM2, y el concepto de EOx y su relación con la DM2 y la HTA.

III.1 Envejecimiento

El ciclo de vida después del nacimiento, comprende varias etapas de desarrollo del individuo y posteriormente se produce un declive de la actividad funcional del organismo que culmina en la muerte, esta fase de declinación se llama envejecimiento.¹

III.1.1 Definición

El envejecimiento es progresivo, irreversible e intrínseco. En tanto fenómeno universal, ocurre en todos los organismos vivos y se ha definido como “...un proceso gradual y adaptativo, que está caracterizado por una disminución relativa de la respuesta homeostática, debida a las modificaciones morfológicas, fisiológicas, bioquímicas y psicológicas, propiciadas por los cambios inherentes a la edad y al desgaste acumulado ante los retos que enfrenta el organismo a lo largo de la historia del individuo en un ambiente determinado”.²

III.1.2 Características

Algunas de las modificaciones morfológicas y fisiológicas que ocurren en este proceso son: disminución de las capacidades de reserva del organismo, la fuerza, la rapidez y la elasticidad, además de los mecanismos inmunológicos y de control celular, también de la motilidad intestinal, la masa renal y la función pulmonar, entre otras. Así mismo, se ha reportado que después de los 60 años de edad

también se produce un déficit progresivo de neurotransmisores, que disminuye la velocidad de los procesos centrales y de las actividades motoras.³

El envejecimiento en el humano comienza alrededor de la cuarta década de vida y termina con la muerte. Aunque su inicio y características de presentación son individualizados, por consenso y para fines sociológicos se ha denominado como ancianos a personas mayores de 60 años en países en vías de desarrollo y mayores de 65 años en países desarrollados.²

III.1.3 Teorías del envejecimiento

Debido a su complejidad existen diversas teorías que pretenden explicar este proceso, y estas se dividen en dos grupos:

- **Teorías Estocásticas:** Éstas señalan que en el envejecimiento existen variables aleatorias que hacen que este fenómeno sea producto del azar y deba ser estudiado mediante cálculos probabilísticos. Consideran al genoma como principal protagonista, pero incluyen fenómenos ambientalistas en el entorno celular como responsables del deterioro de la homeostasis.
- **Teorías Deterministas:** Describen este proceso mediante un número limitado de variables conocidas y sugieren que está programado innatamente en el genoma de cada organismo.

Entre estas teorías se encuentran las teorías inmunológicas, las teorías evolutivas, las relacionadas con el genoma, las de acumulación de productos de desechos y la teoría de los radicales libres, entre otras. Cabe señalar que ninguna es excluyente de otra, ya que este proceso es multifactorial y debe ser abordado desde un enfoque holístico.^{1,4-5}

III.1.3.1 Teorías estocásticas

Teoría de la mutación somática: Predice que el envejecimiento ocurre como resultado de la acumulación de mutaciones en el ADN nuclear de las células somáticas, mientras que otros señalan que la causa fundamental es la inestabilidad del genoma mitocondrial.

Teorías genéticas: Es un grupo de teorías que consideran que el envejecimiento ocurre como resultado de los daños provocados al ADN debido al entorno celular.

Teoría de los radicales libres: Postula que los radicales libres (RL) causan daño a nivel celular que se acumula y tiene como resultado la pérdida paulatina de los mecanismos homeostáticos interviniendo patrones de expresión genética y perdiendo la capacidad funcional de la célula, lo que conduce al envejecimiento y a la muerte.

Teoría del error catástrofe: Plantea que con la edad surgen errores en la síntesis de proteínas, que causan la producción de proteínas anómalas, si alguna de éstas formara parte de la maquinaria que sintetiza a las mismas, causaría más errores hasta llegar a una pérdida “catastrófica” de la homeostasis celular. Actualmente se ha demostrado que estas modificaciones son pos-sintéticas.

Teoría de las uniones cruzadas de estructuras celulares: Propone que la formación de enlaces moleculares entre proteínas y cadenas de ácidos nucleicos, aumentan con la edad como efecto de la glicación alterando sus funciones fisiológicas.

Teoría de la acumulación de productos de desecho: Plantea que el envejecimiento celular se puede explicar por la acumulación de productos de desecho de los cuales algunos pueden ser perjudiciales para la célula y no pueden destruirse o

transportarse a través de las membranas más externas. Sugiriendo que la lipofuscina podría ser un ejemplo de tal producto.

Teoría inmunológica: Según esta teoría el sistema inmune ataca ciertas partes del cuerpo como si fueran extrañas. Debido a la aparición de estructuras defectuosas con la edad, aumenta el riesgo a que esto suceda. Además, se ha observado una involución notable de la masa y composición del timo que es responsable de la pérdida de la inmunidad defensiva. Disminuyendo, por tanto, la producción de IL-2 y la expresión disminuida del receptor IL-2. De aquí la idea de corregir el envejecimiento mediante la adición de IL-2 exógena.

III.1.3.2 Teorías deterministas

Teoría de la capacidad replicativa finita de las células: La senescencia celular se describe como el proceso que tiene lugar en condiciones normales, en el que las células humanas en cultivo presentan un número limitado de divisiones celulares. Este límite en la capacidad replicativa se produce después de un número característico de divisiones celulares detenidas con alteración de la fisiología, ya que los telómeros se acortan con cada división celular, estableciendo así un vínculo entre la presencia de telomerasa, la estabilidad cromosómica y la mortalidad de las células.

Teorías evolutivas: Proponen que el envejecimiento es resultado de la disminución en la fuerza de la selección natural. La teoría del soma desechable, sostiene que el organismo es efectivo solo para mantener el éxito reproductivo, después es desechable. Otra menciona que la senescencia es una adaptación necesaria, programada como desarrollo, debido a que sin ella, el recambio y la renovación de las poblaciones resultarían perjudicados. Una más de estas teorías propone que las mutaciones perjudiciales que se activan tarde son las responsables del envejecimiento.^{1,4-5}

III.2 Transición demográfica

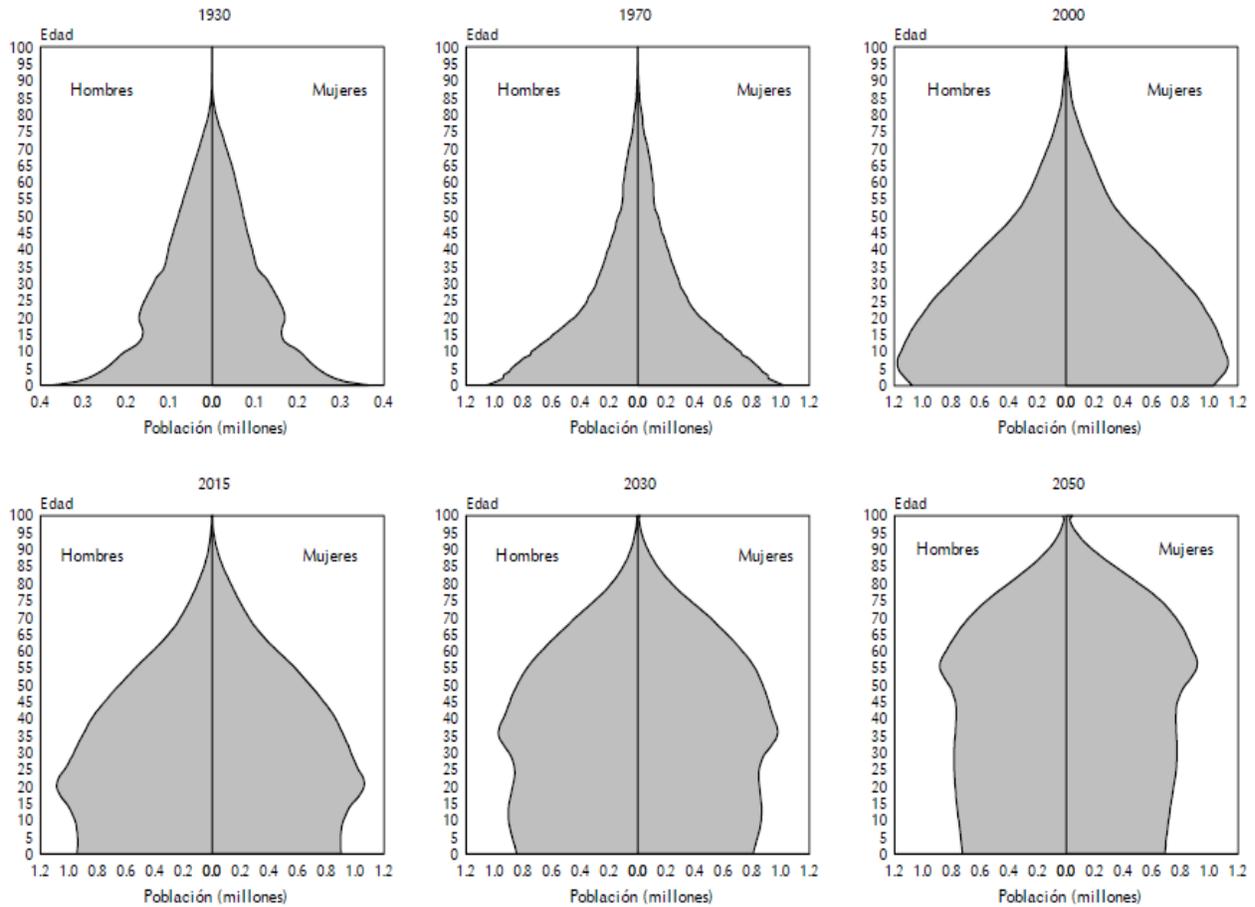
Debido a los cambios producidos por la globalización y el desarrollo de los países, como son: el incremento de la cobertura de los servicios de salud y la promoción del control natal, actualmente las sociedades a nivel mundial pasan por una transición demográfica, que ha producido un incremento considerable en la población de adultos mayores, lo que hace necesaria la adecuación de los sistemas económicos, políticos y de atención médica requeridas para atender a este sector poblacional. Debido a esto se ha despertado un gran interés hacia este grupo y su problemática actual y futura.

Como se mencionó, este proceso es consecuencia de la globalización que produjo profundos cambios económicos y sociales, que afectan a poblaciones cada vez más envejecidas, lo cual implica uno de los principales retos del siglo XXI para las políticas de salud y seguridad social, ya que todos los países cursan la transición a sociedades más viejas debido al descenso de la mortalidad, a la disminución de la fecundidad y al aumento de la longevidad. Cada vez más personas llegan a los 65 años y viven más años una vez cumplida esa edad.^{6-7.}

Entre 1950 y 1980 el porcentaje de adultos mayores, a nivel mundial, se mantuvo alrededor de 8%, mientras que en el año 2000 ascendió a 10%, para el 2007 el 11% de la población mundial tenía 60 años o más. Bajo las tendencias previstas del envejecimiento demográfico, se estima que este porcentaje aumentará a 17% en 2030 y alcanzará el 22% en 2050 cuando los porcentajes de viejos y jóvenes se igualarán.^{8-9.}

En México, según el Censo de Población y Vivienda 2010, realizado por el INEGI, hay un total de 6.2 millones de habitantes de 65 años o más, que representan el 6% de la población total.¹⁰ En países en vías de desarrollo, como el nuestro, la transición demográfica sucede más rápido que en los desarrollados. Además el alto crecimiento demográfico en México a lo largo del siglo XX, sobre todo entre

1954 y 1974, tendrá consecuencias muy evidentes los próximos años cuando se agudice el envejecimiento (Figura III.1).



Fuente: Estimaciones y proyecciones del Consejo Nacional de Población.

Figura III.1. Transición demográfica y el proceso de envejecimiento en México.⁷

III.3 Transición epidemiológica

El envejecimiento poblacional, en México como en otros países, va acompañado de una transición epidemiológica, ya que se ha observado que existe un desplazamiento en las primeras causas de mortalidad, de enfermedades transmisibles (o infecciosas) a enfermedades no transmisibles (crónico degenerativas), como resultado de la expansión y cobertura de los servicios de salud, resultando en el aumento de la longevidad. Siendo en los adultos mayores las primeras causas de muerte la diabetes mellitus y las enfermedades cardiovasculares (Cuadro III.1).¹¹

Cuadro III.1. Principales causas de mortalidad en edad posproductiva (65 años y más), 2008

Orden	Descripción	%
1	Diabetes mellitus	12.8
2	Enfermedades isquémicas del corazón	12.8
3	Enfermedad cerebrovascular	7.0
4	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	5.7
5	Enfermedades hipertensivas	3.3
6	Cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado	3.1
7	Infecciones respiratorias agudas bajas	2.8
8	Nefritis y nefrosis	2.2
9	Desnutrición calórico proteica	2.1
10	Tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón	1.6
11	Tumor maligno de la próstata	1.4
12	Tumor maligno del hígado	1.1
13	Tumor maligno del estómago	1.1
14	Anemia	0.8
15	Tumor maligno del páncreas	0.7
16	Tumor maligno del colon y recto	0.7
17	Demencia y otros trastornos degenerativos y hereditarios del SNC	0.6
18	Úlcera péptica	0.6
19	Accidentes de tráfico de vehículo de motor	0.6
20	Enfermedades infecciosas intestinales	0.5
	Causas mal definidas	2.7
	Las demás	36
	Total	100.0

Fuente: Secretaría de Salud/Dirección General de Información en Salud. Elaborado a partir de la base de datos de defunciones 1979-2008 INEGI/SS.

Esta transición epidemiológica conlleva demandas centradas en las enfermedades crónicas no transmisibles, ya que de no ser tratadas oportunamente, provocan complicaciones en el adulto mayor que al paso del tiempo dificultan su autonomía e independencia, lo cual impacta de forma negativa su calidad de vida y también afecta a su familia, quienes generalmente absorben el costo económico y emocional que esto representa.^{12-13.}

En cifras las enfermedades crónicas tienen un incremento muy considerable con respecto a las infecciosas, se ha calculado que en los próximos 10 años la mortalidad debida a éstas disminuirá en un 3% y las crónicas no trasmisibles incrementarán 17% aproximadamente. Estas enfermedades se consideran relacionadas con el envejecimiento debido a que el 50% ocurre en adultos mayores de 70 años, además su prevalencia e incidencia es significativamente mayor a partir de la quinta década de vida.⁸

A pesar de esto, la vejez no es sinónimo de enfermedad, aun cuando un porcentaje de ancianos desarrolle discapacidades debido a que el equilibrio orgánico es más frágil y a que la capacidad de adaptación a las agresiones del entorno se encuentra disminuida, esta etapa de la vida puede cursarse satisfactoriamente, con el debido cuidado. Bajo un enfoque gerontológico se consideran adultos mayores sanos, a las *“personas mayores de 60 años sin o con padecimientos crónicos no terminales controlados médicamente, que mantengan una funcionalidad física, mental y social óptimas, acorde a su edad, género, escolaridad y ámbito sociocultural”*.^{2,4.}

Es así que se puede afirmar que el envejecimiento, la esperanza de vida y la longevidad son la consecuencia de factores genéticos, ambientales y de los estilos de vida.²

III.4 El envejecimiento y la teoría de los Radicales Libres

Como se ha referido, existen diversas teorías que tratan de explicar el envejecimiento, pero debido a su naturaleza multicausal, es muy difícil que solo una de ellas pueda advertir todos sus mecanismos. La teoría de mayor aceptación en los últimos años es la teoría de los radicales libres, postulada por Denham Harman en 1956, ésta postula que el envejecimiento es el resultado de la acumulación gradual de daño provocado a los tejidos por los radicales libres (RL), formados dentro de las células, lo que causa una pérdida de los mecanismos de homeostasis, dando lugar también a la pérdida de la capacidad funcional y finalmente conduciéndolas a su muerte.^{14-16.}

También se ha planteado que la disfunción mitocondrial forma parte de esta patogénesis, ya que los RL producen daño a la membrana interna de la mitocondria y a su genoma comprometiendo la formación de ATP, la síntesis de proteínas y el recambio de estos orgánulos.¹⁵

III.5 Radicales libres y Antioxidantes en el Organismo

III.5.1 Definición de radical libre

Un radical libre (RL) es un átomo, ión o molécula con un electrón libre en su orbital externo que le confiere una gran reactividad a fin de alcanzar su estabilidad electroquímica. Estas especies químicas tienen efectos sobre la regulación biológica, entre los que se encuentran la regulación del tono vascular, la regulación de la producción de eritropoyetina, la adhesión celular, la amplificación de la respuesta inmune y la muerte celular programada, entre otras.

Existen tres mecanismos generales por los que se forman los RL, estos son: ruptura homolítica de un enlace covalente, la pérdida de un electrón y la adición de un electrón a una molécula normal.¹⁷

III.5.2 Especies reactivas de oxígeno

La fuente principal de RL en los organismos aeróbicos es el oxígeno, ya que éste participa en diversas reacciones de oxidación para la obtención de energía. Estas reacciones dan origen a las llamadas especies reactivas de oxígeno (EROs), que en su mayoría son RL.

Algunas de las EROs más importantes son el radical-anión superóxido (O_2^-) formado por la reducción univalente de oxígeno que, en tejidos biológicos, puede convertirse a peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y oxígeno singulete (1O_2). A su vez en presencia de metales de transición (Fe^{2+} , Cu^+) el H_2O_2 genera el radical hidroxilo (HO^\bullet) que es uno de los oxidantes más potentes, ya que prácticamente puede oxidar cualquier molécula orgánica.^{17--20.}

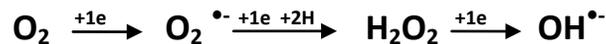


Figura III.2. Formación de RL en la reducción secuencial del oxígeno.

III.5.3 Especies reactivas de nitrógeno

También existen en el organismo especies reactivas de nitrógeno, derivadas del óxido nítrico (NO^\bullet) que es producido por la óxido nítrico sintetasa (NOS) a partir de la oxidación del nitrógeno-guanido terminal de la L-arginina y que puede, dependiendo el microambiente, reaccionar con superóxido y convertirse en peroxinitrito ($ONOO^-$), siendo éste, altamente reactivo.^{21-23.}

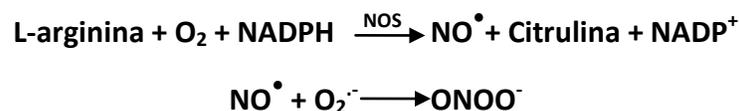


Figura III.3. Producción de óxido nítrico y posterior formación de peroxinitrito.

Es importante mencionar que el peroxinitrito también puede oxidar el cofactor de la ONS cambiando así la conformación de las subunidades de ésta, convirtiéndola en una enzima generadora de O_2^{\cdot} .²⁴

Dependiendo el lugar donde se formen los RL, pueden reaccionar con las biomoléculas más cercanas entre las que se encuentran los lípidos, las proteínas, los carbohidratos y los ácidos nucleicos, produciendo nuevos RL llamados secundarios u orgánicos, por ejemplo, los radicales peroxilo (ROO^{\cdot}), los radicales tiol (RS^{\cdot}) y los lípidos peroxidados, dando inicio a reacciones en cadena.^{25-28.}

III.5.4 Fuentes de radicales libres

Al interior de la célula se forman como subproductos de las funciones fisiológicas, entre las que se encuentran:

- La respiración celular o cadena de transporte de electrones: llevada a cabo en la mitocondria mediante la reducción secuencial del oxígeno hasta agua por el citocromo C oxidasa. Debido a que el aislamiento no es perfecto en pasos intermedios de la cadena del 1 a 2% del oxígeno reducido es convertido en radical superóxido.²⁹
- Fagocitosis: Los fagocitos activados producen superóxido y ácido hipocloroso a través de la NADPH oxidasa y la mieloperoxidasa (MPO), respectivamente, como mecanismo protector frente a organismos extraños.^{30-32.}
- Síntesis de prostaglandinas y leucotrienos mediante las vías de la cicloxigenasa y lipoxigenasa respectivamente.³³
- Biotransformación de xenobióticos y metabolismo de sustratos endógenos de importancia biológica como colesterol, ácidos biliares, hormonas esteroideas y ácidos grasos por el citocromo P450, que se ubica principalmente en el retículo endoplásmico de los hepatocitos.³⁴

- Metabolismo de la Purinas realizado por la xantin oxidoreductasa que tiene dos isoformas de las cuales la xantin oxidasa (XO) puede generar O_2 y H_2O_2 (Figura III.4).³²

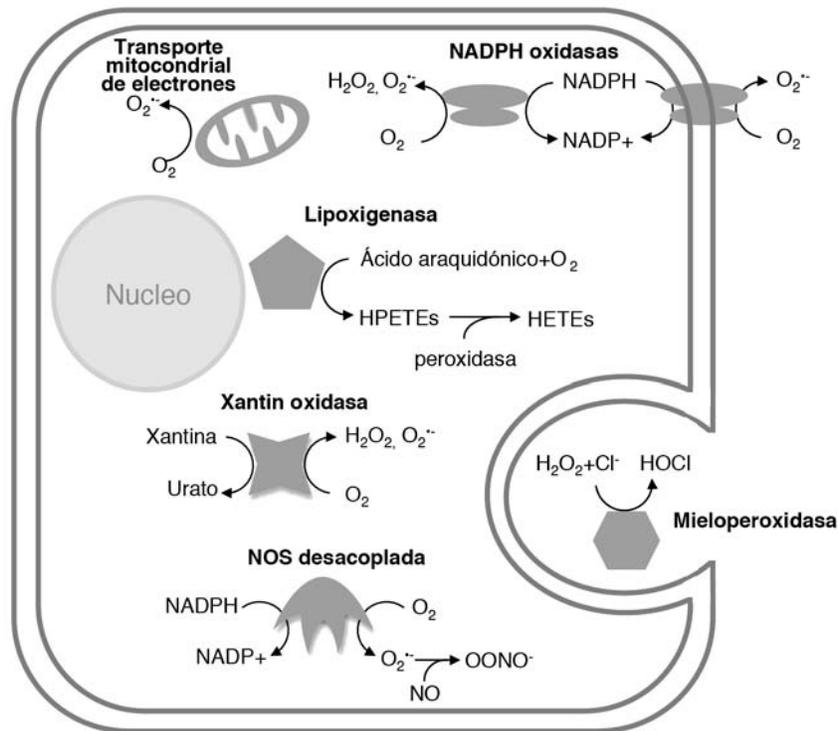


Figura III.4. Fuentes endógenas generadoras de RL. Tomado de Sugamura (2011).³²

Por otra parte, algunos factores externos también pueden originar la producción de RL, por ejemplo:

- Ejercicio físico intenso
- Exposición a radiaciones ionizantes
- Exposición a luz ultra violeta
- Contaminación ambiental
- Humo de tabaco
- Productos químicos carcinogénicos.
- Pesticidas

III.5.5 Sistema Antioxidante

Como se mencionó, debido a su gran reactividad los RL pueden reaccionar con las biomoléculas más cercanas a ellos, modificándolas y ocasionando que éstas pierdan su función biológica provocando daño celular. Cuando se forman los RL el organismo trata de evitar el daño que éstos puedan causar, con este fin se pone en marcha todo un sistema que es denominado sistema antioxidante. Un antioxidante es la sustancia que presente en bajas concentraciones, en relación a un sustrato oxidable, es capaz de prevenir la oxidación de dicho sustrato, evitando así el exceso de oxidación a nivel celular.³⁵

El sistema antioxidante se ha clasificado de diversas formas. De acuerdo al origen de las moléculas antioxidantes: en endógeno y exógeno, ya que pueden provenir de la dieta o ser sintetizadas por la célula. De acuerdo a su sitio de acción en: intracelulares, de membrana y extracelulares. También se pueden clasificar según su mecanismo de operación en primarios y secundarios.³⁶⁻³⁷

Los antioxidantes primarios previenen la formación de RL mediante proteínas que se unen a metales, impidiendo que éstos sirvan como catalizadores en las reacciones que generan los RL, entre estas proteínas se encuentran la ferritina, la transferrina, la ceruloplasmina, la albúmina y las metalotioneínas. Mientras que los antioxidantes secundarios evitan la propagación de las reacciones de los RL evitando que lleguen a convertirse en otros más dañinos. A su vez, estos antioxidantes pueden dividirse a en dos categorías, enzimáticos y no enzimáticos. Dentro de los enzimáticos encontramos las enzimas antioxidantes catalasa (CAT), glutatión peroxidasa (GPx) y superóxido dismutasa (SOD), mientras que dentro de los no enzimáticos están: la vitamina C, la vitamina E, la vitamina A, el glutatión, el ácido úrico, las bilirrubinas y los estrógenos, entre otros (Figura III.5).^{20,38}

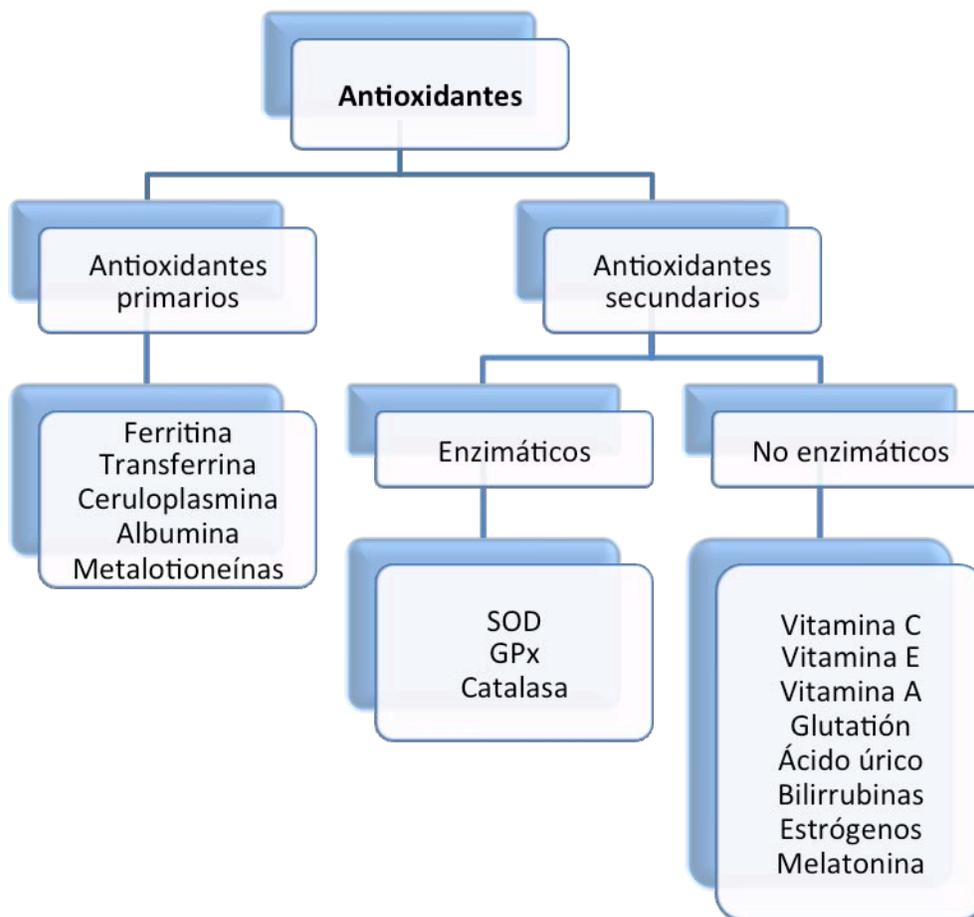


Figura III.5. Clasificación de antioxidantes según su mecanismo de acción.

Modificado de Retana-Ugalde (2009).⁸

III.5.5.1 Mecanismos de acción de los antioxidantes primarios

Ferritina: Es una proteína intracelular que previene la acumulación de hierro libre y es capaz de inhibir la peroxidación al quelar sales de hierro.³⁹

Transferrina: Es la proteína que transporta al hierro en la sangre y normalmente está cargada con un tercio de este ión, impidiendo que éste participe en reacciones de óxido reducción. El hierro debe ser secuestrado rápidamente, de lo contrario participa como catalizador en diferentes reacciones que generan RL.^{40-42.}

Lactoferrina: Proteína que transporta al hierro y se encuentra en líquidos de secreción.⁸

Ceruloplasmina: Proteína plasmática que capta más del 90% del ión cobre extracelular, es capaz de inhibir al superóxido y peróxido, remueve rápidamente los iones ferrosos en solución y simultáneamente reduce la cantidad de oxígeno del agua, ya que puede transferir hasta 4 electrones sin formar EROs, por lo que tiene actividad de ferroxidasa Fe^{2+} a Fe^{3+} .⁸

Albúmina: Es la proteína más abundante del plasma enlazando diferentes iones metálicos, absorbe ácido hipocloroso y atrapa del 10 al 50% de radicales peróxido que se generan en el plasma.⁴³

III.5.5.2 Mecanismos de acción de los antioxidantes secundarios

- Superóxido dismutasa (SOD)

La SOD es una metaloenzima antioxidante que cataliza la dismutación del superóxido, es codificada por tres genes en el humano y tiene como cofactores al Zn, Cu, Fe y Mn. Se ubica en las mitocondrias, citosol y espacios extracelulares. Se ha reportado que tiene actividad antiinflamatoria y antitumoral.⁴⁴

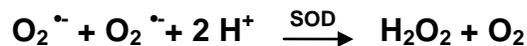


Figura III.6. Dismutación del superóxido por la SOD.

- Catalasa

La catalasa es una enzima tetramérica sobre todo intracelular de abundante presencia en el hígado y riñón que cataliza la reacción de reducción del H_2O_2 .^{45-46.}



Figura III.7. Reducción del peróxido de hidrógeno a agua y oxígeno por la enzima catalasa.

- Glutación Peroxidasa (GPx)

La GPx es una proteína tetramérica con cuatro átomos de selenio y necesita como sustrato inicial al glutati6n (GHS). Ésta enzima en los organismos superiores parece haber suplantado la necesidad de la catalasa. Esta reduce los hidroper6xidos intracelulares, H_2O_2 , y per6xidos lipídicos derivados de la peroxidaci6n lipídica. Se encuentra en el citosol, mitocondria y lisosomas.⁴⁷



Figura III.8. Reducci6n del per6xido de hidr6geno a agua y oxígeno por la GPx.

- Vitamina C

La vitamina C o ácido asc6rbico es una lactona hidrosoluble de seis carbonos con un amplio espectro de actividad antioxidante, que puede donar hasta dos electrones. Es la primera lnea de defensa antioxidante en el plasma que se encuentra expuesto a diversas agresiones oxidantes como lo son los RL en fase acuosa, neutr6filos activados, humo de cigarro, entre otros. Al donar su primer electr6n se convierte en ácido semidehidroasc6rbico cuando pierde su segundo electr6n forma el ácido dehidroasc6rbico, ambos pueden ser parcialmente reducidos hasta ácido asc6rbico por el glutati6n.^{48-49.}

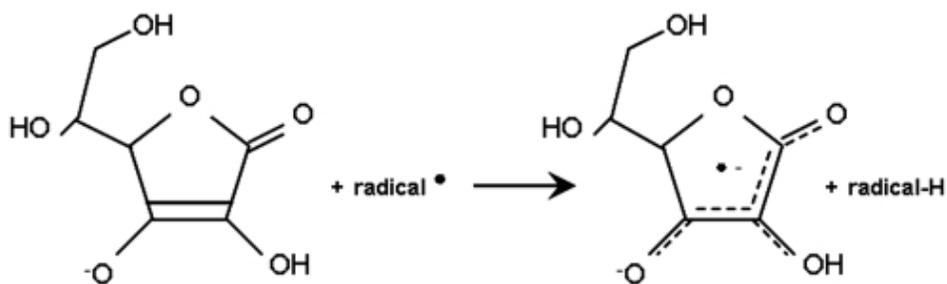


Figura III.9. Mecanismo de acci6n de la vitamina C al donar un electr6n.

- Vitamina E

La vitamina E comprende un grupo de 8 vitámeros que incluyen tocoferoles y tocotrienoles que difieren estructuralmente en la saturaci6n de la cadena lateral y posici6n del grupo metilo en el anillo cromano, de los cuales el α -tocoferol es la

forma más activa, tanto química como biológicamente. El α -tocoferol es un compuesto liposoluble presente en membranas y lipoproteínas siendo el antioxidante liposoluble más abundante en humanos. Inhibe la lipoperoxidación ya que forma hidroperóxidos lipídicos, los cuales son relativamente más estables y juega un papel importante previniendo modificaciones aterogénicas de lipoproteínas de baja densidad (LDL). El α -tocoferol es regenerado de su forma ionizada de forma no enzimática por reducción con la vitamina C y por el glutatión enzimáticamente.⁵⁰

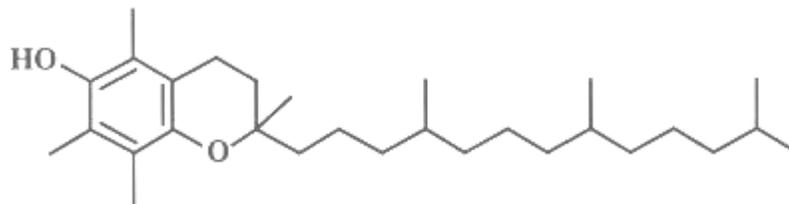


Figura III.10. Estructura del α -tocoferol.

- β - caroteno

Es una sustancia liposoluble que actúa como precursor de la vitamina A, es muy efectivo eliminando el oxígeno singlete y también puede inhibir la lipoperoxidación lipídica. En comparación con la vitamina E, es un antioxidante relativamente débil, aunque cabe señalar que tiene mejor capacidad antioxidante a bajas presiones de oxígeno.⁴⁹

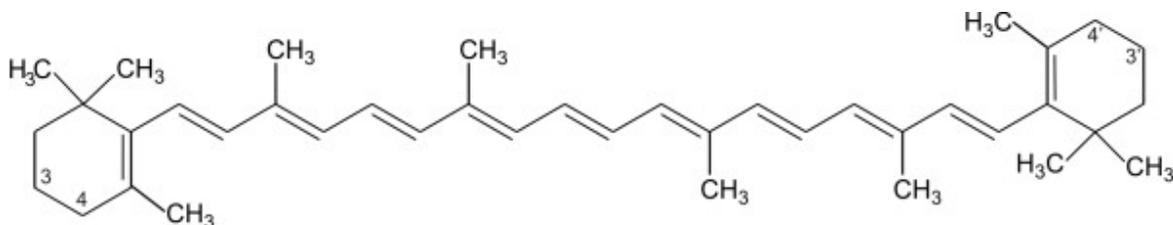


Figura III.11. Estructura del β -caroteno.

En resumen, como se muestra en la figura III.12, el equilibrio óxido-redox del organismo está condicionado por la formación de RL, que son necesarios para su funcionamiento normal y la regulación de éstos por parte del sistema antioxidante para mantener la homeostasis.

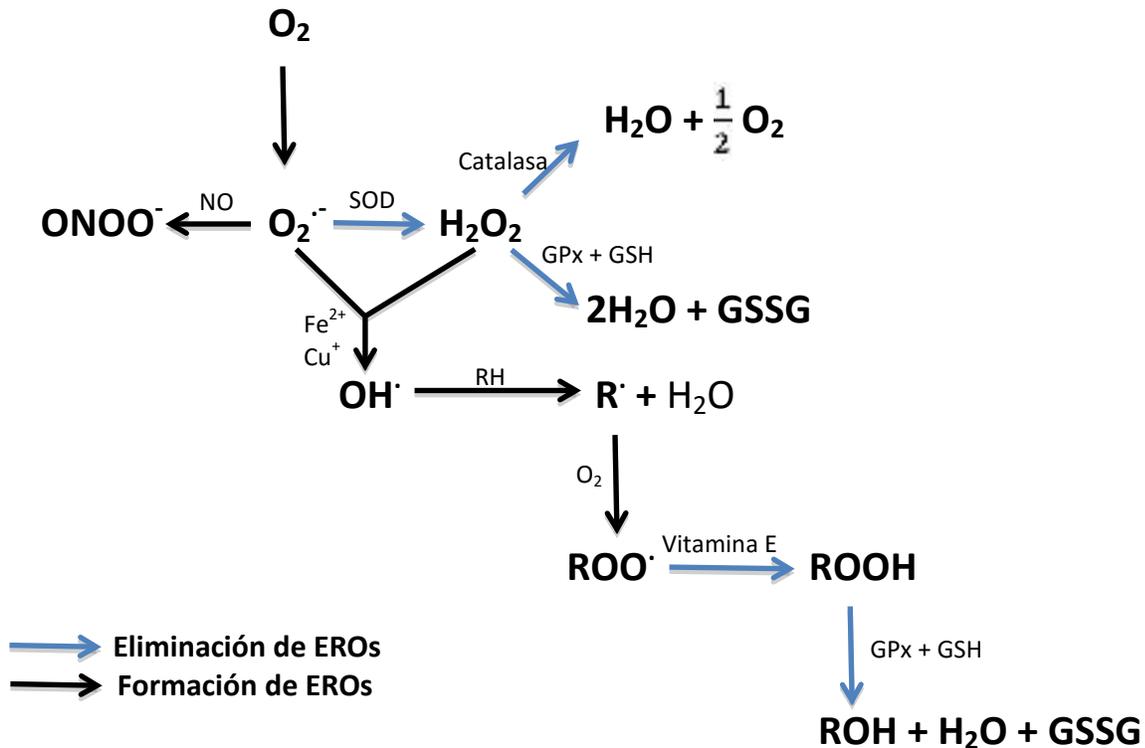


Figura III.12. Formación de las EROs a partir de la reducción secuencial del oxígeno e intervención de las enzimas antioxidantes. Modificado de Rosado-Pérez (2007).³⁶

III.6 Estrés Oxidativo

Como ya mencionamos los RL son necesarios para el funcionamiento normal del organismo, sin embargo cuando el sistema antioxidante no es eficiente o hay un incremento en la formación de RL que rebasa la capacidad del primero, se produce daño a las biomoléculas, este fenómeno es conocido como estrés oxidativo (EOx).

El EOx se puede definir como un desequilibrio entre pro oxidantes y antioxidantes, siendo los primeros los que aumentan causando un efecto adverso en las biomoléculas. Este aumento puede ser debido al incremento en la producción de precursores de RL, al incremento de las catálisis pro oxidantes, a una reducción de los sistemas antioxidantes o una combinación de todas estas. Por lo que el nivel de EOx dependerá de la velocidad de generación de oxidantes y los niveles de las defensas antioxidantes, los cuales están genéticamente controlados e influenciados por factores epigenéticos. El efecto que los RL tengan dependerá de su localización, su concentración y el estado del sistema antioxidante.^{3,15,36.}

Esta condición ha trascendido clínicamente ya que se ha relacionado al EOx con más de 100 enfermedades, entre las que se encuentran: la diabetes mellitus, la aterosclerosis, la hipertensión arterial, el cáncer, la catarata senil, la cirrosis, la desmielinización, la distrofia muscular, la artritis e inflamación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad vascular cerebral, la cardiopatía isquémica, la demencia senil, alzheimer, parkinson, e insuficiencia renal, entre otras.^{51-65.}

A continuación mencionaremos algunos de los efectos que los RL pueden ejercer sobre las biomoléculas y que se relacionan con la etiopatogenia de las enfermedades antes mencionadas:

III.6.1 Acción de los RL sobre los carbohidratos

Los proteoglicanos son complejos de macromoléculas formados por la asociación covalente entre cadenas de polipéptidos y polímeros de unidades de disacáridos (glicosaminoglicanos) que presentan diferentes niveles de sulfatación. Su función es contribuir a la adhesividad celular mediante su interacción con la superficie celular y con otros componentes matriciales. Algunos de ellos transmiten por sí mismos o formando complejos, señales a proteínas transmembranales que regulan la diferenciación y proliferación celular en algunos tejidos

El ácido hialurónico, la condroitina y el dermatán sulfato son despolimerizados por los RL alterando probablemente la función de los proteoglicanos de los que forman parte.⁶⁶

III.6.2 Acción de los RL sobre los lípidos

Se lleva a cabo fundamentalmente sobre los ácidos grasos insaturados de la membrana plasmática y la de los orgánulos celulares. Por lo que su daño ocasiona la pérdida de flexibilidad, de permeabilidad, de funciones secretoras y la ruptura de los gradientes iónicos transmembrana. Cuando los radicales hidroxilo se forman cerca de las membranas extraen átomos de hidrógeno de los fosfolípidos formando así un radical lipídico que después de un re arreglo molecular (dieno conjugado) puede reaccionar con el oxígeno para generar el radical peroxilo ($R-OO\cdot$), que a su vez puede seguir reaccionado con otros ácidos grasos formando más radicales lipídicos y convirtiéndose en hidroperóxido, que en presencia de iones metálicos puede descomponerse en más radicales, entre ellos el radical hidroxilo, expandiendo así el daño. En ausencia de iones metálicos los hidroperóxidos se pueden acumular en la membrana y transformarse en aldehídos alterando su función.³⁶

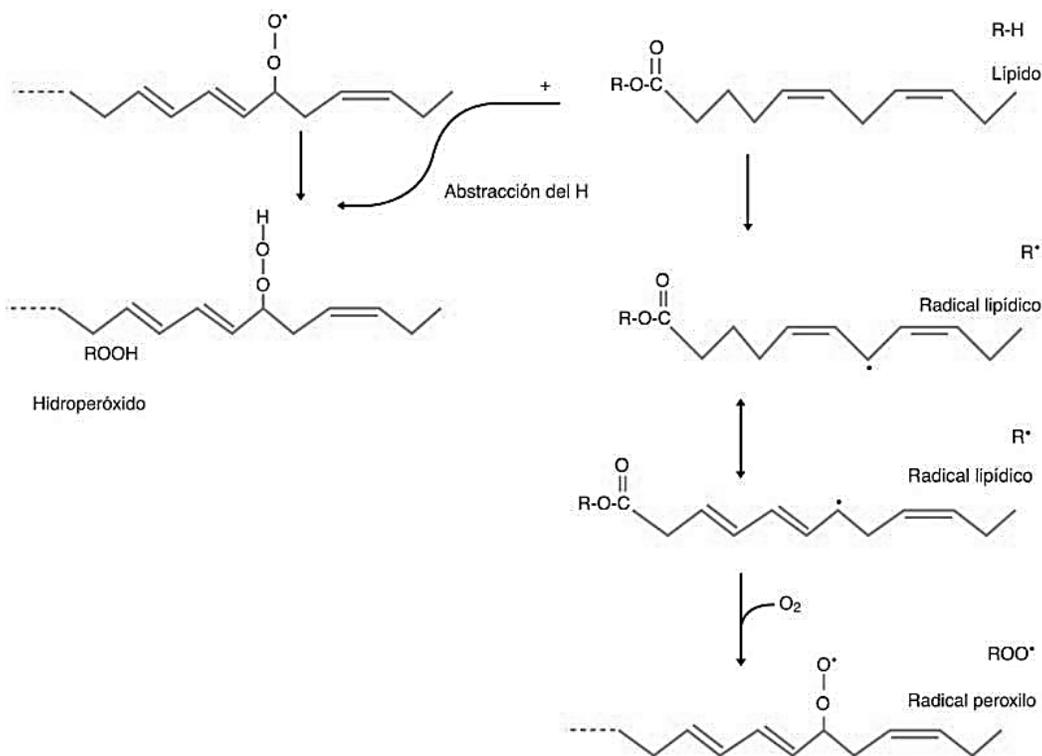
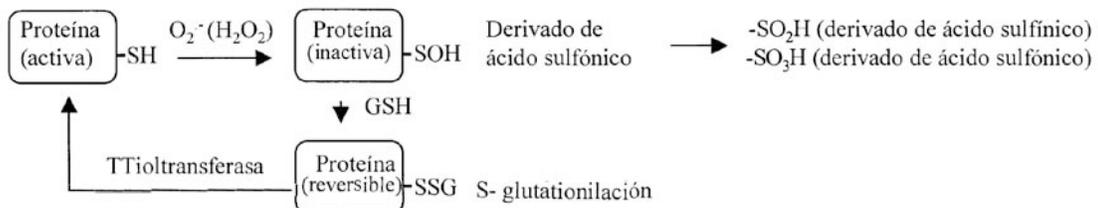


Figura III.14. Oxidación de ácidos grasos.³⁶

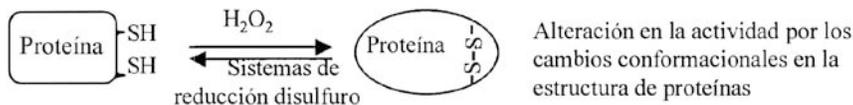
III.6.3 Acción de los RL sobre las proteínas

Los RL reaccionan sobre los enlaces insaturados, los anillos aromáticos y los grupos tiol, por lo que las proteínas ricas en triptófano, tirosina, fenilalanina, histidina, metionina y cisteína son idóneas para ser atacadas por estos, formando entrecruzamientos de tipo covalente induciendo la fragmentación de la cadena polipeptídica, sufriendo también cambios estructurales y funcionales que se relacionan con la pérdida de la actividad catalítica de enzimas, afección a transportadores, canales proteicos, receptores, proteínas reguladoras e inmuno reguladoras. Las proteínas oxidadas son más susceptibles a la acción de las enzimas proteolíticas y la acumulación de proteínas dañadas compromete la integridad celular.⁶⁶

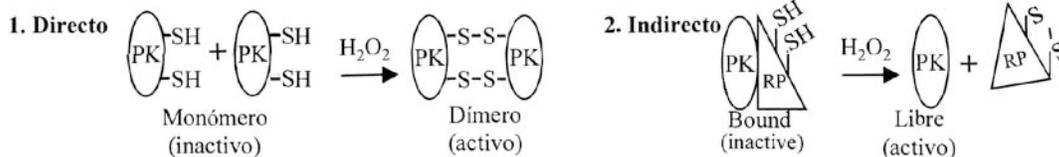
A MODIFICACIÓN DE PROTEÍNAS POR OXIDACIÓN DE RESIDUOS DE CISTEINA



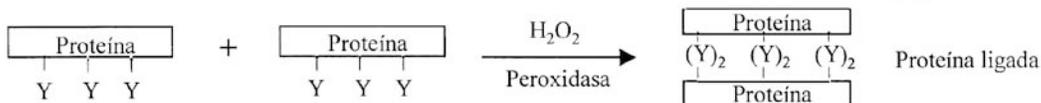
B FORMACIÓN INTRAMOLECULAR DE PUENTES DISULFURO



C DIMERIZACIÓN DE PROTEÍNAS POR PUENTES DISULFURO INTERMOLECULARES



D FORMACIÓN DE DITIROSINA POR REACCIONES DEPENDIENTES DE H₂O₂/PEROXIDASA



E OXIDACIÓN DE PROTEÍNAS CATALIZADA POR METALES “REACCIÓN DE FENTON”

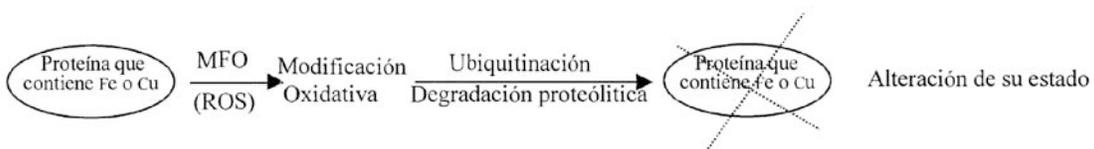


Figura III.15. Modificación oxidativa de proteínas. Tomado de Thannickal (2000).⁶⁸

III.6.4 Acción de los RL sobre el ADN

El ADN es susceptible al daño por los RL que hidroxilan las bases nitrogenadas de los ácidos nucleicos provocando la escisión de hebras de ADN con alteraciones en la duplicación y transcripción. La desoxirribosa también puede ser oxidada, lo que puede inducir el rompimiento del su enlace con el grupo fosfato del siguiente nucleótido produciendo rompimientos de cadena sencilla, los cuales pueden ser reparados, sin embargo al incrementarse la concentración del radical hidroxilo se producen rompimientos de cadena doble provocando un daño permanente.^{44, 53.}



Figura III.16. Representación del daño que ejercen los RL sobre el ADN.

III.6.5 Medición del EOx

Medir el EOx en el organismo ha sido tarea difícil, ya que conocer puntualmente el nivel de RL es muy complejo debido a su inestabilidad química y a que el estado redox a nivel subcelular, celular, tisular y orgánico depende de muchos parámetros y ninguno de éstos pueden de manera aislada, proporcionarnos una evaluación precisa y definitiva.⁶⁹

Comúnmente el EOx se mide de manera indirecta mediante la determinación de los productos de oxidación de lípidos, daño a ADN, proteínas carboniladas, etc., lo cual refleja el grado de daño celular. También se evalúan las concentraciones de enzimas antioxidantes y otros compuestos con las mismas funciones como el glutatión, coenzima Q, las vitaminas A, C y E.^{26,45.}

III.7 Enfermedades crónicas degenerativas y estrés oxidativo

El EOx y la generación de RL se han asociado con muchas enfermedades que van desde la aterosclerosis hasta el cáncer. Entre estas resaltamos la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus (DM), de las cuales aún se especula si el EOx es parte de la patogénesis o es resultado de estas enfermedades.²⁸

En el caso de las personas con HTA, se ha encontrado un aumento en la peroxidación de lípidos, tanto en plasma como en las membranas celulares, así como una disminución en la capacidad antioxidante.²⁸

Por su parte, en los diabéticos se ha evidenciado una relación entre el EOx y el desarrollo de complicaciones, debido al incremento de RL generados por la auto-oxidación de los azúcares lo que induce a la glicosilación no enzimática de proteínas y lípidos insaturados en el plasma, provocando que los productos de glicosilación se acumulen en los tejidos de colágeno a un ritmo acelerado. Las especies reactivas de oxígeno (EROs) contribuyen a la aparición de retinopatía, nefropatía y neuropatías diabéticas.^{45-70.}

III.8 Diabetes mellitus

Por su parte la diabetes mellitus (DM) es una enfermedad sistémica, crónico degenerativa, con grados variables de predisposición hereditaria y la participación de diversos factores ambientales, está caracterizada por hiperglucemia crónica y se asocia fisiopatológicamente con una deficiencia en la cantidad de insulina secretada por las células β -pancreáticas o resistencia periférica a la acción de la misma. Los pacientes que no tienen un control adecuado de esta enfermedad presentan complicaciones de forma prematura lo que disminuye drásticamente su calidad de vida.⁷¹

III.8.1 Clasificación y diagnóstico de DM

Generalmente este padecimiento se clasifica en dos tipos: diabetes mellitus tipo 1 (DM1) o dependiente de insulina, en la cual no hay producción de esta hormona por lo cual debe ser administrada diariamente y diabetes mellitus tipo 2 (DM2), no dependiente de insulina en la cual el cuerpo es incapaz de utilizar correctamente la insulina secretada, este tipo es el más común.

También existen otros tipos de esta enfermedad que son poco comunes, causados por defectos genéticos en la función de las células beta o en la acción de la insulina, por ejemplo: las enfermedades del páncreas exócrino, endocrinopatías, diabetes inducidas químicamente o por drogas, infecciones y otros síndromes genéticos.

El diagnóstico se realiza si se encuentra una glucemia plasmática ≥ 200 mg/dL, 2 horas después de una carga oral de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua ó bien glucemia plasmática en ayuno ≥ 126 mg/dL.⁷²

Las manifestaciones de la DM pueden dividirse en tres tipos:

- Síndrome metabólico compuesto de hiperglucemia, glucosuria, polifagia, polidipsia, poliuria y alteraciones en el metabolismo de lípidos y proteínas.
- Síndrome vascular con componente macroangiopático que afecta a todos los órganos (entre ellos corazón, cerebro y riñones). Y microangiopático en riñones y retina.
- Síndrome neuropático afecta el sistema nervioso autónomo y periférico.⁷³

III.8.2 Prevalencia de DM en México

En nuestro país alrededor del 9.2% de la población de entre 20 y 69 años de edad, ha sido diagnosticada con este padecimiento y se estima que un porcentaje similar desconoce que lo tiene; lo que significa que más de seis millones de personas enfermas no han sido diagnosticadas.⁷⁴ La mortalidad por esta causa mostró un incremento sostenido dejando de ocupar el cuarto lugar dentro de la mortalidad general y la primera en adultos mayores, para que actualmente ocupe el primer lugar en la población general. Siendo también la causa más importante para la amputación de miembros inferiores, de origen no traumático, así como de otras complicaciones como retinopatía e insuficiencia renal. Esto representa una carga grave para los servicios de salud debido a los costos asociados al tratamiento y complicaciones.⁷²

III.8.3 Estrés Oxidativo y Diabetes mellitus

Se ha observado en sujetos diabéticos una disminución en la actividad de los antioxidantes mientras se incrementan los productos de oxidación (Cuadro III.2). Esta evidencia de que el EOx se relaciona con el comienzo y la progresión de complicaciones es explicada por la activación de vías metabólicas no habituales en el organismo debido a la hiperglucemia crónica, produciéndose metabolitos entre los que se encuentran los RL.

Las vías metabólicas que se activan debido a la hiperglucemia son: la vía del sorbitol, la glicosilación no enzimática de proteínas, la auto oxidación de la glucosa, la modificación de la actividad de la protein-cinasa C, la pseudohipoxia, el metabolismo alterado de lipoproteínas y la alteración vía citocinas, siendo más estudiadas las primeras tres (Figura III.17).³⁶

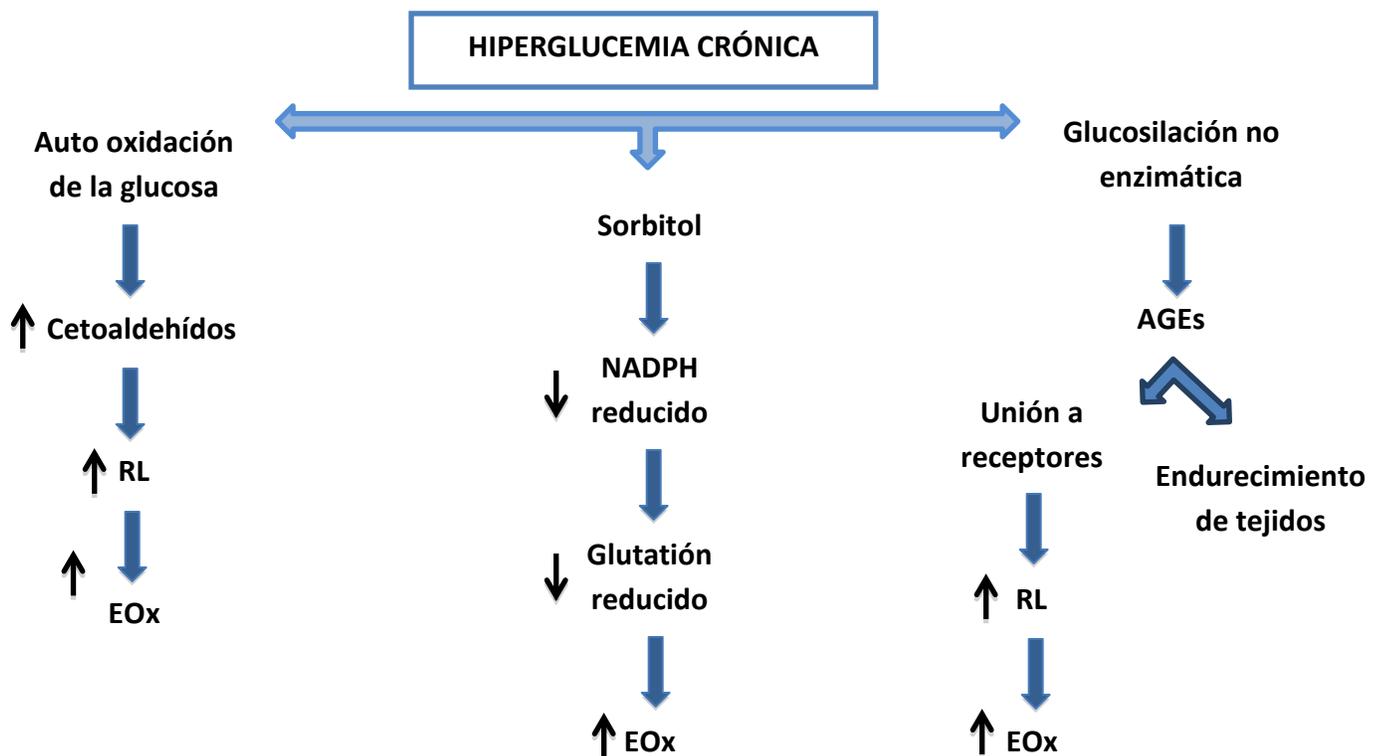


Figura III.17. Vías metabólicas que producen RL en DM2. Tomado de Rosado-Pérez (2007).³⁶

III.8.3.1 Auto oxidación de la glucosa

La glucosa es capaz de auto oxidarse en solución acuosa en presencia de metales de transición como el Fe^{3+} produciendo cetoaldehídos oxidados y superóxido que posteriormente puede generar otros radicales más dañinos.⁴⁵

III.8.3.2 Vía del sorbitol

La vía del sorbitol es una secuencia de reacciones químicas en las que se obtiene fructosa a partir de la glucosa pasando por el sorbitol, esto se lleva a cabo en los tejidos que toman libremente la glucosa sérica y contienen la enzima aldosa reductasa, normalmente la reacción está limitada por la concentración intracelular del azúcar y por su baja afinidad a esta enzima. Debido a la hiperglucemia se incrementa el flujo de glucosa al interior de la célula mediante difusión, activando así esta vía y provocando cambios severos que incluyen disminución en los niveles de NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato), glutatión y miositol, importantes en el desarrollo de la microangiopatía diabética.

Además, las membranas de las células del cristalino que toman libremente la glucosa, son impermeables al sorbitol, lo que causa un incremento en su concentración intracelular rompiendo el equilibrio osmótico y como consecuencia, la entrada de líquido a la célula lo cual provoca opacidad del lente. Por otra parte en las células nerviosas se reduce la entrada de miositol por inhibición competitiva disminuyendo la velocidad de conducción nerviosa. Este mecanismo también está implicado en la disminución de deformación del eritrocito y en desordenes en la hemodinámica renal.^{73-75.}

III.8.3.3 Glicosilación no enzimática de proteínas

La glicosilación no enzimática de proteínas también llamada reacción de Maillard o glicación, es una reacción entre los grupos amino primarios de aminoácidos, péptidos y proteínas con el grupo carbonilo de los azúcares reductores ya que éstos poseen un carbonilo intacto.

Esta reacción se lleva a cabo en tres etapas; en la primera un grupo amino primario se adiciona al grupo carbonilo del azúcar formando una base de Schiff que es poco estable y su equilibrio termodinámico se alcanza en pocas horas, si la concentración de glucosa sérica permanece alta la reacción sigue la segunda etapa, mediante un rearrreglo interno forma un compuesto más estable llamado producto de Amadori, su equilibrio termodinámico se alcanza entre las 2 y 4 semanas, hasta esta etapa la reacción es reversible si disminuye la concentración de glucosa, de lo contrario, los grupos carbonilos del compuesto de Amadori reaccionan nuevamente con grupos amino de proteínas de bajo recambio, llevándose a cabo complejos reordenamientos intramoleculares, generando grandes moléculas fluorescentes llamadas productos de glicosilación avanzada (Advanced Glycosylation End Products, AGEs). Esta etapa es lenta y fuertemente desplazada a la formación de productos.⁷⁶

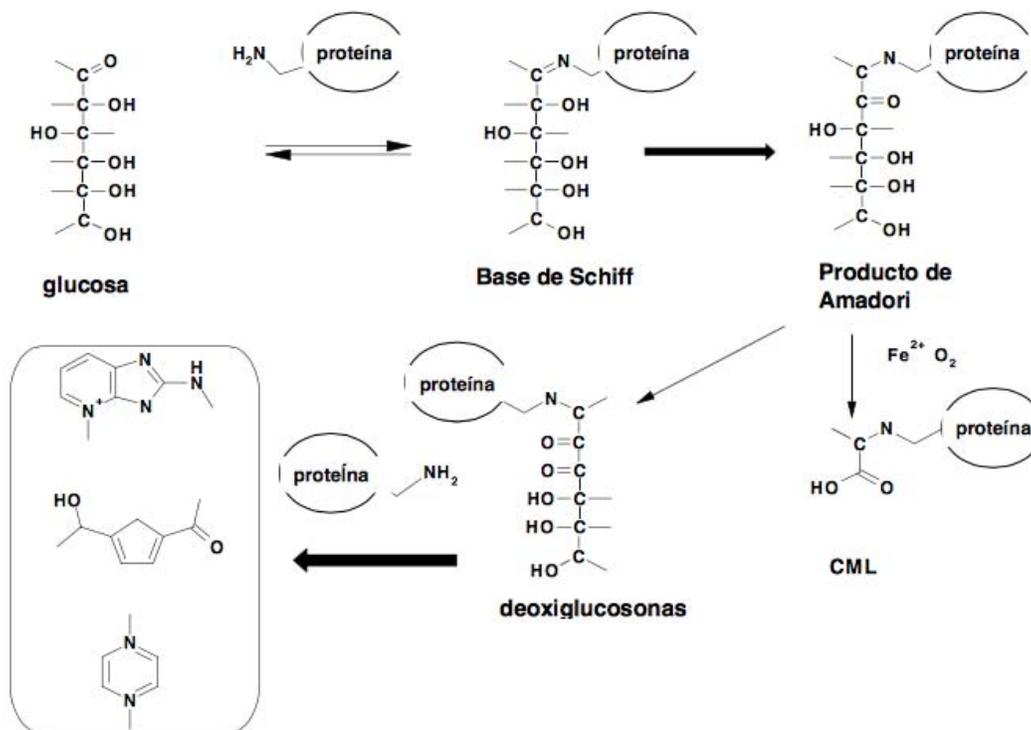


Figura III.18. Glicosilación no enzimática. Tomado de Gugliucci A. (2000).⁷⁷

Por lo tanto, la hiperglucemia crónica en DM conlleva a la elevación de glucosa intracelular en células que pueden tomarla libremente favoreciendo la glicosilación de proteínas tanto extracelulares e intracelulares afectando su actividad biológica a través de los siguientes mecanismos:

- Modificando proteínas estructurales fuera de la célula, por ejemplo, colágeno, albúmina, inmunoglobulinas y lipoproteínas de baja densidad disminuyendo la flexibilidad membranal, la permeabilidad vascular y la reducción de movimiento de articulaciones.
- Desencadenando procesos intracelulares como la liberación de RL de oxígeno con consecuente incremento de EOX, debido a la unión de productos de glicosilación avanzada a receptores específicos del tipo de las gammaglobulinas en células endoteliales, macrófagos, monocitos y células del musculo liso vascular.
- Alterando proteínas intracelulares. ^{36,76}

III.8.3.4 Resistencia a la Insulina y proceso inflamatorio crónico

El exceso de nutrientes, la predisposición genética y la falta de actividad física se combinan y generan anomalías metabólicas como son: hiperinsulemia, hiperglucemia, dislipidemias, aumento de AGEs y de citocinas inflamatorias, todos estos factores asociados a la DM2 e incremento de RL (Figura III.19).

Uno de estos procesos se lleva a cabo como protección al EOX, cuando existe exceso de nutrientes las células inhiben de la absorción de éstos. Esto se logra eliminando la oxidación de ácidos grasos libres, pero su acumulación intracelular conduce a la disminución de la translocación del GLUT 4 (transportador de glucosa) a la membrana plasmática resultando en la resistencia a la insulina (RI). Inicialmente la RI es compensada por la hiperinsulinemia, pero cuando aumenta más, la respuesta compensatoria disminuye. Este incremento en la insulina,

ácidos grasos libres y glucosa, aumentan la producción de RL que pueden activar vías sensibles al EOX.⁶⁵

También se ha señalado una relación fisiopatológica de la DM2 con el proceso inflamatorio crónico (PIC) por dos mecanismos. El primero se relaciona con la obesidad, ya que el tejido adiposo actúa como glándula endocrina sintetizando y secretando IL-6 y FNT- α , ambas vinculadas con la inflamación. El segundo como se mencionó anteriormente, es el desconocimiento de los productos de glicosilación avanzada por el sistema inmune.³⁶

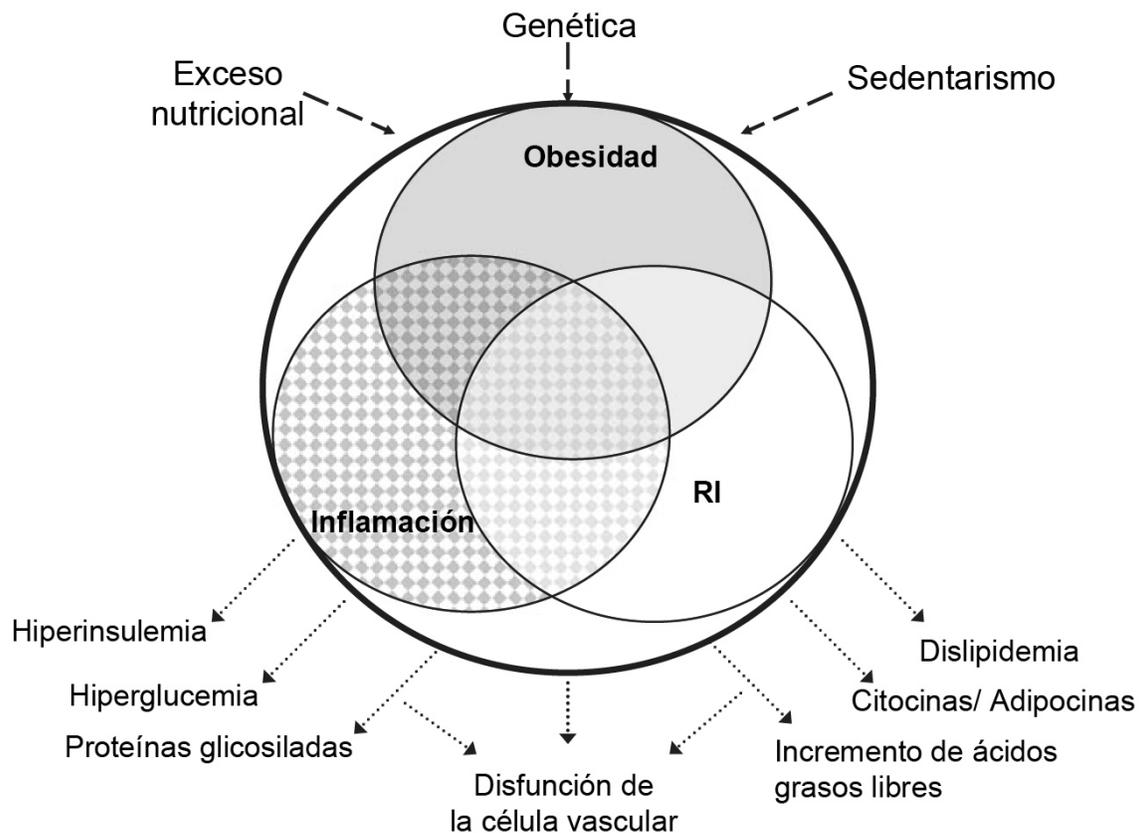


Figura III.19. Factores asociados con la resistencia a la insulina. Tomado de Schwartz (2006).⁷⁸

III.9 Hipertensión arterial

Como ya hemos señalado la hipertensión arterial (HTA) es una de las enfermedades crónicas degenerativas que se ha relacionado con el estrés oxidativo (EOx). Ésta es considerada una enfermedad de anormalidades metabólicas y estructurales con compromiso poligenético y multifactorial, caracterizada por el aumento sostenido de la tensión arterial, que produce daño de órganos como: cerebro, corazón, riñones y ojos. Además es un importante factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis, cardiopatía isquémica y evento vascular cerebral. Todos estos trastornos son causas importantes de mortalidad y morbilidad en México (Cuadro 1).^{79-81.}

III.9.1 Clasificación y diagnóstico de la HTA

En el 90% de los casos la causa es desconocida, este tipo de hipertensión es llamada HTA esencial o primaria. El porcentaje restante se trata de HTA secundaria, que tiene alguna causa conocida como: glomerulopatías, trombosis de la vena renal, enfermedades de la tiroides, tumores, quemaduras, y también pueden ser inducidas por tóxicos, medicamentos y el embarazo.^{81-82.}

Se estima que en México el 47% de los individuos afectados por esta enfermedad desconoce su padecimiento y debido a que las complicaciones se relacionan directamente con la magnitud del incremento de la tensión arterial y el tiempo de evolución, es muy importante que el diagnóstico se realice de manera oportuna. Se considera que una persona padece HTA si se encuentra que el promedio de la presión arterial en por lo menos tres mediciones realizadas en intervalos de tres a cinco minutos dos semanas después de la detección inicial sea >140 mm de Hg (sistólica), y/o >90 mm Hg (diastólica).⁸³

III.9.2 Prevalencia de HTA en México

Según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012, la prevalencia de HTA en nuestro país es de 31.5% y es más alta en adultos con obesidad (42.3%), con diabetes (65.6%) y estos porcentajes siguen incrementando con la edad.⁸³

En 2010 la población de 80 años y más concentró la tasa más alta de morbilidad hospitalaria por HTA. A pesar de que las mujeres son las que padecen más trastornos hipertensivos, su sobrevivencia es mayor que la de los hombres, el 50% de ellas muere a los 80 años ó más.⁸⁴

La prevalencia de la HTA también varía de acuerdo con las regiones y el nivel socioeconómico, por ejemplo, la región sur del país presentó menor incidencia comparada con la del norte, y los adultos con mayor vulnerabilidad y pobreza presentan prevalencias más bajas.^{83-84.}

Diversos factores se han asociado a la aparición de HTA, entre estos se encuentran: tener padres hipertensos, una edad mayor de 50 años, sobrepeso, obesidad, estilos de vida sedentarios e ingesta excesiva de sal y alcohol, entre otros.^{82-83.}

III.9.3 Estrés Oxidativo e HTA

Varios de los factores relacionados con la HTA tienen en común el incremento de la biodisponibilidad de las especies reactivas de oxígeno (EROs). A pesar de que el EOx no es el único factor etiológico de esta enfermedad, se ha encontrado que su presencia amplifica la elevación de la tensión arterial en presencia de otros factores pro hipertensivos.⁵¹

Esto puede obedecer a que todos los tipos celulares de la pared vascular producen EROs, estas células al ser estimuladas incrementan el EOX y debido a que O_2^- y H_2O_2 actúan como segundos mensajeros activan proteínas quinasas y factores de transcripción, iniciando así procesos subcelulares que influyen en el desarrollo de la HTA, mediante vías de señalización sensibles a EROs que estimulan la actividad mitógena, la expresión de genes pro inflamatorios, vasoconstricción aumentada, incremento de la matriz extracelular y fibrosis, resultando en el deterioro de la función endotelial y el remodelado vascular.^{24,64.}

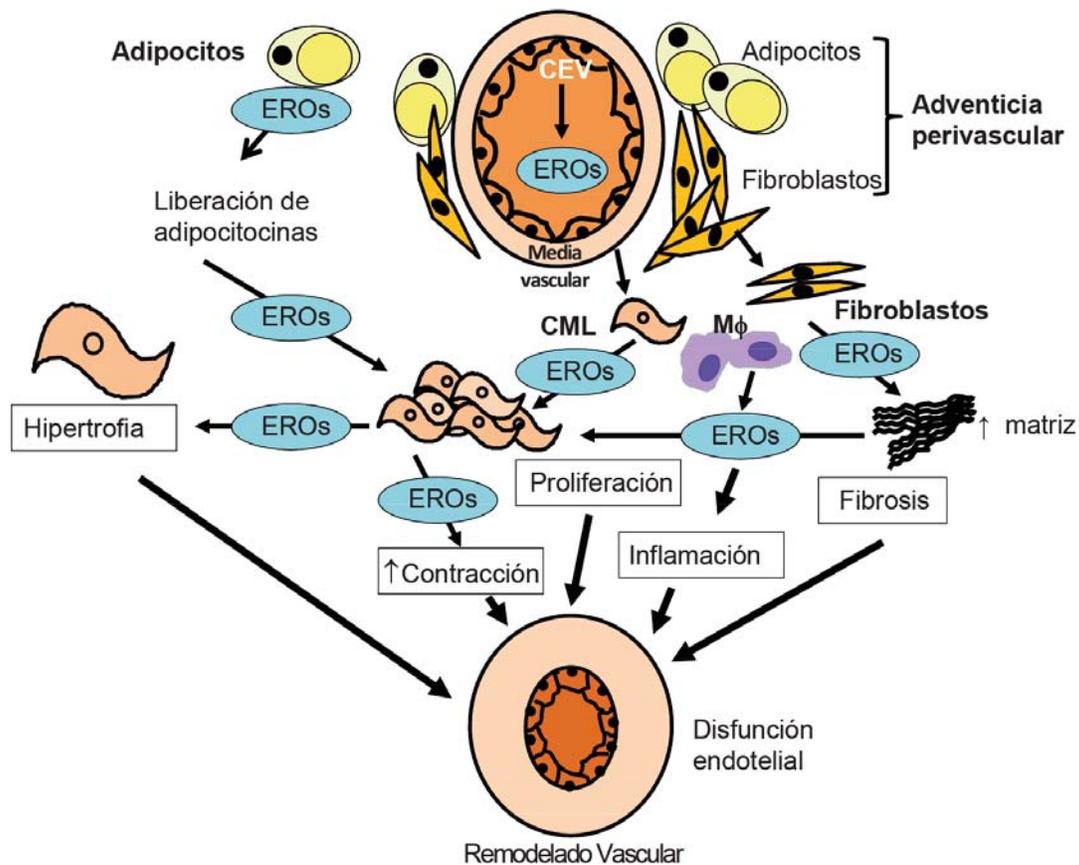


Figura III.20. Tipos celulares capaces de producir EROs y sus efectos sobre el endotelio. Tomado de Montezano (2012).⁵¹

III.9.3.1 Disfunción endotelial

La disfunción endotelial se refiere a la alteración de las propiedades anticoagulantes y anti-inflamatorias del endotelio, a los cambios en la modulación del crecimiento, la remodelación vascular y al deterioro de la vasodilatación dependiente del endotelio causada por la disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO). Esta disminución se debe, entre otras causas, a que el $\text{O}_2^{\cdot-}$ reacciona más rápidamente con el NO derivado del endotelio que con la SOD formando ONOO^- , lo que resulta en un incremento en el grado de EOX y en la pérdida de la actividad biológica del NO como vasodilatador. Además, esto se vuelve un círculo vicioso ya que el incremento en el EOX puede ocasionar la oxidación del cofactor de la óxido nítrico sintetasa (NOS) provocando su desacoplamiento y con ello la generación de más $\text{O}_2^{\cdot-}$, dando como resultado el aumento de la resistencia vascular sistémica.⁸⁴

Aunado a esto, el incremento de EROs modula la inflamación debido a que se produce la oxidación de los lípidos de membrana del tejido endotelial, primer paso de la lesión aterosclerótica, quedando expuestas moléculas que estimulan la adhesión y la quimiotaxis promoviendo así la inflamación y la infiltración celular. Sumado a lo anterior, las EROs estimulan la proliferación celular en la íntima basal y su hipertrofia, mediante la activación de proteínas quinasas y factores de transcripción.^{64,85.}

Al respecto se ha encontrado que la enzima nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH) es crítica en la HTA, no solo por ser la fuente predominante de EROs a nivel vascular y renal, sino también por que estimula a otras enzimas generadoras de éstos, como la xantina oxidasa (XO) y la NOS. La activación de la NADPH oxidasa es sensible a varios factores de crecimiento, citocinas como el $\text{FNT}\alpha$, la IL-1, el factor de agregación plaquetaria, agonistas de los receptores acoplados a la proteína G (serotonina, trombina, endotelina y Ang II), y a factores metabólicos como la hiperglucemia, hiperinsulemia, ácidos grasos libres, productos finales de la glucosilación avanzada, etc. (Figura 14).^{85-86.}

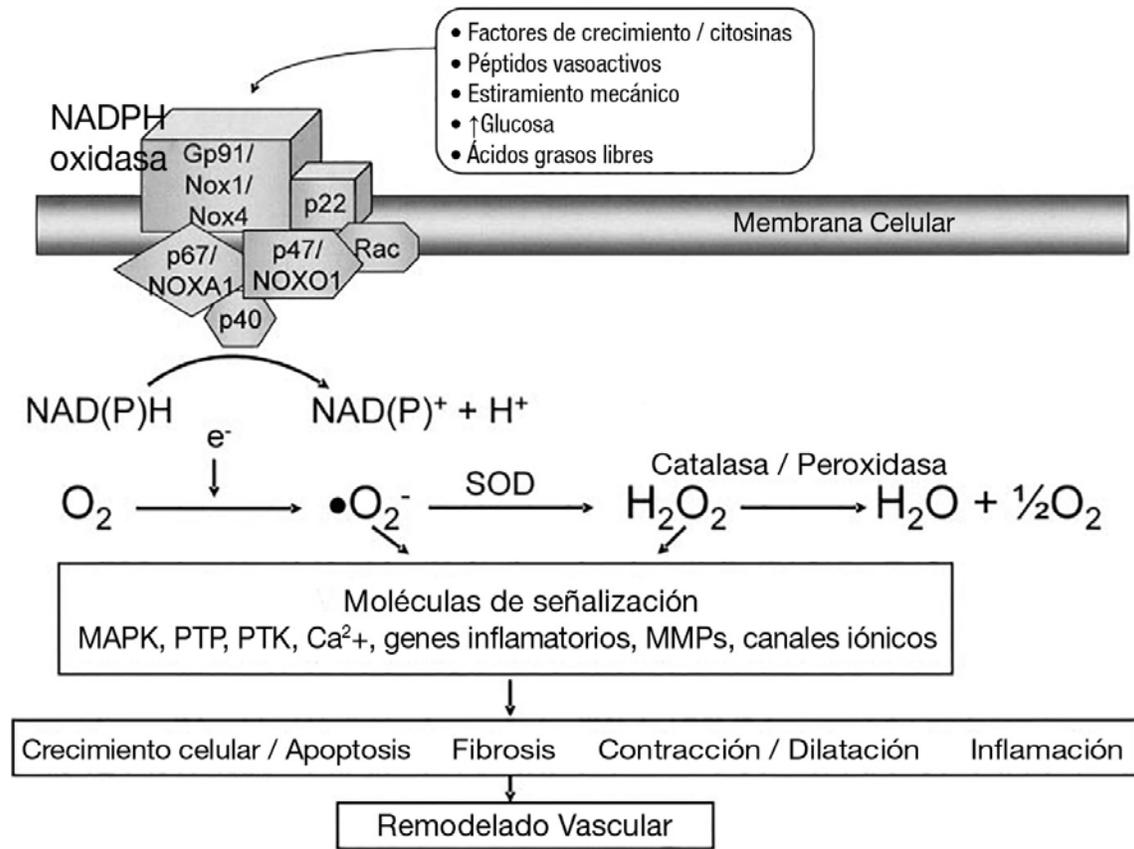


Figura III.21. Efectos de la NADPH sobre el endotelio vascular. Tomado de Paravicini (2008).⁸⁶

La HTA también se encuentra asociada a la formación de EROs en riñón y cerebro. En riñón la oxidación del NO puede aumentar la vasoconstricción arterial aferente y reducir la tasa de filtración glomerular. Además, en células tubulares renales se ha observado que el aumento de los niveles de $\text{O}_2^{\bullet-}$ y la disminución del NO promueven la reabsorción de sodio (Na^+) favoreciendo la hipertensión sodio-volumen dependiente.⁸⁷

Mediante modelos animales se ha elucidado que en el cerebro las EROs participan como moléculas de señalización en las vías involucradas en la activación neuronal de las regiones de control cardiovascular jugando un papel crucial en la regulación de la presión sanguínea. Sin embargo, a pesar de que la

investigación básica y clínica, que sugiere que el EOx contribuye a la génesis de la HTA, actualmente aún no se tiene una comprensión clara de cómo sucede esto.⁸⁸

Cuadro III.2. Revisión sistemática de EOx y DM

Autor y año	Universo de estudio	Objetivo	Marcadores medidos	Hallazgos
Mustur S. Et al. 2013. ⁸⁹	104 sujetos 52 DM2 52 gpo. control	Encontrar la asociación entre los factores de riesgo lipídicos de la aterosclerosis, hiperglucemia y el EOx en DM2 de diagnóstico reciente.	Glucosa Colesterol Trigliceridos HDL-c LPO	Se encontró un aumento significativo en los niveles de lipoperoxidos asociado con el aumento de TG/ HDL-C y el Índice Aterogénico.
Beristain-Pérez A. et al. 2006. ⁹⁰	162 sujetos (60- 77 a.) 33 con DM2 40 con HTA 26 con osteoartritis 63 gpo. control	Determinar la influencia del EOx sobre la DM2, OA e HTA en AM.	LPO Daño a DNA SOD GPx CAT SOD/GPx GAP	En AM con DM2 se encuentra significativamente disminuidas la actividad de la GPx y la CAT.
Blanco-Hernández R. Et al. 2004. ⁹¹	146 sujetos (≥ 60 a.) 74 DM2 72 gpo. control	Determinar la relación entre LPO, actividad antioxidante y factores pro-oxidantes.	LPO SOD GPx CAT Cuestionario de factores pro-oxidantes.	Se encontró la capacidad antioxidante total disminuida en pacientes con DM2.
Hodgkinson A. Et al. 2003 ⁹²	51 sujetos (19-69 a.) 26 con DM1 y nefropatía 15 con DM1 sin complicaciones 10 gpo. Control	Encontrar la asociación entre las complicaciones diabéticas y la producción de enzimas antioxidantes.	CAT CuZnSOD GPx MnSOD	Se observó una disminución de las enzimas antioxidantes en pacientes diabéticos con nefropatía excepto en la SOD mitocondrial.

Bhatia S. et al. 2003. ⁹³	90 sujetos (36-58 a.) 30 DM2 sin nefropatía 30 DM2 con nefropatía 30 gpo. control	Evaluar el grado de EOX en pacientes con DM2 y nefropatía.	LPO Nitrito y nitrato SOD CAT GSH	Se pudo observar un incremento en los productos de oxidación y reducción en los antioxidantes, estas alteraciones son de mayor magnitud en pacientes con nefropatía.
Dinçer Y. Et al. 2002. ⁹⁴	59 sujetos (36-55a. evolución de 16±9a. en DM) 20 con DM2 mal controlados 20 con DM2 controlados 19 gpo. control	Evaluar la susceptibilidad del glutatión y la GPx en pacientes con y sin control glucémico.	GSH GPx G-Red GTS	En pacientes con DM2 no controlada se encontró una disminución drástica de la GPx.
Aydin A. Et al. 2001. ⁹⁵	75 sujetos (46-62 a.) 44 DM2 31 gpo. control	Conocer el estado del EOX en pacientes con DM2 y el efecto del control glucémico.	SOD GPx CAT LPO NO ₂ ⁻ /NO ₃ ⁻ cGMP Nitrotirosina	La SOD, los niveles de LPO, y de NO ₂ ⁻ /NO ₃ ⁻ se reportaron significativamente mayores en pacientes con DM2 antes y después del control glicémico.
Clapés S. Et al. 2001. ⁹⁶	50 sujetos 30 DM2 (evolución >8a.) 31 gpo. control	Determinar la relación entre la lipoperoxidación lipídica y el desarrollo de complicaciones.	CAT SOD GSH LPO	Se observó el incremento de MDA y disminución en GSH y CAT.
Vergaray L. Et al. 2000. ⁹⁷	40 sujetos (40-75 a. y por lo menos 2 de evolución) 25 con DM2 15 gpo. Control	Encontrar la correlación entre la HbA1c y las enzimas antioxidantes.	HbA1c SOD GPx LPO	Se encontró una correlación positiva entre HbA1c-SOD y HbA1c-MDA

Cuadro III.3. Revisión sistemática de EOx e HTA

Autor y año	Universo de estudio	Objetivo	Marcadores medidos	Hallazgos
Céspedes E. Et al. 2008. ⁹⁸	50 sujetos (18-60a.) 25 con HTA y tratamiento, 25 gpo. control	Estudiar marcadores lipídicos y del metabolismo oxidativo en hipertensos de un año de evolución.	Col, Tg HDLc LDLc LPO SOD CAT	Concentraciones de Tg mayores en mujeres hipertensas, HDL menor en hipertensos.
Oré R. Et al. 2007 ²⁸	40 sujetos (50-60a.) 20 con HTA medicados y controlados 20 gpo. control	Determinar los niveles séricos de Zn, Se, Mg, TBARS y actividad de SOD.	Zn Se Mg LPO SOD	Disminución en la actividad de SOD y en la concentración de Zn, así como aumento de las concentraciones de TBARS y Mg en el grupo de hipertensos.
Beristáin-Pérez A. Et al. 2006. ⁹⁰	162 Adultos Mayores 33 con DM 40 con HTA 26 con Osteoartritis 63 gpo. control	Determinar la influencia del EOx sobre la DM2, OA e HTA en AM.	LPO Daño oxidativo al ADN SOD GPx SOD/GPx GAP	Los AM con HTA presentan daño oxidativo al ADN, razón SOD/GPx incrementada. Así como una disminución significativa en la actividad de la GPx.
Sáez G. Et al. 2004 ⁹⁹	89 sujetos (25-50a.) 20 con tx. no farmacológico 36 β bloqueadores 33 bloqueadores del receptor de la AgII	Relacionar los cambios inducidos por el tratamiento antihipertensivo con el EOx en sangre y celulas perifericas.	SOD CAT GPx GSH/GSSG LPO 8-oxo-2'- desoxiguanosina	Después del tratamiento disminuyeron los marcadores de ox. y hubo un incremento en las enzimas Aox. Independiente del tipo de tratamiento.

Dajas F. Et al. 2004. ¹⁰⁰	48 sujetos (más de 65a.) 28 con HTA sedentarios 12 con HTA y ejercicio 8 gpo. control	Medir la producción del radical hidroxilo en sangre total.	2,3-DHBA	Producción elevada de radicales hidroxilo en HTA, aun medicada y tendencia a la disminución de esta producción en sujetos que realizan ejercicio y llevan una dieta hipocalórica.
Redón J. Et al. 2003 ¹⁰¹	82 sujetos 66 con HTA 16 gpo. control	Establecer la relación del estado oxidativo y la actividad antioxidante con la Tensión Arterial.	SOD CAT GPx GSH/GSSG LPO 8-oxo- deoxiguanosina	Se encontró un incremento en el EOx y reducción en la actividad de los mecanismos antioxidantes.
Pedro-Botet et al. 2000 ¹⁰²	194 sujetos 30 recién diagnosticados 164 gpo. control	Evaluar la actividad de SOD y GPx en pacientes normolipemicos con HTA y su relación con los niveles de presión sanguínea.	SOD GPx Col Tg	Reporta concentraciones significativamente menores de SOD y GPx en pacientes con HTA y correlación negativa entre la SOD y la tensión diastólica y sistólica.
Russo C et al. 1998 ¹⁰³	205 sujetos (30-62a.) 105 recién diagnosticados 100 gpo. control	Evaluar el grado de lipoperoxidación y el estado antioxidante en hipertensos.	LPO Cobre Selenio Zinc Vitamina A Vitamina E SOD GPx	Se encontró en HTA mayor actividad en la GPx y niveles de LPO elevados. Así como reducción en las concentraciones de Cu, Zn, Vit. A, Vit. E y actividad de la SOD.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se plantea que el estrés oxidativo (EOx) es un proceso que se encuentra relacionado con la edad, ya que a medida que el organismo envejece el sistema antioxidante comienza a fallar, esto provoca un incremento de RL y como consecuencia se presenta la acumulación de moléculas oxidadas que causan daños irreversibles a nivel celular, incrementando la vulnerabilidad para el padecimiento de enfermedades crónico degenerativas. En este sentido, se ha demostrado que el aumento en el daño oxidativo a las biomoléculas, así como la deficiencia en el sistema antioxidante son factores que contribuyen en la etiopatogenia de enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la hipertensión arterial (HTA), entre otras. Estas enfermedades incrementan su prevalencia en la vejez y las complicaciones que derivan de ellas disminuyen drásticamente la calidad de vida de las personas que las padecen. Sin embargo, la relación existente entre el EOx y estas enfermedades crónicas es controversial, por tal motivo nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la relación del EOx con la HTA y la DM2 en una población de adultos mayores del Estado de Hidalgo?

V. HIPÓTESIS

De acuerdo con la información científica disponible respecto a la asociación del estrés oxidativo (EOx) con la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), suponemos que los adultos mayores (AM) que presenten éstas patologías mostrarán concentraciones significativamente más altas de lipoperóxidos (LPO) y una menor actividad de las enzimas superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPx), así como una capacidad antioxidante total (CPAT) baja, en comparación con los AM sanos.

VI. OBJETIVO

Determinar la relación del EOx con la HTA y la DM2 en una población de adultos mayores del Estado de Hidalgo.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio de tipo observacional, prolectivo, transversal y descriptivo en una población de 112 adultos mayores con residencia en el Estado de Hidalgo.

Criterios de inclusión

- Individuos que acepten participar en el estudio.
- Personas mayores de 60 años.
- Sin distinción de sexo.
- Personas sanas.
- Personas con DM2 e HTA ambulatorios

Criterios de exclusión

- Con ingesta de suplementos antioxidantes.
- Con enfermedades agudas o terminales.

Aspectos éticos y legales

Los individuos que aceptaron participar en el estudio firmaron una carta de consentimiento informado.

Variables

Dependientes:

Estrés oxidativo medido a través de:

- Concentración de LPO
- Actividad antioxidante de las de enzimas SOD y GPx
- CPAT
- Razón SOD/GPx
- GAP

Independientes:

- Patología presente: DM2 o HTA
- Edad
- Sexo

VII.1 Operacionalización de variables

En este estudio se analizaron las variables descritas en el siguiente cuadro.

Cuadro VII.1. Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	NIVEL DE MEDICIÓN	CATEGORÍA
Estrés Oxidativo	Desequilibrio bioquímico entre RL y antioxidantes. Medido a través de la lipoperoxidación y los sistemas antioxidantes SOD, GPx Y CPAT	<ul style="list-style-type: none"> • Cuantitativa continua • Cualitativa nominal 	LPO $\mu\text{mol/L}$ AT mmol/L SOD U/L GPx U/L Positivo Negativo
HTA	Enfermedad de anormalidades metabólicas y estructurales caracterizada por la elevación sostenida de la presión arterial.	<ul style="list-style-type: none"> • Cuantitativa continua • Cualitativa nominal 	mm de Hg Positivo Negativo
DM	Enfermedad sistémica caracterizada por hiperglucemia crónica debido a la deficiencia en la producción o acción de la insulina.	<ul style="list-style-type: none"> • Cuantitativa continua • Cualitativa nominal 	mg/dl Positivo Negativo
Lipoperoxidación	Concentración de lipoperoxidos plasmáticos.	Cuantitativa continua	$\mu\text{mol/L}$
Capacidad plasmática antioxidante total (CAT)	Capacidad antioxidante del plasma	Cuantitativa continua	mmol/L
Actividad de SOD	Actividad enzimática de SOD en eritrocitos	Cuantitativa continua	U/L
Actividad de GPx	Actividad enzimática de GPx en eritrocitos	Cuantitativa continua	U/L
Razón SOD/GPx	Coeficiente de la actividad de SOD y GPx.	Cuantitativa continua	Valores obtenidos de la operación.
GAP	Antioxidantes diferentes de albumina y ácido úrico presentes en el plasma no medidos en la CPAT.	Cuantitativa continua	$\mu\text{mol/L}$
Edad	Edad que refiere el sujeto en el momento del estudio.	Cuantitativa discreta	Años cumplidos
Sexo	Características fenotípicas que distinguen al individuo de estudio.	Cualitativas nominal	Masculino Femenino.

VII.2 Procedimientos y técnicas

Las técnicas utilizadas para la medición de las variables utilizadas en este trabajo se describen a continuación.

VII.2.1 Determinaciones bioquímicas

A los sujetos participantes en el estudio se les tomaron muestras sanguíneas por venopunción, entre las 8:00 y 9:00 hrs. con ayuno previo de 8hrs., en tubos al vacío (Beckton-Dickinson, México), sin anticoagulante para las determinaciones bioquímicas (glucosa, colesterol, triglicéridos, urea, ácido úrico y creatinina), con EDTA disódico para la biometría hemática y con heparina sódica para los marcadores de EOx.

Las muestras coaguladas se centrifugaron a 3500 rpm durante 10 minutos y se separó el suero. Se midieron utilizando un autoanalizador, Selectra Junior de Randox, con estuches comerciales de la misma marca.

Las técnicas utilizadas fueron las siguientes:

- **Glucosa:** Estuche comercial para la determinación de glucosa (método de la glucosa-oxidasa, Randox GL 2614). La glucosa se determinó colorimétricamente después de una oxidación enzimática en presencia de glucosa oxidasa. La muestra y el patrón se mezclaron e incubaron durante 10 minutos a temperatura de 15-25°C y se leyó la absorbancia a 500nm frente a blanco de reactivo.
- **Colesterol:** Estuche comercial para la determinación de colesterol (método enzimático de punto final) CHOD-PAP (Randox Laboratories Ltd; UK, CH 201). El colesterol se determinó colorimétricamente después de hidrólisis enzimática y oxidación. El blanco, el patrón y la muestra se agitaron e incubaron con el reactivo de color 10 minutos, de 20 a 25°C o 5 minutos a 37°C y se midió la absorbancia a 546nm antes de 60 minutos.

- **Triglicéridos:** Estuche comercial para la determinación de triglicéridos Randox GPO-PAP (Randox laboratories Ltd, UK, TR212). Se determinó tras la hidrólisis enzimática con lipasas. El blanco, patrón y muestra se agitaron e incubaron con el reactivo de color de 10 a 15 min. a 20-25°C o 5 min. a 37°C, y se mide la absorbancia a 500 nm antes de 60 min.
- **Urea:** Estuche comercial para la determinación de urea (Randox Laboratories Ltd, UK UR 107). Método ureasa-Berthelot modificado. Los iones amonio producidos por acción enzimática reaccionan con salicilato e hipoclorito sódico para formar un complejo verde que se leyó a 600nm. Muestras y patrón se mezclaron con ureasa por 5 min. a 25°C y posteriormente con hipoclorito sódico, se leyeron contra el blanco de reactivo tras incubación 10 min.
- **Ácido úrico:** Estuche comercial para determinación de ácido úrico. Método enzimático colorimétrico (Randox Laboratories Ltd, UK UA 230). El ácido úrico se convierte, catalizado por uricasa en alantoína y peróxido de hidrógeno, el cual a su vez reacciona con el reactivo de color para producir un compuesto de quinoneimina rojo violeta que se lee a 520 nm. Las muestras y el patrón se mezclaron e incubaron con el reactivo de color durante 15min. a 25°C y se midió la absorbancia frente a reactivo blanco.
- **Creatinina:** Estuche comercial para la determinación de creatinina, método colorimétrico (Randox Laboratories Ltd, UK CR510). La creatinina en solución alcalina reacciona con ácido pícrico para formar un complejo coloreado, en cantidad proporcional a la concentración de creatinina. Las muestras y el patrón se mezclaron con el reactivo de color y se leyó la absorbancia A_1 al cabo de 30 segundos y exactamente después de 2 min. se leyó la absorbancia A_2 , se obtuvo la diferencia y se calcula comparando con el estándar.
- La **biometría hemática** se determinó en el analizador Cronolab Celly 70.

Marcadores de Estrés Oxidativo.

- **Lipoperóxidos:** El ensayo que se utilizó fue la prueba del ácido tiobarbitúrico (TBA). Esta técnica utiliza el malonaldehído (MDA) como marcador de lipoperoxidación, una molécula de MDA reacciona con dos moléculas de TBA produciendo un pigmento rosa que se mide a 325nm. La muestra utilizada fue plasma heparinizado, al cual, en caso de que no se vaya ensayar inmediatamente, se le adicionan 10 μ L de butiril-hidroxitolueno (BHT), para prevenir la auto-oxidación de la muestra. Esto se basa en el análisis realizado por Jentzsch en 1996 en relación al MDA en fluidos corporales humanos.

Procedimiento:

1. Se colocaron 400 μ L de plasma en un tubo de vidrio previamente etiquetado, y se adicionaron 50 μ L de BHT (12.6 mM) y 400 μ L de ácido ortofosfórico 0.2 mol/L y posteriormente se agitó en vórtex por 10 seg.
2. Se adicionaron 50 μ L de TBA 0.11 mol/L, se mezcló y agitó en vórtex por 10 seg.
3. Se tapó el tubo y se colocó en un baño de agua a 90°C durante 45 minutos.
4. Se colocó el tubo en hielo durante 5 minutos
5. Una vez frio se agregó 1200 μ L de butanol y 100 μ L de solución salina saturada.
6. Se agitó en vórtex por 10 seg. y posteriormente se centrifugo a 5000rpm durante 1 minuto.
7. El sobrenadante se transfirió a una celda y se leyó contra un blanco de butanol a 535 y 572nm.

La concentración de lipoperóxidos se calculó al interpolar en la curva estándar de MDA, obtenida a partir del estándar 1,1,3,3-Tetrametoxipropano (TMP).

Preparación de la curva estándar:

1. TMP 1mM.: Se diluyeron 17 μ L de TMP en 100mL de agua bidestilada (solución madre preparada en función del peso molecular del TMP).

2. TMP 0.2mM.: Se tomó 1ml de TMP 1mM y se añadió 4mL de agua bidestilada (se preparó cada vez que se usó).

Se prepararon 8 tubos con diferentes concentraciones de TMP, como se observa en el cuadro 5.

Cuadro VII.2. Disoluciones de TMP para la curva estandar

Tubo	TMP (μ L)	H ₂ O (mL)	MDA (μ mol/L)
1	0	400	0
2	10	390	0.4
3	20	380	0.8
4	40	360	1.6
5	60	340	2.4
6	100	300	4.0
7	140	260	5.6
8	200	200	8.0

A cada tubo se dió el mismo tratamiento que a las muestras.

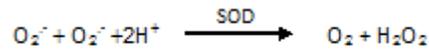
- **Superóxido Dismutasa (SOD):** Para cuantificar la actividad de SOD se utilizó el equipo comercial Ransod superóxido dismutasa (Randox Laboratorios Ltd, UK) que se basa en el empleo de xantina y xantina oxidasa (XOD) para generar radicales superóxido, mediante la siguiente reacción:



Los radicales superóxido generados reaccionan con cloruro de p-iodonitrotetrazolio (INT) para formar el colorante rojo formazán.



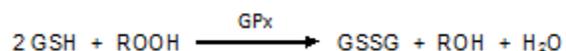
Se midió la actividad de la SOD presente en la muestra por el grado de inhibición de la reacción.



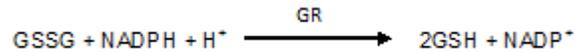
Procedimiento: Se tomaron 500µL de sangre total y se lavaron los eritrocitos 3 veces con 3mL de solución de NaCl al 0.9 %, centrifugando durante 10 minutos a 3000 rpm en cada lavado.

Al botón de eritrocitos lavados se adicionaron 2mL de agua bidestilada fría, se mezcló y dejó reposar durante 15 min a 4 °C. Del lisado se tomaron 100µL y se diluyeron con 1.9 mL de tampón de fosfato 0.01 mmol/L pH 7.0. Para el ensayo se pipetearon 0.05mL de muestra diluida y se adicionaron 1.7mL de sustrato mixto (xantina 0.05mmol/L, INT 0.025mmol/L), después de mezclar se agregaron 0.25mL de xantin oxidasa (0.94mmol/L). Se mezclaron y se registró la absorbancia A_1 al cabo de 30s. y se comenzó a cronometrar el tiempo simultáneamente para leer la absorbancia final A_2 al cabo de 3 minutos frente al blanco de agua a una longitud de onda de 505nm.

- **Glutación Peroxidasa (GPx):** Para la cuantificación de la actividad de GPx se empleó el equipo comercial Ransel glutación peroxidasa (Randox Laboratorios Ltd, UK). Este método fue desarrollado por Paglia y Valentine. La GPx cataliza la oxidación del Glutación (GSH) por el hidroperóxido de cumeno.



El glutatión oxidado (GSSG) en presencia de glutatión reductasa (GR) y NADPH es inmediatamente convertido en su forma reducida con una oxidación concomitante de NADPH en NADP⁺. Se midió la disminución de la absorbancia a 340nm.



Procedimiento: Se diluyeron 0.05mL de sangre entera heparinizada en 1mL de solución diluyente (proporcionada por Randox), se incubó durante 5 minutos para posteriormente añadir 1mL de reactivo de Drabkin a doble concentración. Las muestras se analizaron en los siguientes 20 min.

Para el ensayo, se colocaron 0.02mL de muestra diluida, 1mL de reactivo de trabajo (glutatión 4mmol/L, glutatión reductasa ≥ 0.5 U/L y NADPH 0.34mmol/L) y 0.04mL de cumeno (hidroperóxido de cumeno 0.18mmol/L). Se mezcló y leyó la absorbancia inicial de la muestra y del blanco al cabo de 1 minuto y se empezó a cronometrar simultáneamente para leer de nuevo al cabo de 1 y 2 min. La cinética de esta reacción se lee a 340nm en un espectrofotómetro UV-visible (Shimadzu, Columbia, MD, USA).

- **Razón SOD/GPx:** Este parámetro se calculó como el cociente entre la actividad de la enzima SOD y la actividad de la GPx, ambas en U/L.
- **Capacidad antioxidante total (CAT):** Se empleó el equipo comercial Total antioxidant status (Randox Laboratorios Ltd, UK). Se trata de una prueba en donde se combinan la peroxidasa (metamioglobina) con peróxido de hidrógeno y ABTS (2,2'- azido-di- etilbenzotiazolin sulfanato) para dar como resultado la formación del radical catión ABTS⁺. Este radical presenta una coloración verde-azulada, la presencia de antioxidantes en la muestra produce una supresión de esta coloración

siendo ésta proporcional a la concentración de antioxidantes. La cinética de la reacción se mide a 600nm.



Procedimiento: Se pipetearon 0.02mL de plasma y se adicionó 1mL de cromógeno, después de mezclar se prosiguió a la lectura de la absorbancia inicial A_1 , después de esto se adicionaron 200 μ L de sustrato y se comenzó a cronometrar para leer la absorbancia A_2 al cabo de exactamente 3 minutos. Las lecturas se realizaron a 600nm.

- **Brecha antioxidante (GAP)** : Se calculó a partir de la capacidad antioxidante total en $\mu\text{mol/L}$, las concentraciones de albúmina y ácido úrico en las mismas unidades y los valores de CAT en equivalente en Trolox (TEAC) para albúmina y ácido úrico, con base en la siguiente fórmula:

$$\text{GAP antioxidante} = \text{CAT} - [(\text{albúmina} \times \text{TEAC}) + (\text{ác. úrico} \times \text{TEAC})]$$

El TEAC para albúmina es 0.69 y para ácido úrico es 1.0

Para determinar alteraciones en los parámetros de EOx se manejaron los siguientes valores de corte:

Cuadro VII.3. Valores de corte para los parámetros de EOx.

LIPO ($\mu\text{mol/L}$)	≥ 0.320
SOD (UI/L)	≤ 170
GPx (UI/L)	≤ 5500
CAT (mmol/L)	≤ 0.90
SOD/ GPx	≥ 0.023
GAP ($\mu\text{mol/L}$)	≤ 190

VII.2.2 Toma de la presión arterial

La presión arterial se tomó siguiendo el método establecido en el apéndice B de la NOM-030-SSA2-1999 para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial.⁶ La presión arterial se determina con el paciente sentado con un buen soporte para la espalda, con el brazo descubierto y flexionado a la altura del corazón. Se utilizó un esfigmomanómetro mercurial, de manera que el observador pueda ver el disco de la columna de mercurio, se colocó el brazalete situando el mango sobre la arteria humoral y mientras se palpa la arteria humoral se infla rápidamente el mango hasta que el pulso desaparece a fin de determinar por palpación la tensión arterial sistólica (TAS), se desinfla nuevamente el mango y se coloca la capsula del estetoscopio sobre la arteria humoral, se infla rápidamente el mango 30 o 40 mm Hg por arriba del nivel palpatorio de la presión sistólica, se desinfla a una velocidad de 2 mm Hg/seg. La aparición del primer ruido de Korotkoff marca el nivel de la tensión arterial sistólica (TAS) y el quinto la tensión arterial diastólica (TAD).

VII.2.3 Medidas antropométricas

Se realizaron las medidas antropométricas para la determinación del IMC, las cuales fueron obtenidas con el siguiente protocolo estandarizado:

Peso: Las personas fueron pesadas con la menor cantidad de ropa (bata clínica) en una báscula calibrada marca Torino.

Estatura: Los pacientes se colocaron con los talones juntos, glúteos, hombros y cabeza en contacto con el estadiómetro, los ojos mirando al frente y el plano de Frankfurt paralelo al suelo.

IMC: Se obtuvo a través de la razón peso dividido entre la estatura al cuadrado (Kg/m^2).

VII.3 Análisis estadístico

Los datos fueron analizados calculando medidas descriptivas (media y desviación estándar). Se compararon las medias de los grupos a través de ANOVA de una vía con Dunnet como prueba posthoc, considerando una diferencia estadísticamente significativa cuando $p < 0.05$.

También se determinaron las frecuencias de los valores anormales de los marcadores de EOx comparándolas por medio de la prueba χ^2 con un 95% de confianza.

Y se realizó un análisis de regresión.

Para tal efecto se utilizó el programa estadístico SPSS 15.0

VIII. RESULTADOS

La población de estudio fue dividida en tres grupos de acuerdo al diagnóstico, I) Control, II) Diabéticos y III) Hipertensos.

En el cuadro VIII.1 se presentan las características generales de los grupos de estudio, la media y desviación estandar de la edad, IMC, TAS, TAD, y PAM. Podemos observar diferencias estadísticamente significativas en el grupo de hipertensos, que presentan valores altos para TAS, TAD, y PAM ($p < 0.05$), con respecto al grupo control.

Los parámetros bioquímicos de la población por diagnóstico (cuadro VIII.2), muestran que existen diferencias estadísticamente significativas para la glucosa y la hemoglobina glicosilada que se encuentran elevadas en el grupo con DM2 ($p < 0.05$).

En cuanto a la comparación de los marcadores de estrés oxidativo, encontramos un incremento significativo en la concentración de lipoperóxidos ($p < 0.05$), en los grupos de diabéticos e hipertensos con respecto al grupo de sanos. Además de que el grupo con diabetes presenta una razón SOD/GPx mayor ($p < 0.05$) (cuadro VII.3).

También se obtuvieron los porcentajes de AM con valores anormales de los marcadores de EOx por diagnóstico (Figura VIII.1). El grupo de diabéticos presenta el porcentaje más alto de sujetos con LPO elevados, así como el mayor porcentaje de personas con GPx baja en comparación con los sanos y los hipertensos, así como la proporción más elevada en valores incrementados de la razón SOD/GPx. Por su parte los hipertensos son el grupo en donde se presenta un mayor porcentaje de AM con SOD baja ($p < 0.05$).

Por medio de un análisis de regresión lineal se estimó la asociación entre la concentración de hemoglobina glicosilada con los marcadores de EOx en la población de estudio, encontrándose una correlación positiva entre ésta y la concentración de lipoperóxidos ($r= 0.273$, $p< 0.05$), así como con la actividad de la enzima antioxidante SOD ($r=0.285$, $p<0.05$)(Cuadro VIII.4).

De igual forma, se estimó la asociación entre los valores de PAM con los marcadores de EOx, encontrándose una correlación negativa entre ésta y la SOD ($r= -0.24$, $p< 0.05$) (Cuadro VIII.4).

Cuadro VIII.1. Características generales de la población por diagnóstico.

Variable	Sanos n= 30 (27%)	Diabetes mellitus n= 42 (38%)	Hipertensión arterial n= 40 (35%)
Sexo			
Masculino	16 (53)	6 (14)	8 (20)
Femenino	14 (47)	36 (86)	32 (80)
Edad (años)	68±7	67 ±5	67±4
IMC	27±4	28±4	30±5
TAS (mm de Hg)	117±10	117±10	142±16*
TAD (mm de Hg)	73±9	73±9	85±10*
PAM	87±8	87±8	104±10*

*p<0.05, ANOVA de una vía con Dunnet como prueba posthoc.

IMC: Índice de masa corporal, TAS: Tensión arterial sistólica, TAD: Tensión arterial diastólica, PAM: Presión Arterial Media.

Cuadro VIII.2. Parámetros bioquímicos de la población por diagnóstico.

Variable	Sanos n= 30 (27%)	Diabetes mellitus n= 42 (38%)	Hipertensión arterial n= 40 (35%)
Glucosa (mg/ dL)	103±11	147±62*	106±14
Urea (mg/ dL)	32±8	36±12	35±12
Creatinina (mg/ dL)	0.9±0.1	0.7±0.3	0.8±0.1
Ác. Úrico (mg/ dL)	5.0±1.5	4.3±1.3	4.6±1.2
Colesterol (mg/ dL)	200±39	213±46	218±42
Triglicéridos (mg/ dL)	147±64	178±85	164±50
HDL (mg/ dL)	50±12	47±11	54±19
Albúmina (g/ dL)	4.5±0.3	4.5±0.4	4.5±0.3
Hemoglobina glicosilada	5.3±0.4	8.6±2.1*	5.6±0.4

*p<0.05, DM vs sanos, ANOVA de una vía con Dunnet como prueba posthoc.

† p<0.05, HTA vs sanos, ANOVA de una vía con Dunnet como prueba posthoc.

HDL: Lipoproteínas de alta densidad

Cuadro VIII.3. Marcadores bioquímicos de estrés oxidativo por diagnóstico.

Variable	Sanos n= 30 (27%)	Diabetes mellitus n= 42 (38%)	Hipertensión arterial n= 40 (35%)
LPO ($\mu\text{mol/L}$)	0.216 \pm 0.054	0.337\pm0.109*	0.279\pm0.08[†]
SOD (UI/L)	174 \pm 10	175 \pm 9	170 \pm 9
GPx (UI/L)	10595 \pm 3773	9328 \pm 5762	11107 \pm 4998
CPAT (mmol/L)	1.000 \pm 0.260	0.997 \pm 0.351	0.950 \pm 0.259
SOD/ GPx	0.018 \pm 0.006	0.039\pm0.045*	0.024 \pm 0.030
GAP ($\mu\text{mol/L}$)	979 \pm 272	990 \pm 350	942 \pm 258

*p<0.05, DM vs sanos, ANOVA de una vía con Dunnet como prueba posthoc.

[†]p<0.05, HTA vs sanos, ANOVA de una vía con Dunnet como prueba posthoc.

LPO: Lipoperóxidos plasmáticos, SOD: Superóxido dismutasa, GPx: Glutación peroxidasa, CAT: Capacidad plasmática antioxidante total, SOD/ GPx: Razón SOD/ GPx, GAP: Brecha antioxidante.

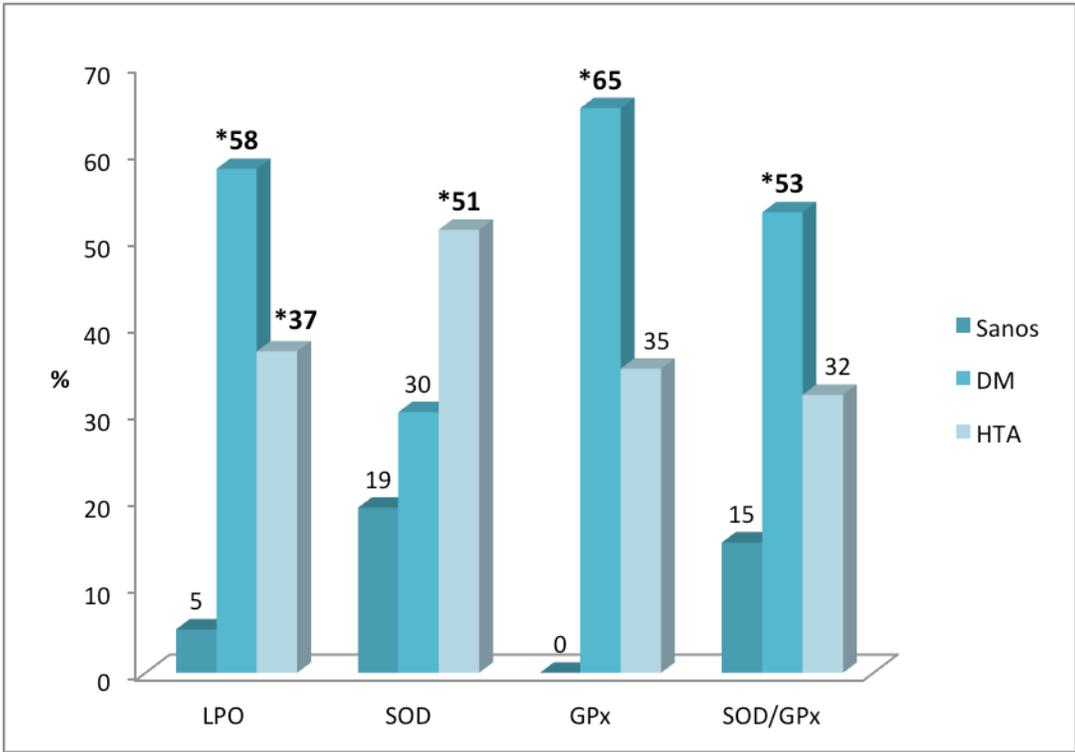


Figura VIII.1.- Porcentaje de marcadores de EOX que presentaron alteraciones por diagnóstico.

$\chi^2 < 0.05$

LPO: Lipoperóxidos plasmáticos, SOD: Superóxido dismutasa, GPx: Glutatión peroxidasa, CAT: Capacidad plasmática antioxidante total, SOD/ GPx: Razón SOD/ GPx, GAP: Brecha antioxidante.

Cuadro VIII.4. Relación de los marcadores de EOx con la hemoglobina glicosilada en la población

Variables	Valor de r	Valor de p
LPO	0.273	0.004*
CPAT	0.02	0.426
SOD	0.285	0.003*
GPx	-0.154	0.072
SOD/GPX	0.136	0.374
GAP	0.020	0.1

Regresión lineal simple, 95% de confianza. LPO: Lipoperóxidos plasmáticos, SOD: Superóxido dismutasa, GPx: Glutación peroxidasa, CAT: Capacidad plasmática antioxidante total, SOD/ GPx: Razón SOD/ GPx, GAP: Brecha antioxidante.

Cuadro VIII.5. Relación de los marcadores de EOx con la presión arterial media en la población.

Variables	Valor de r	Valor de p
LPO	-0.079	0.228
CPAT	-0.092	0.193
SOD	-0.240	0.011*
GPx	0.011	0.459
SOD/GPX	-0.025	0.406
GAP	-0.092	0.194

Regresión lineal simple, 95% de confianza. LPO: Lipoperóxidos plasmáticos, SOD: Superóxido dismutasa, GPx: Glutación peroxidasa, CAT: Capacidad plasmática antioxidante total, SOD/ GPx: Razón SOD/ GPx, GAP: Brecha antioxidante.

IX. DISCUSIÓN

El estrés oxidativo (EOx) ha sido señalado como el responsable de activar diversas vías de señalización inter e intracelular implicadas en el desarrollo de las complicaciones de muchas enfermedades crónicas, de las cuales destacamos por su prevalencia en adultos mayores (AM) la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la hipertensión arterial (HTA).¹⁰⁴

Sin embargo, esto aún es un tema discutido debido a que se han encontrado resultados no consistentes con ello, por ejemplo; algunos antioxidantes no se encuentran disminuidos en estos estados y varios estudios de intervención con terapias antioxidantes no han tenido el éxito esperado.¹⁰⁵

La DM2 es una enfermedad caracterizada por hiperglucemia crónica como consecuencia de una combinación de resistencia a la acción de la insulina y una inadecuada respuesta secretora que lo compense.¹⁰⁶ Esta hiperglucemia presente en la DM2 promueve diferentes vías metabólicas que producen el incremento de radicales libres (RL).

Se ha reportado que la sobreproducción del radical anión superóxido activa los siguientes factores:

- Factor nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$). Este factor desempeña un papel crítico en la respuesta inflamatoria ya que regula la expresión de factores de crecimiento, citocinas pro inflamatorias y moléculas de adhesión, entre otras.¹⁰⁷
- Proteína cinasa C. Ésta propicia el incremento de especies reactivas de oxígeno (EROs) e induce la expresión de la óxido nítrico sintetasa (NOS) favoreciendo así la producción de peroxinitrito, este incremento de especies

reactivas promueve el desacoplamiento de esta enzima generando una sobreproducción de RL.^{104-105,}

Este aumento en la concentración de los RL es capaz de causar daño a las biomoléculas.

En nuestro estudio encontramos un incremento significativo en la concentración de lipoperóxidos (LPO) en el grupo con DM2, lo que sugiere que existe un aumento en la concentración de RL, que al no ser neutralizados por el sistema antioxidante, reaccionan con los lípidos de la membrana celular, acrecentando así los niveles de LPO. Este hallazgo coincide con reportes de investigación en pacientes diabéticos en los cuales se ha demostrado la abundante presencia de productos de peroxidación en sangre y tejidos.^{118, 84,103,107}

La sobreproducción de RL propicia el proceso en el cual los ácidos grasos insaturados reaccionan con oxígeno, formando hidroperóxidos que son degradados a productos como: dienos conjugados, alcanos, aldehídos e isoprostanos, entre otros. Este daño en los lípidos de la membrana afecta la funcionalidad celular e inicia el proceso inflamatorio, presente en DM2 y también relacionado con la disfunción endotelial en HTA. Los lípidos de las lipoproteínas también se ven afectados modificando el transporte reverso del colesterol y el aclaramiento plasmático de los triglicéridos.⁴⁵

Con respecto a las enzimas antioxidantes, al comparar la frecuencia AM con valores bajos de la enzima glutatión peroxidasa (GPx) por diagnóstico observamos que en el grupo con DM2 se encuentra el mayor porcentaje de individuos con GPx disminuida, lo que parece estar relacionado con el incremento de los LPO. La GPx es la proteína encargada de catalizar la reducción del peróxido de hidrógeno y lipoperóxidos utilizando como agente reductor al glutatión (GSH), por lo tanto al estar disminuida la concentración de ésta, el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) puede incrementarse y reaccionar con metales de transición para formar en el radical

hidroxilo (OH^\bullet), lo cual podría ser la causa del incremento de la peroxidación. Por su parte la disminución de la GPx puede ser ocasionada por el consumo de la enzima debido al incremento de los LPO, a que el exceso de RL esté produciendo su glicación o debido a que el funcionamiento incorrecto de los sistemas de regeneración del GSH este mermando su actividad.⁹⁷

En este sentido Dinçer, et al. (2002) evaluaron la susceptibilidad del GSH y sus enzimas relacionadas en pacientes con DM2 con y sin control glucémico, encontrando que tanto la GPx como la glutatión reductasa (GR) son más susceptibles a la oxidación en los eritrocitos de pacientes mal controlados, provocando la pérdida de la funcionalidad de la GPx, lo cual está estrechamente relacionado con el incremento de los LPO.⁹⁴

En la población de estudio también encontramos que la concentración de superóxido dismutasa (SOD) en los adultos mayores con DM2 no presentó cambios significativos con respecto a los sanos, lo que concuerda con lo reportado por Vergaray, et al. 2000 y Palanduz, et al. 2001, quienes reportaron en pacientes con la misma patología actividades normales o ligeramente elevadas de ésta enzima con respecto a los controles, sin embargo, el hecho de que las concentraciones de SOD sean normales no significa que el sistema antioxidante esté funcionando adecuadamente. Debemos tener en cuenta que la SOD es la enzima encargada de dismutar el radical superóxido ($\text{O}_2^{\bullet-}$), por lo tanto es estimulada por la producción de este radical, aunque también se ha reportado que la estimulación constante por largos periodos la inhibe, es posible que su incremento sea la reacción primaria del organismo para tratar de combatir el EOx generado en esta patología. Esto hace necesario que se tome en cuenta el tiempo de desarrollo de la patología y se considere que el sistema antioxidante celular también depende de otras enzimas, en este caso al encontrarse la GPx disminuida el incremento de H_2O_2 puede ser perjudicial.^{97,108}

Por lo tanto, considerar la razón SOD/GPx es muy importante, ya que ésta expresa la cooperación aditiva que existe entre estas enzimas antioxidantes en la eliminación de las EROs, como hemos mencionado la SOD se encarga de dismutar al O_2^- produciendo H_2O_2 que a su vez es reducido a agua por la GPx. Debido a que la constante de velocidad de reacción de la SOD es mayor, un desequilibrio de proporción a favor de ella resultará en altas concentraciones de H_2O_2 , que podrá convertirse en el OH^{\bullet} , incrementando así el EOX. Por lo tanto, el valor alto de la razón SOD/GPx en el grupo de AM con DM2 en nuestro estudio sugiere que no se tiene protección contra el EOX, y es congruente con la elevación en los niveles de LPO encontrados.^{67,97,108}

En este grupo de AM también encontramos que la hemoglobina glicosilada (HbA1c) correlaciona positivamente con la concentración de LPO y SOD, lo cual también coincide con los grupos de investigación antes mencionados que reportan una relación positiva entre ésta enzima y los niveles de LPO encontrados en plasma. Aydin, et al. 2001, encontró que los sujetos con DM2 exhibían concentraciones altas de HbA1c, SOD y LPO que no fueron modificadas después de 3 meses con tratamiento farmacológico.⁹⁵

Por su parte la HTA es una enfermedad que ha sostenido su prevalencia a nivel nacional del año 2000 a la fecha (31.5%), y también es un importante factor de riesgo para padecer enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y falla renal. Su prevalencia es 3.4 veces mayor en adultos mayores que en jóvenes. Además se encontró que solo recibir tratamiento farmacológico no garantiza tener un mayor control de la HTA, por lo tanto es necesario comprender su relación con el EOX para tener alternativas de tratamiento más eficaces.¹⁰⁹

Se ha reportado la presencia de EOX, tanto en hipertensión experimental como en estudios clínicos. En este estado se encontró que existe disminución de la capacidad antioxidante, incremento de productos de oxidación y en varios pacientes algún grado de disfunción renal.¹¹⁰

En la HTA el incremento de RL se ha asociado a la mayor actividad de las enzimas NADPH, xantina oxidasa (XO) y a la reducción en la biodisponibilidad de NO. Este incremento en la concentración de RL produce daño oxidativo sobre los lípidos y en consecuencia mayor daño a la función vascular de los pacientes con esta enfermedad. Algunos productos de la lipoperoxidación lipídica, como el malondialdehído y el 4-hidroxinonanal pueden reaccionar con proteínas y ácidos nucleicos produciendo efectos citotóxicos, genotóxicos y mutagénicos, incrementando el riesgo cardiovascular. Aunado a esto los productos de la peroxidación del ácido araquidónico tienen efecto vasoconstrictor, mitogénico en células musculares lisas y adhesión de monocitos al endotelio.

En nuestro estudio encontramos que los niveles de LPO se encuentran elevados en los sujetos con HTA, lo cual también sugiere un incremento en la concentración de RL y coincide con lo reportado por Oré, et al. (2007) y otros autores, que señalan el incremento en las concentraciones de LPO en HTA a medida en que se asocian complicaciones cardiovasculares en el hipertenso.^{90, 111}

En el grupo con HTA encontramos una correlación negativa entre la enzima SOD y la presión arterial media. De igual manera al comparar el porcentaje de AM con SOD baja por diagnóstico, observamos que el grupo con HTA presenta la mayor frecuencia de niveles de SOD bajos. En condiciones fisiológicas la reacción catalizada por la SOD es favorecida por concentraciones bajas de $O_2^{\cdot-}$ y altas concentraciones de la enzima, pero cuando el $O_2^{\cdot-}$ es producido en exceso una cantidad significativa reacciona con NO y produce ONOO \cdot incrementando el EOx con su consiguiente daño a las biomoléculas. Por lo tanto la disminución de esta enzima podría ser la causa del incremento de la lipoperoxidación.¹¹⁰

Por lo tanto, nuestros resultados sugieren que existe una asociación entre el EOx y la DM2 e HTA, sin que esto implique necesariamente la disminución de las enzimas antioxidantes debido al dinamismo con el que funciona el sistema

antioxidante, por lo que sería muy útil considerar el tiempo de evolución de la patología, si se encuentra o no en control y complementar las mediciones con otros marcadores.

Por último, es importante resaltar que en México se ha observado que cerca del 50% de las personas con DM tiene como comorbilidad asociada la HTA. La coexistencia de estas enfermedades se explica debido a que comparten mecanismos fisiopatológicos, por ejemplo, la hiperinsulinemia secundaria presente en DM2 con su consiguiente incremento de las EROs pueden aumentar la reabsorción renal de sodio induciendo con ello la expansión del líquido extracelular y generando así una hipertensión volumen dependiente. Además, la acción mitogénica de la insulina produce remodelado vascular provocando la hipertrofia del musculo liso vascular.^{109, 112}

Aunado a esto, la oxidación de los lípidos de la membrana del tejido endotelial deja expuestas moléculas que estimulan la adhesión y la quimiotaxis promoviendo la inflamación y la infiltración celular, lo cual constituye el primer paso de la lesión aterosclerótica.^{85.}

En este sentido, es evidente que la suma de estos mecanismos fisiopatológicos incrementan la probabilidad de presentar complicaciones que conllevan a la disminución de la calidad de vida del AM, ya que generan dependencia funcional, es por ello que se hace necesaria la adopción de estilos de vida saludables, que garanticen una adecuada respuesta del sistema antioxidante, para con ello disminuir la incidencia de estas patologías y sus complicaciones en la población gerontológica.

X. CONCLUSIONES

Hipótesis

De acuerdo con la información científica disponible respecto a la asociación del EOx con la HTA y la DM2, suponemos que los adultos mayores que presenten estas patologías, mostrarán concentraciones significativamente más altas de LPO y más bajas de CAT, SOD y GPx en comparación con los AM sanos.

Conclusiones

- Los adultos mayores con DM2, así como los que cursan con HTA presentan un aumento significativo en la concentración de LPO, con respecto a los sanos.
- Se presentó un aumento significativo en la razón SOD/GPx en los adultos mayores con DM2.
- Existe una correlación positiva entre la hemoglobina glicosilada con los niveles de LPO y la actividad antioxidante de la SOD.
- Existe una correlación negativa entre la TAM y actividad antioxidante de la SOD.
- Nuestros hallazgos sugieren que existe una asociación entre el EOx y la DM2 e HTA.

XI. PROPUESTAS Y RECOMENDACIONES

Debido a que existen complejos cambios en las concentraciones de los antioxidantes en presencia de las patologías y un claro incremento en los productos de oxidación, para que esta información sea útil en el tratamiento se propone que:

El estudio se realice en una población mayor, lo que permitiría las siguientes recomendaciones:

- Que se considere el tiempo de evolución de la enfermedad.
- También se debe tener en cuenta la fase en que cursa el paciente (control ó descontrol).
- Se sugiere estratificar a los AM según la fase de la vejez que cursan (60-74 viejos jóvenes, 75-84 viejos viejos, 85-99 viejos longevos y centenarios mayores de 100 años).
- Se midan otros marcadores de EOx como: catalasa, glutatión, 8-hidroxi guanosina, isoprostanos, vitaminas A, E, C, y minerales como el selenio, el cobre y el zinc.

XII. REFERENCIAS

1. Gaviria AD. Envejecimiento: teorías y aspectos moleculares. Revista Médica de Risaralda 2007; 13 (2): 1-6.
2. Sánchez MA, Mendoza VM. Envejecimiento, Enfermedades Crónicas y Antioxidantes. México: Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM; 2003.
3. Zorrilla GA. El envejecimiento y el estrés oxidativo. Rev Cubana Invest Biomed 2002; 21(3):178-85.
4. Pardo AG. Consideraciones generales sobre algunas teorías del envejecimiento. Rev Cubana Invest Biomed 2003; 22(1):58-67.
5. Tosato M, Zamboni V, Ferrini A, Cesari M. El proceso de envejecimiento y las posibles intervenciones para extender la esperanza de vida. Clin Interv Envejecimiento 2007; 2 (3): 401-412.
6. Rodríguez GR, Lazcano BG, Alejandro ZR, García BA, Ortiz AM, et al. Práctica de la geriatría. 2ª edición. México: Mc. Graw-Hill Interamericana; 2007.
7. Partida V. La transición demográfica y el proceso de envejecimiento en México. Papeles poblac 2005; 11(45):9-27.
8. Mendoza-Núñez VM, Retana-Ugalde R. Estrés Oxidativo e Inflamación. Medición e interpretación Diagnóstica. México: UNAM; 2009.
9. Consejo Nacional de Población. El envejecimiento de la población mundial. Transición demográfica mundial. México: 2005. Disponible en: <http://www.conapo.gob.mx/publicaciones/enveje2005/enveje01.pdf>
10. Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática. Perfil Sociodemográfico: Estados Unidos Mexicanos. Censo de Población y Vivienda 2010. México: INEGI; 2013. Disponible en:

http://www.inegi.org.mx/prod_serv/contenidos/espanol/bvinegi/productos/censos/poblacion/2010/perfil_socio/uem/702825047610_1.pdf

11. Secretaría de Salud. Principales causas de mortalidad en edad posproductiva (65 años y más). México: 2008. [Consultado: 8 de febrero del 2012]. Disponible en: sinais.salud.gob.mx/descargas/xls/m_010.xls.
12. Menéndez J. Guevara A. Arcia N. León Díaz EM. Marín C. Alfonso JC. Enfermedades crónicas y limitación funcional en adultos mayores: estudio comparativo en siete ciudades de América Latina y el Caribe. *Rev Panam Salud Pública*. 2005; 17(5/6):353-61.
13. Ham CR. El envejecimiento: Una nueva dimensión en la salud de México. *Salud Pública México*. 1996; 38(6):409-418.
14. Avello M, Suwalsky M. Radicales Libres, Estrés Oxidativo y Defensa Antioxidante Celular. *Ciencia Ahora* 2006; 17:8-13.
15. Céspedes ME, Rodríguez CK, Llópiz JN, Cruz M.N. Un acercamiento a la teoría de los radicales libres y el estrés oxidativo en el envejecimiento. *Rev Cubana Invest Biomed* 2000; 19(3):186-90.
16. Sohal R, Mockett R, Orr W. Mechanisms of aging: an appraisal of the oxidative stress hypothesis. *Free Radical Bio Med* 2002; 33(5): 575-586.
17. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; 82: 47-95.
18. McCord J.M. The evolution of free radicals and Oxidative stress. *Am J Med* 2000; 106: 652-59.
19. Mc. Cord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem* 1993; 26: 351-357.
20. Halliwell B. Antioxidants: The basics—What they are and how evaluate them. *Advances in Pharmacology* 1997; 38: 3-19.

21. Massaad C, Klann E. Reactive Oxygen Species in the Regulation of Synaptic Plasticity and Memory. *Antioxi Redox Sig* 2011; 14 (10): 2013-2054.
22. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin M, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell B* 2007; 39: 44-84.
23. Afanas'ev I. ROS and RNS Signaling in Heart Disorders: Could Antioxidant Treatment Be Successful? *Oxid Med Cell Longev* 2011; 2011:293769.
24. Zinkevich N, Gutterman D. ROS-induced ROS release in vascular biology: redox-redox signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 301(3): H647-H653.
25. Lima LB. Estrés oxidativo y antioxidantes. Actualidades sobre los antioxidantes en los alimentos. Cuba; 2002. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/mednat/estres_oxidativo_y_antioxidantes.pdf.
26. Guerra E. Estrés oxidativo. Enfermedades y tratamientos antioxidantes. *An Med Interna* 2001; 18:326-335.
27. Ghouleh I, Khoo N, Knaus U, Griendling K, Touys R, Thannickal V, et al. Oxidases and Peroxidases in Cardiovascular and Lung Disease: New concepts in Reactive Oxygen Species Signaling. *Free Radical Bio Med* 2011; 51(7): 1271-1288.
28. Orè R, Valdivieso R, Suárez S, Huerta D, Núñez M, Durand J. Marcadores de estrés oxidativo en hipertensión leve. *An Fac Med Lima* 2007; 68(4): 331-335.
29. Kowaltowski A, Vercesi A. Mitochondrial damage induced by conditions of oxidative stress. *Free Radical Bio Med* 1990; 26(3): 463-471.
30. Rodríguez JM, Menéndez JR, Trujillo Y. Radicales libres en la biomedicina y estrés oxidativo. *Rev Cub Me Mil* 2001; 30 (1).

31. Halliwell B. Free radicals and antioxidants—quo vadis? *Trends Pharmacol Sci* 2011; 32(3): 125-130.
32. Sugamura K, Keane J. Reactive Oxygen Species in Cardiovascular Disease. *Free Radic Biol Med* 2011; 51 (5): 978-92.
33. Zhao L, Funk C. Lipoxygenase pathways in atherogenesis. *Trends Cardiovasc Med* 2004; 14(5): 191-5.
34. Orellana M, Guajardo V. Actividad del citocromo P450 y su alteración en diversas patologías. *Rev Med Chile* 2004; 132: 85-94.
35. Halliwell B, Aeschbach R, Loliger J, Aruoma OI. The Characterization of antioxidants. *Fd Chem Toxic* 1995; 33(7): 601-617.
36. Rosado-Pérez J, Mendoza-Núñez VM. Inflamación crónica y estrés oxidativo en la diabetes mellitus. *Bioquímica* 2007; 32:58-69.
37. Venereo JR. Daño oxidativo, Radicales libres y antioxidantes. *Rev Cubana Med Milit* 2002; 31 (2): 126-33.
38. Ejalde G. Oxidación, entre la vida y la enfermedad. *An Med Interna* 2001; 18: 1-4.
39. Leiva LE. Estrés oxidativo e hipertensión arterial esencial. Evidencias y reflexiones. (Editorial). *Rev Cubana Med* 2000; 39(1):3-6.
40. Halliwell B. The wanderings of free radical. *Free Radical Bio Med* 2009; 46: 531-542.
41. Zhao Z, Li S, Liu G, Yan F, Ma X, Zeyu H, et al. Body Iron Stores and Heme-Iron Intake in Relation to Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One* 2012; 7 (7).
42. Borch-Iohnsen B, Hagve T, Hauge A, Thorstensen K. Regulering av jernbalansen. *Tidsskr Norske Laege* 2009; 129(9): 858-862.
43. Gonzáles-Torres MC, Betancourt-Rule M, Ortiz-Muñiz R. Daño oxidativo y antioxidantes. *Bioquímica* 2000; 25 (1) 1-10.

44. Harris E. Regulation of antioxidant enzymes. *Faseb J* 1992; 6(9):2675-2683.
45. Cruz J, Licea EP, Hernández GP, Marcel EA, Yanes Q.M. Estrés oxidativo y diabetes mellitus. *Rev Mex Patol Clin* 2011; 58:4-15.
46. Knigh J. Free radicals, antioxidants, aging, and disease. USA: American Association for Clinical Chemistry; 1999.
47. Flohe L, Günzler WA, Shock HH. Glutathione peroxidase: a selenoenzyme. *Febs Letters* 1973; 32 (1): 132-34.
48. Padayatty S, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee J, et al. Vitamin C as an Antioxidant: Evaluation of Its Role in Disease Prevention. *J Am Coll Nutr* 2003; 22(1): 18-35.
49. Frei B. Reactive Oxygen Species and Antioxidant Vitamins: Mechanisms of Action. *Am J Med* 1994; 97(3A): 6-13.
50. Rodríguez G. Funciones de la vitamina E en la nutrición humana. *Rev Cubana Aliment Nutr* 1997; 11(1): 46- 57.
51. Montezano A, Touyz R. Molecular Mechanisms of Hypertension-Reactive Oxygen Species and Antioxidants: A Basic Science Update for the Clinician. *Can J Cardiol* 2012; 28: 288-295.
52. Wiseman H, Halliwell B. Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species. Role in inflammatory disease and progression to cancer. *Biochem J* 1996; 313:17-29.
53. Zorrilla A, Eirez M, Izquierdo M. Papel de los radicales libres sobre el ADN: carcinogénesis y terapia antioxidante. *Rev. Cubana Invest Biomed* 2004; 22(1): 51-7.
54. Merry P, Winyard PG, Morris CJ, Grootveld M, Blake DR. Oxygen free radicals, inflammation, and synovitis: the current status. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 864-870.

55. Su B, Wang X, Zheng L, Perry G, Smith M, Zhu X. Abnormal mitochondrial dynamics and neurodegenerative diseases. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1802: 135-142.
56. Wang X., Su B., Zheng L., Perry G., Smith M., Zhu X. The role of abnormal mitochondrial dynamics in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2009; 109 (1): 153-159.
57. Henchcliffe C, Beal MF. Mitochondrial biology and oxidative stress in Parkinson disease pathogenesis. *Nat Clin Pract Neuro* 2008; 4 (11): 600-609.
58. Manso C, Vecino L, Salomón D, López I. Catarata y estrés Oxidativo. *Revista Misión Milagro (Serie en Internet)* Octubre 2011(citado); 3 (2): Disponible en: <http://www.misionmilagro.sld.cu/vol3no2/articulos/rev3201.php>
59. Neuschwander-Tetri B, Caldwell S. Nonalcoholic Steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-1219.
60. Tidball J, Wehling-Henricks M. The Role of Free Radicals in the Pathophysiology of Muscular Dystrophy. *J Appl Physiol* 2007; 102: 1677-1686.
61. Repine J, Bast A, Lankhorst I. The Oxidative Stress Study Group. Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156 (2): 341-357.
62. Escobar A. Envejecimiento cerebral normal. *Revista Mexicana de Neurociencia* 2001; 2(4): 197-202.
63. Rodrigo R, Bosco C. Oxidative stress and effects of polyphenols: comparative studies in human and rodent kidney. A review. *Comp Biochem Physiol* 2006; 142: 317-327.
64. Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J* 2009; 73: 411-418.

65. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 816-823.
66. Silvera L., Barrios C. La matriz extracelular: el ecosistema de la célula. *Revista Científica Salud Uninorte* 2002;16: 9-18.
67. Moskovitz J, Bin M, Chock B. Free radicals and disease. *Arch Biochem Biophys* 2002; 397 (2): 354-359.
68. Thannickal V., Fanburg B. Reactive oxygen species in cell signaling. *Am J Physiol* 2000; 279: 1005-1028.
69. Beristáin A, Sánchez-Rodríguez MA, Ruiz-Ramos M, Mendoza-Niñez VM. Propuesta de un Constructo para evaluar la Eficiencia del Sistema Antioxidante en el Estrés Oxidativo. *Bioquímica* 2004; 29(1): 121.
70. González JM, Arrilla FE, Rodríguez SS, Sánchez PA. *Bioquímica clínica*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1998.
71. Ramos MA, Batista CM, Gómez BC, Zamora AL. Diabetes, estrés oxidativo y antioxidantes. *Medigraphic Artemisa en línea* 2006; 8: 7-16. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/invsal/isg-2006/isg061b.pdf>
72. Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus. *Diario oficial de la Federación*, (23-11-2010).
73. Contreras F, Rivera M, Vasquez FJ, Yáñez BCJ, De la Parte AM, Velasco M. Diabetes e hipertensión aspectos clínicos y terapéuticos. *AVFT*, 2000; 19(1):1-16.
74. Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Diabetes mellitus: la urgencia de reforzar la respuesta en políticas públicas para su prevención y control. México. Disponible en: <http://ensanut.insp.mx/doctos/analiticos/DiabetesMellitus.pdf>

75. Mantilla MET. La hiperglucemia y sus efectos tóxicos. Un concepto patogénico para la micro y microangiopatía diabética. Rev Cubana Angiol y Cir Vasc 2001; 2(2):131-41.
76. Flecha GL, Castello RP, Gagliardino JJ, Rossi FC. La glucosilación no enzimática de proteínas. Mecanismo y papel de la reacción en la diabetes y el envejecimiento. Ciencia al Día Internacional 2000; 3(2):1-17.
77. Gugliucci A. Glicación de proteínas: rol protagónico de la hiperglucemia en las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. Rev Med Uruguay 2000; 16: 58-75.
78. Schwartz E., Reaven P. Molecular and signaling mechanisms of atherosclerosis in insulin resistance. Endocrinol Metab Clin N Am 2006; 35: 525-549.
79. Rubio AF. Hipertensión arterial. México: El Manual Moderno; 2005.
80. Kaplan MN. Hipertensión Clínica. EUA: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.
81. Guadalajara J. Seminario: el ejercicio actual de la Medicina: 2008 México. Disponible en: http://www.facmed.unam.mx/eventos/seam2k1/2008/jun_01_ponencia.html
82. Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-2009, Para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial. Diario oficial de la Federación, 2, (31-10-2010).
83. Secretaria de Salud. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Hipertensión arterial en adultos mexicanos: importancia de mejorar el diagnóstico oportuno y control. México: 2012. Disponible en: <http://ensanut.insp.mx/doctos/analiticos/HipertensionArterialAdultos.pdf>
84. INEGI. Estadísticas a propósito del día mundial de la salud 2013. México. Disponible en:

<http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/Contenidos/estadisticas/2013/salud0.pdf>

85. Harrison D, Gongora M, Guzik T, Widder J. Oxidative stress and hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2007; 1: 30-44.
86. Paravicini T, Touyz R. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension. Clinical implications and therapeutic possibilities. *Diabetes Care* 2008; 31(2): 5170-5180.
87. Harrison D, Gongora M. Oxidative stress and hypertension. *Med Clin N Am* 2009; 93: 621-635.
88. Peterson J, Sharma R, Davison R. Reactive Oxygen Species in the Neuropathogenesis of Hypertension. *Anat Cell Biol* 2006; 8(3): 232-241.
89. Mustur S, Reddy S, Deepthi K, Sachan A, Rao S. An association of hyperglycemia with plasma malondialdehyde an atherogenic lipid risk factor in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *J Med Sci Res* 2013; 18 (2): 89-93.
90. Beristáin A, Sánchez-Rodríguez MA, Ruiz-Ramos M, Mendoza-Niñez VM. Estrés oxidativo como factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus, osteoartritis o hipertensión arterial en adultos mayores. *Bioquímica* 2006; 31(1): 13-22.
91. Blanco-Hernández R, Ruíz Ramos M, Sánchez- Rodríguez MA, Mendoza-Núñez VM. Lipoperóxidos, actividad antioxidante y factores pro-oxidantes en adultos mayores con diabetes mellitus tipo 2. *Bioquímica* 2004; 29(4): 118-125.
92. Hodgkinson A, Bartlett T, Oates P, Millwart B, Demaine A. The response of antioxidant genes to hyperglycemia is abnormal in patients with type 1 diabetes and diabetic nephropathy. *Diabetes* 2003; 52: 846- 851.

93. Bhatia S, Shukla R, Madhu SV, Gambhir JK, Prabhu KM. Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide end products in patients of type 2 diabetes mellitus with nephropathy. *Clinical Biochemistry* 2003; 36: 557- 562.
94. Dinçer Y., Alademir Z., İlkova H., Akçay T. Susceptibility of glutathione and glutathione-related antioxidant activity to hydrogen peroxide in patients with type 2 diabetes: effect of glycemic control. *Clin Biochem* 2002; 35: 297-301.
95. Aydın A, Orhan H, Sayal A, Özata M, Sahin G, Ismer A. Oxidative stress and nitric oxide related parameters in type II diabetes mellitus: effects of glycemic control. *Clin Biochem* 2001; 34: 65-70.
96. Clapés S, Torres O, Companioni M, Villariño U, Broche F, Céspedes EM. Peroxidación lipídica y otros indicadores de estrés oxidativo en pacientes diabéticos. *Rev Cubana Invest Biomed* 2001; 20(2): 93-98.
97. Vergaray L., Robles Y., Flores F., Suares S. Correlación entre los niveles de hemoglobina glicada y las enzimas antioxidantes en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Perú Ciencias de Inv* 2000; 3. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVrevistas/ciencia/v03_n1/correlaci%C3%B3n.htm
98. Céspedes E, Ponte G, Riverón G, Castillo J. Marcadores de estrés oxidativo en pacientes hipertensos de una población rural en provincia Habana. *Rev Cubana Invest Bioméd* 2008, 27: 1-9.
99. Sáez G, Tormos C, Giner V, Chaves J, Lozano J, Iradi A, et al. Factors Related to the Impact of Antihypertensive Treatment in Antioxidant Activities and Oxidative Stress By-Products in Human Hypertension. *AJH* 2004; 17: 809-816.
100. Dajas F, Ferrari A, Martínez A, Zeppi M, Ferreira M, Pintos A. Producción de radicales hidroxilo en sangre en pacientes ancianos hipertensos. *Rev Med Uruguay* 2004; 20: 12-18.

101. Rendón J, Olivia M, Tormos C, Giner V, Chaves J, Iradi A, et al. Antioxidant Activities and Oxidative Stress Byproducts in Human Hypertension. *Hypertension* 2003; 41:1096-1101.
102. Pedro-Botet J., Covas M., Martín S., Rubiés-Prat J. Decreased endogenous antioxidant enzymatic status in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14:343-345.
103. Russo C, Olivieri O, Girelli D, Faccini G, Zenari M, Lombardi S, et al. Anti-oxidant status and lipid peroxidation in patients with esencial hypertension. *J Hypertens* 1998; 16(9): 1267-71.
104. Ceriello A. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a “causal” antioxidant therapy. *Diabetes Care* 2003; 26(5): 1589-1596.
105. Kuroki T., Isshiki K., King G. Oxidative stress: the lead or supporting actor in the pathogenesis of diabetic complications. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: S216-S220.
106. Alfaro J., Simal A., Botella F. Tratamiento de la diabetes mellitus. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 2010; 24 (2): 33-43.
107. Evans J., Goldfine I., Maddux B., Grodsky G. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endoc Rev* 2007; 25 (5): 599-622.
108. Cisneros E., Pupo J., Céspedes E. Enzimas que participan como barreras fisiológicas para eliminar los radicales libres: III. Glutatión peroxidasa. *Rev Cubana Bioméd* 1997; 16.
109. Campos-Nonato I., Hernández-Barrera L., Rojas-Martínez R., Pedroza A., Medina-García C., Barquera-Cervera S. Hipertensión arterial: prevalencia, diagnóstico oportuno, control y tendencias en adultos mexicanos. *Salud Pública de México* 2013; 55: 144-150.

110. Touyz R., Schiffrin E. Reactive oxygen species in vascular biology: implications in hypertension. *Histochem Cell Biol* 2004; 122: 339-352.
111. Céspedes E., Castillo J. La peroxidación lipídica en el diagnóstico del estrés oxidativo del paciente hipertenso. ¿Realidad o mito? La Habana, Cuba. (Consultado: 8 de diciembre del 2015). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v27n2/ibi03208.pdf>
112. Araya-Orozco M. Hipertensión arterial y diabetes mellitus. *Rev costarric cienc méd* 2004; 3-4 (25):65-71.

XIII. ANEXO



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

*** Z A R A G O Z A ***

INSTITUTO PARA LA ATENCIÓN DE LOS ADULTOS MAYORES

DEL ESTADO DE HIDALGO

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN GERONTOLOGÍA

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**PROYECTO: “RELACIÓN DEL ESTRÉS OXIDATIVO CON LA HIPERTENSIÓN
ARTERIAL Y LA DIABETES MELLITUS EN ADULTOS MAYORES”**

Antecedente y Objetivo

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la hipertensión arterial (HTA) ocupan el primer y quinto lugar, respectivamente, entre las principales causas de mortalidad en personas mayores de 65 años en nuestro país. Ambos padecimientos se han relacionado con el estrés oxidativo (EOx) y sus complicaciones disminuyen la calidad de vida de las personas que las padecen, situación que representa un gran reto para los profesionales y los servicios de salud, sin embargo, a pesar de las numerosas investigaciones básicas y clínicas que se han realizado aun no ha sido posible determinar con exactitud la relación entre el EOx y estas enfermedades.

Procedimiento:

Se invitarán a personas adultas mayores del Estado de Hidalgo, sanas, con diabetes mellitus e hipertensión arterial a que participen de manera voluntaria en el proyecto. A todas las personas incluidas en el estudio se les realizará un examen médico, incluyendo una historia clínica completa, electrocardiograma en reposo, toma de cuatro tubos de sangre para mediciones bioquímicas, medición de composición corporal, determinación de funcionalidad física y evaluación gerontológica integral.

Condiciones para ingresar al estudio:

- Edad: mayores de 60 años, no importando el sexo.
- Clínicamente sanos o con enfermedades crónico-degenerativas controladas.
- Sin ingesta de suplementos antioxidantes
- Firmar o poner su huella digital en esta carta de compromiso.

Riesgos

No existe ningún riesgo para su salud, las tomas de muestras sanguíneas serán llevadas a cabo por personal experimentado con material nuevo y desechable. El

programa será monitorizado por personal del Instituto para la Atención de los Adultos Mayores del Estado de Hidalgo.

Beneficios

Las pruebas **no tendrán ningún costo** y los resultados de glucosa, perfil lipídico, perfil renal, biometría hemática, así como los de las pruebas de funcionalidad física y de la evaluación gerontológica integral se les entregarán a los participantes para el control y vigilancia de su estado de salud.

Confidencialidad

Toda la información obtenida es **ESTRICTAMENTE CONFIDENCIAL**, por lo que sólo se le proporcionará al participante y a su médico tratante.

Preguntas

Toda duda que tenga durante el tiempo que dura la investigación la podrá consultar con su médico tratante y con los participantes de la Unidad de Investigación en Gerontología.

Derecho a rehusar

La aceptación a participar en este estudio es enteramente **VOLUNTARIA**. Por lo que si decide no hacerlo no le afectará en su atención que le brinda el Instituto para la Atención de los Adultos Mayores del Estado de Hidalgo. Así mismo, puede decidir abandonar el estudio en el momento que usted lo considere conveniente.

En caso de cualquier duda o sugerencia en relación al proyecto comunicarse con:

Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez

M. en CQB. Mirna Ruiz Ramos

Unidad de Investigación en Gerontología, FES Zaragoza UNAM, México D.F.,

Tel. 015556230700, #, 39182, 015556230770, o a los correos:

mendovic@servidor.unam.mx, mirnar@comunidad.unam.mx

En el estado de Hidalgo:

Psic. Gustavo Carrasco gustavocvera@yahoo.com.mx

CONSENTIMIENTO

DECLARO QUE HE LEÍDO O ME HAN LEÍDO EN PRESENCIA DE UN FAMILIAR RESPONSABLE EL CONTENIDO DEL PRESENTE DOCUMENTO, COMPRENDO LOS COMPROMISOS QUE ASUMO Y LOS ACEPTO EXPRESAMENTE. POR ELLO, MANIFESTO MI DESEO DE PARTICIPAR EN ESTA INVESTIGACIÓN CON TÍTULO: **“RELACIÓN DEL ESTRÉS OXIDATIVO CON LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y LA DIABETES MELLITUS EN ADULTOS MAYORES”** Y FIRMO VOLUNTARIAMENTE ESTE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Al firmar este consentimiento no renuncio a ninguno de mis derechos y he recibido una copia de este impreso.

Nombre y firma del participante _____

Nombre y firma de un familiar (testigo): _____

Nombre y firma del investigador: _____

Pachuca, Hidalgo a ____ de _____ del _____.

En caso de no saber leer y escribir poner huella digital en el cuadro después de haberle leído el documento al participante en presencia del testigo.

