

Estrés oxidativo en adultos mayores con diabetes mellitus o hipertensión arterial

Aleida Rodríguez-Castañeda,^a Katia Leticia Martínez-González,^a
Rosalinda Sánchez-Arenas,^b Sergio Sánchez-García,^b Israel Grijalva,^a
Lourdes Basurto-Acevedo,^c Juan Cuadros-Moreno,^d Eliseo Ramírez-García,^b
Paola García-de la Torre^a

Oxidative stress in the elderly with diabetes mellitus or hypertension

Background: Mexico City has the highest aging rate in the country, as well as a high prevalence of diabetes mellitus (DM) and hypertension (HT). It is known that each one of these conditions increase oxidative stress (OS) independently.

Methods: With this study we described changes in OS of 18 patients without DM or HT (controls), 12 with DM, 23 with HT, and 18 with DM and HT, all of them members of the COSFAMM (Cohorte de Obesidad, Sarcopenia y Fragilidad en Adultos Mayores de México). OS was measured by the quantification of reactive oxygen species (ROS), by the oxidation of diclorofluoresceine, and by determination of lipid peroxidation by product malondialdehyde (MDA).

Results: HT patients showed increased ROS levels, as did men with HT compared with the respective DM and HT groups. Also, women of control group showed higher levels of ROS compared with men.

Conclusions: Generally, HT turned out to be the most influential factor for the increase of oxidative stress in the elderly while DM has no effect whatsoever.

Keywords Palabras clave

Aging	Envejecimiento
Diabetes mellitus	Diabetes mellitus
Hypertension	Hipertensión arterial
Oxidative stress	Estrés oxidativo

El envejecimiento es un proceso gradual y adaptativo, caracterizado por una disminución de la respuesta homeostática, debido a las modificaciones morfológicas, fisiológicas, bioquímicas y psicológicas, propiciadas por los cambios de la edad y por el desgaste acumulado ante los retos que enfrenta el individuo; los primeros indicios de este proceso son la vulnerabilidad a la presencia de enfermedades crónico-degenerativas.¹

La población mundial está envejeciendo a pasos acelerados en un proceso conocido como *envejecimiento poblacional*; esto quiere decir que la proporción de personas mayores de 60 años está aumentando más que cualquier otro grupo de edad.² En el 2015, en México había un adulto mayor de 60 años de edad por cada 10 jóvenes (15 años de edad), cifra que para el 2050 se duplicará.³ En la actualidad, la Ciudad de México es la entidad federativa con mayor índice de envejecimiento con 61.7 adultos mayores por cada 100 individuos.³

La diabetes mellitus (DM) y la hipertensión arterial (HTA) son las enfermedades crónico-degenerativas que más muertes causan en el envejecimiento.⁴ La DM es un trastorno metabólico caracterizado por hiperglucemia y la insuficiencia en la producción o acción de la insulina,⁵ mientras que la HTA es un trastorno de los vasos sanguíneos por una tensión persistentemente alta.⁶ En el 2012 en la Ciudad de México el 12.3% de la población sufría de DM y el 30.2% de HTA.⁷ Ambos padecimientos son factores de riesgo independientes, pero cuando coexisten tienen un efecto multiplicador en cuanto a complicaciones; la frecuencia de que esto ocurra es del 20 al 60% en pacientes con DM. Por ello se considera que la HTA contribuye al desarrollo y a la progresión de las complicaciones de la DM.⁸

Uno de los mecanismos asociados al envejecimiento y que también se ha asociado a la DM y a la HAS es el incremento del estrés oxidativo (EO). Este

^aUnidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas, Hospital de Especialidades

^bUnidad de Investigación en Epidemiología y Servicios de Salud, Área Envejecimiento

^cUnidad de Investigación Médica en Enfermedades Endócrinas, Hospital de Especialidades

^dDivisión de Innovación Educativa, Coordinación de Educación en Salud

Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Paola García-de la Torre

Teléfono: (55) 5578 0240

Correo electrónico: pgarciatorre@gmail.com

Recibido: 15/08/2017

Aceptado: 15/11/2017

Introducción: la Ciudad de México tiene el mayor índice de envejecimiento del país, así como una alta prevalencia de diabetes mellitus (DM) e hipertensión arterial (HTA). Se sabe que cada una de estas condiciones incrementa el estrés oxidativo (EO) de forma independiente.

Métodos: en este estudio describimos los cambios en el EO de 18 pacientes sin DM ni HTA (controles), 12 con DM, 23 con HTA y 18 con DM y HTA, todos miembros de la Cohorte de Obesidad, Sarcopenia y Fragilidad en Adultos Mayores de México (COSFAMM). El EO fue medido por la cuantificación de especies reactivas de oxígeno (ERO) por la oxidación de la

diclorofluoresceína (DCFH) y por determinación de peroxidación de lípidos por producto malondialdehído (MDA).

Resultados: los pacientes con HTA mostraron niveles de ERO elevados, así como los hombres con HTA, comparados con los grupos correspondientes de DM y HTA. Asimismo, las mujeres del grupo control mostraron mayor cantidad de ERO que los hombres.

Conclusiones: en general, la HTA en el adulto mayor resultó ser el factor que mayor contribución tiene en el incremento del estrés oxidativo, mientras que la DM no tiene efecto alguno.

Resumen

se define como cualquier perturbación en el equilibrio de antioxidantes y prooxidantes por una formación excesiva y eliminación insuficiente de moléculas altamente reactivas, como las del oxígeno (especies reactivas de oxígeno, ERO),⁵ o por procesos catabólicos y anabólicos, principalmente a través de la cadena de transporte de electrones en los complejos mitocondriales.⁹ Los niveles elevados de ERO eventualmente afectan a las proteínas, los lípidos e incluso al DNA,⁹ lo cual puede ocasionar muerte celular.⁵

El envejecimiento ha sido relacionado con la acumulación de daño genético a lo largo del tiempo, ya sea por ataques genotóxicos de fuentes exógenas como la luz UV, radiación ionizante o productos químicos, así como por lesiones endógenas ocasionadas por especies reactivas del oxígeno¹⁰ y la disminución en la capacidad del organismo de hacer frente a estas.¹¹ El envejecimiento *per se* reduce la actividad de enzimas antioxidantes, como la enzima superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa y la producción de óxido nítrico (ON); sin embargo, en presencia de enfermedades como la HTA, además del decremento en la actividad de estas enzimas, existe un incremento en la peroxidación de lípidos y menor producción de ON.

En pacientes con DM se ha reportado un incremento en la producción de ERO y en la peroxidación de lípidos y se reconoce cada vez más el daño crónico del EO en la ocurrencia y complicación de esta enfermedad.¹² Por otro lado, se sabe que en pacientes con HTA el estrés oxidativo altera la función del endotelio y tiene efectos directos sobre la contracción vascular, debido a la reducción del óxido nítrico.¹³

El aumento en el estrés oxidativo genera otras alteraciones en los sistemas reguladores que afectan la hipertensión, incluidas la regulación positiva del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la activación del sistema nervioso simpático, la perturbación de la señalización celular de la proteína G, la inflamación y la alteración en la función de las células T.¹³

La medición de especies reactivas de oxígeno y de la peroxidación de lípidos en pacientes adultos mayores con DM o HTA, motivo del presente trabajo, permitirá establecer la participación del estrés oxidativo en este segmento de la población, la cual es más propensa a sufrir otras enfermedades crónicas y más susceptible a cambios en la homeostasis del sistema.

Métodos

Sujetos de estudio

Se realizó un estudio transversal comparativo con miembros de la Cohorte de Obesidad, Sarcopenia y Fragilidad en Adultos Mayores de México (COSFAMM), una muestra representativa de adultos mayores de 60 años, derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) de la Ciudad de México.¹⁴ Se reclutaron 154 pacientes del seguimiento de la cohorte del 2015 con DM o HTA y sin DM o HTA. Se agrupó a los pacientes según los padecimientos estudiados y quedó un grupo con DM, uno con HTA, uno con ambas patologías DM y HTA y un grupo control de sujetos sin DM o HTA. Solo participaron los pacientes que firmaron la carta de consentimiento informado, realizada de acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud y con la normativa del IMSS en la materia, y en concordancia con la Declaración de Helsinki y sus enmiendas. Este proyecto fue aprobado por la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS (R-2015-785-022).

Cuantificación de ERO y peroxidación de lípidos

La cuantificación de especies reactivas de oxígeno se realizó por ensayo de la oxidación de la 2-7-diclorofluoresceína (DCFH) al compuesto fluorescente

2-7-diclorofluoresceína oxidada (DCF) a 498 nm de excitación y 522 nm de emisión.

La evaluación de peroxidación de lípidos se realizó por malondialdehído (MDA) a través de la reacción de ácido tiobarbitúrico (TBA) con MDA, que permite determinar la peroxidación de ácidos grasos poliinsaturados por espectrofotometría.

Análisis estadístico

Se propuso un análisis descriptivo con medidas de tendencia central y dispersión, así como uno inferencial en el que inicialmente se analizaron los valores obtenidos

para determinar su normalidad con la prueba de D'Agostino y Pearson, y se llevaron a cabo pruebas no paramétricas para comparar entre dos grupos (*U* de Mann-Whitney) y más de dos grupos (Kruskal-Wallis o sus equivalentes paramétricas: *t* de Student o ANOVA). Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Se compararon los cuatro grupos propuestos sin DM ni HTA (controles), con DM, con HTA, y con DM y HTA, para ambas mediciones: ERO y peroxidación de lípidos. Al realizar una comparación entre grupos de las mediciones de ERO se encontraron diferencias significativas entre el grupo HTA y el grupo DM y HTA ($p < 0.05$); los pacientes con HTA presentaron una mediana más elevada en comparación con los pacientes con ambas patologías (Me = 58.31 y Me = 27.76, respectivamente), como se puede observar en la figura 1.

Se realizó un análisis tomando en cuenta el género en cada grupo para cada prueba. En la medición de ERO se obtuvieron diferencias significativas ($p < 0.05$) entre hombres (Me = 36.69) y mujeres (Me = 52.69) del grupo control; los pacientes hombres con HTA y los hombres del grupo control tuvieron una mediana significativamente diferente de ERO: $p < 0.05$; Me = 63.85 y Me = 36.69, respectivamente (figura 2). Al analizar los valores de peroxidación de lípidos se observaron diferencias significativas ($p < 0.05$) únicamente entre el género del grupo de pacientes con ambas patologías (DM y HTA), en el que los hombres presentaron una Me = 62.78 y las mujeres una Me = 28.86 (figura 3).

En el análisis de los niveles de glucosa en ayunas de todos los sujetos en estudio, se realizó una estratificación, sujetos con niveles normales de glucosa (< 100 mg/dL) y sujetos con niveles elevados (≥ 100 mg/dL), para determinar si podía ser un factor en los cambios en el estrés oxidativo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los grupos (no se muestran resultados).

Se hizo una separación de acuerdo con los niveles de presión arterial media (PAM), normales (< 105 mmHg) y elevados (≥ 105 mmHg), con base en los valores estándar para análisis clínicos. Para los valores de ERO se encontraron diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los pacientes con HTA y los pacientes con ambas enfermedades (DM y HTA) con PAM normal (figura 4). En los grupos con PAM elevada no se observaron diferencias significativas. Por último, en la figura 5 se observa que el grupo de pacientes con DM y PAM elevada tienen significativamente más ERO que los pacientes con DM y PAM normal.

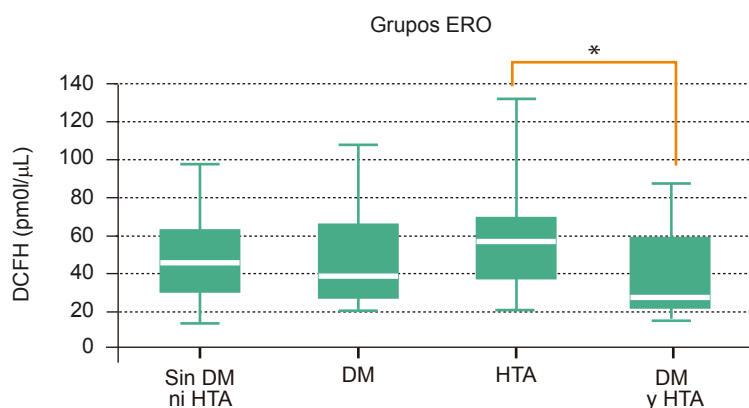


Figura 1 Especies reactivas de oxígeno (ERO). Los valores están expresados como DCFH pmol/μL en los grupos sin DM ni HTA (controles), con DM, con HTA y con DM y HTA. Se observaron diferencias significativas ($*p < 0.05$) entre los grupos HTA y DM con HTA

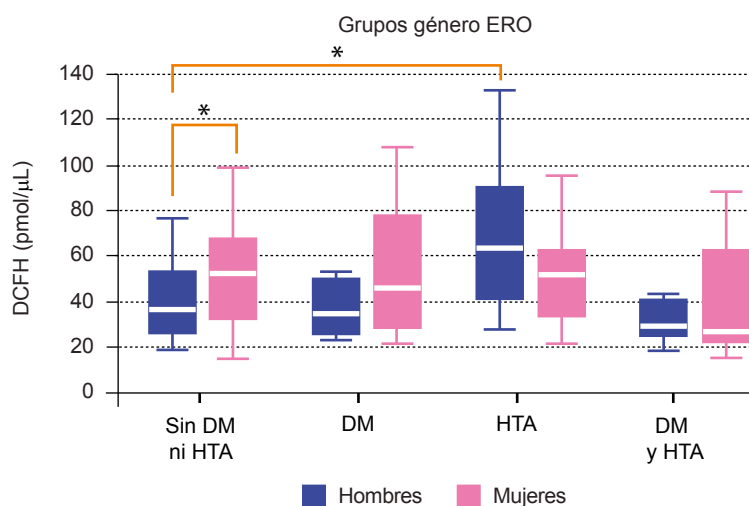


Figura 2 ERO expresadas en DCFH pmol/μL, de color azul los hombres y de color rosa las mujeres, se observan diferencias significativas ($*p < 0.05$) en el grupo sin DM ni HTA (controles), los hombres con una mediana de 36.69 y las mujeres con una de 52.69 (las mujeres con la mediana más elevada); también ($*p < 0.05$) en los hombres con HTA respecto a los hombres sin DM ni HTA, con una mediana de 36.69 y 63.85, respectivamente

Discusión

Los antecedentes reportan siempre un incremento en los niveles de estrés oxidativo en personas con DM y con HTA¹⁵ de forma independiente. Sin embargo, la comorbilidad de estas enfermedades no ha sido estudiada y mucho menos en una población envejecida, factor que también contribuye al estrés oxidativo, como se ha visto. Por ello, este estudio se centró en los cambios en agentes prooxidantes de una población envejecida con DM, HTA o ambas. Al comparar las patologías por separado y en conjunto en grupos independientes de adultos mayores, se encontró que la HTA es el factor que más contribuye a la generación de especies reactivas de oxígeno.

En un primer análisis se encontró que los pacientes con HTA generan más ERO que los pacientes con DM y HTA, lo que llamó la atención, dado que se esperaba que el grupo con comorbilidad fuera el más afectado. En un segundo análisis por género, se observó que los hombres con HTA tienen más ERO que los hombres del grupo control. Además, se encontraron diferencias significativas entre los hombres y mujeres con DM y HTA y fueron los hombres los más afectados.

Por último, para verificar que los pacientes con HTA tenían cierto control sobre la enfermedad, dado que todos los sujetos de este estudio son derechohabientes del IMSS, se realizó un análisis de acuerdo con la PAM, en el que el grupo con PAM normal pero con HTA seguía presentando mayor cantidad de ERO, lo que sugiere que aunque el paciente tenga un control adecuado de esta enfermedad, hay un efecto de la HTA a nivel molecular.

Por su parte, se ha descrito que la vía por la cual se generan las ERO en enfermedades cardiovasculares como la HTA es por medio de sistemas enzimáticos, como la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), los complejos mitocondriales y, bajo ciertas condiciones, la óxido nítrico sintasa. Por ejemplo, la NADPH es activada por la angiotensina II, una hormona cuyo efecto es la vasoconstricción, lo que incrementa la presión arterial, por lo que se le ha atribuido la promoción del estrés oxidativo en la HTA.¹⁶

Los resultados antes mencionados nos llevan a sugerir que en nuestra población envejecida la HTA es el factor que más contribuye a la generación de ERO. Una conclusión controversial, dado que en un inicio se pensó que sería la comorbilidad de DM e HTA el componente más significativo. Sin embargo, una revisión en relación con los tratamientos otorgados a los pacientes con DM reveló que en su mayoría incluyen antioxidantes.¹⁷ Asimismo, se sabe que también ciertos medicamentos empleados para el tratamiento de la HTA tienen efectos sobre las enzimas antioxidantes como la SOD y la catalasa (CAT); en pacientes que

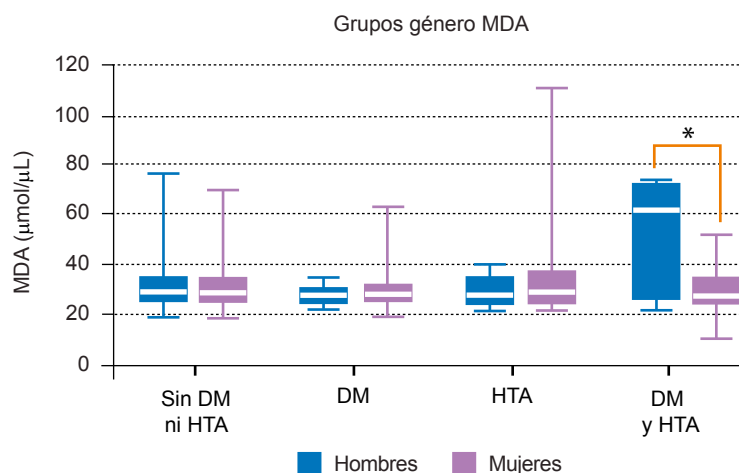


Figura 3 MDA expresado en $\mu\text{mol}/\mu\text{L}$, de color azul los hombres y de color violeta las mujeres. Se observan diferencias significativas ($*p < 0.05$) en el grupo DM y HTA entre hombres y mujeres, los hombres con una mediana de 62.78 y las mujeres con una de 28.86.

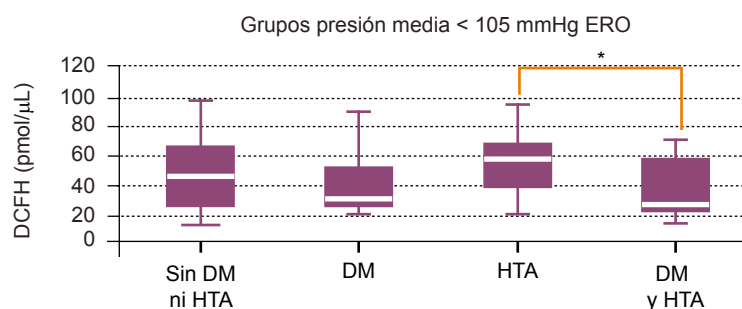


Figura 4 ERO expresadas en DCFH $\text{pmol}/\mu\text{L}$. Se observan diferencias significativas: los grupos HTA, y DM y HTA con una $p = 0.0489$, HTA con una mediana de 59.03, y DM y HTA con una mediana de 28.40

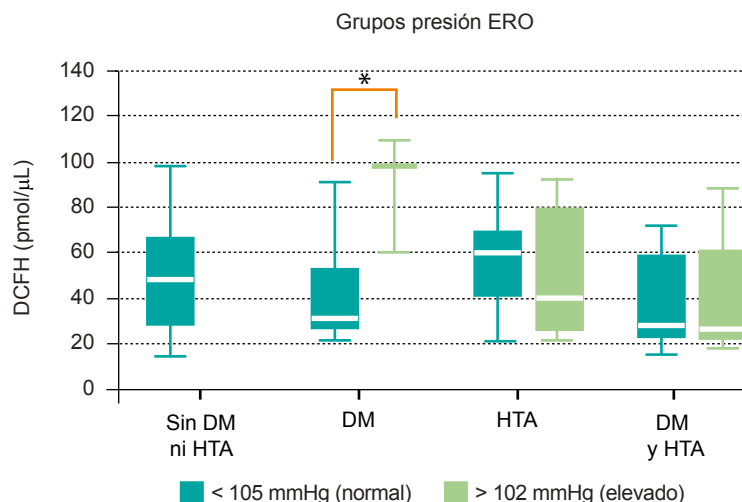


Figura 5 Se observan diferencias significativas en el grupo DM entre niveles normales y elevados, con una $p = 0.0206$, los niveles normales con una mediana de 31.86 y los niveles elevados con una mediana de 98.05

no tienen ningún tratamiento de HTA la actividad de la SOD y la CAT se ve disminuida, mientras que los pacientes con tratamiento antihipertensivo presentan un aumento en la actividad de estas enzimas.¹³

En este sentido, hay que recordar que la definición de *estrés oxidativo* es precisamente un desbalance entre enzimas antioxidantes y agentes prooxidantes,⁵ por lo que el consumo continuo de estos medicamentos podría estar afectando el incremento ocasionado por la DM *per se*. Esto aunado a que los antioxidantes que reciben los pacientes con DM y HTA podrían contribuir a una disminución en los niveles de EO en pacientes con comorbilidad.

Hay que resaltar que la población de estudio está constituida exclusivamente por adultos mayores, grupo en el que se ha descrito que hay una reducción de antioxidantes, que es lo que más contribuye al incremento en el estrés oxidativo del adulto mayor.¹¹ Como se trata de una cohorte en la que se realizan varios estudios simultáneos, en esta ocasión no contamos con muestras suficientes para realizar un análisis de los niveles de dichas enzimas, por lo que únicamente podemos discutir los resultados en cuanto a la parte prooxidante de tan complejo sistema.

En el análisis por género, encontramos dos datos relevantes. El primero, que en el grupo control de sujetos adultos mayores sin DM o HTA, las mujeres generan mayor cantidad de especies reactivas de oxígeno. Al respecto, la literatura muestra resultados contradictorios; hay estudios que señalan un mayor estrés oxidativo en hombres que en mujeres,¹⁸ otros que muestran un mayor incremento en mujeres¹⁹ y en algunos no hay diferencias por género.²⁰

Cabe mencionar que cada estudio utiliza una medición distinta para determinar el incremento en el estrés oxidativo. Por ejemplo, en el estudio en el que los hombres muestran mayor estrés oxidativo,¹⁸ miden el producto de la peroxidación de lípidos y cambios en las enzimas antioxidantes y encuentran que a lo largo de la vida, el hombre siempre presenta un incremento del primero y un decremento del segundo, en comparación con la mujer. En cambio, cuando encuentran que la mujer es la que presenta mayor EO,¹⁹ miden los metabolitos reactivos al oxígeno (ROM).

En este estudio, los resultados son específicamente de ERO y la significación no se repite al medir los cambios en peroxidación de lípidos, lo que se puede sustentar por el hecho de que todas las mujeres de nuestra población son postmenopáusicas. Esta etapa de la vida de la mujer es crítica debido a una serie de cambios endocrinológicos que son causados por la disminución de la producción de estrógenos, los cuales tienen la capacidad de funcionar como antioxidantes para inhibir la generación o neutralizar el exceso de ERO; además, la mayoría de los síntomas después

de la menopausia (el insomnio, el estado de ánimo y la ansiedad) son considerados prooxidantes.²¹

Independientemente de que no se encuentra un efecto acumulativo de ambas patologías, el análisis general de nuestros datos muestra que no hay cambios en el estrés oxidativo de los pacientes con DM. Se ha sugerido que los cambios fisiológicos (incluido el incremento de estrés oxidativo) ocasionados por la DM y otros padecimientos crónicos, originan un fenómeno conocido como hormesis.²² La *hormesis* es el proceso por el que los sistemas biológicos responden a la exposición de productos químicos, toxinas, radiación y especies reactivas de oxígeno cuando son moduladas por el envejecimiento; esto se refleja con una mayor capacidad de adaptación y una mejor tolerancia a estos factores estresantes.²³ Este sería el caso de la DM y el incremento de la glucosa en la sangre, que a su vez propicia un incremento de EO.

Al respecto, hay un estudio en el que miden la peroxidación de lípidos por MDA en adultos jóvenes y mayores con DM. Estos autores encontraron niveles mayores de EO en los adultos jóvenes que en los mayores y sugieren que esto puede deberse al tiempo de diagnóstico, es decir, a que los adultos mayores hayan compensado gradualmente estos cambios fisiológicos mediante la hormesis.²²

Por otra parte, el diagnóstico de DM es clínicamente más frecuente en personas entre los 40 y los 50 años de edad y no en mayores de 60. Es probable que los pacientes con poco cuidado del padecimiento, con DM severa o con complicaciones, no lleguen a la edad que estamos evaluando en este trabajo. Por ello, se debe considerar en ese sentido que nuestra población con DM podría estar sesgada. Sin embargo, este es el caso para la población en general, por lo que consideramos que nuestros resultados son el reflejo de lo que ocurre en una población envejecida con DM.

En nuestra población, la HTA es el factor que más contribuye a la producción de especies reactivas de oxígeno. Sin duda, la población envejecida es un grupo difícil de estudiar, dado el efecto del envejecimiento en sí sobre los factores biológicos. El tema puede ser estudiado si se incorpora más información de factores como la calidad de vida, que podría modificar a la alta o a la baja el estrés oxidativo.

Conclusión

En una población de derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social de la Ciudad de México, las mujeres sanas que son adultas mayores tienen una mayor producción de ERO debido probablemente a que se encuentran en la etapa postmenopáusica. Por su parte, la HTA es el factor que más contribuye a la

producción de ERO, mientras que la DM no afecta la producción de ERO o la peroxidación de lípidos.

Agradecimientos

Agradecemos a la doctora Ana Laura Colín González y al doctor Abel Santamaría del Ángel, del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía por su apoyo técnico. También agradecemos al Grupo Colabora-

tivo de Investigación para el Estudio y Manejo de la Demencia del Instituto Mexicano del Seguro Social (GCIEMD-IMSS).

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Instituto Nacional de Geriátria. Envejecimiento. Ciudad de México: Instituto Nacional de Geriátria; 13 de noviembre de 2017. Disponible en <http://www.geriatria.salud.gob.mx/contenidos/institucional/envejecimiento.html>
2. Organización Mundial de la Salud. Temas de Salud, Envejecimiento. Actualizado el 26 de septiembre de 2017. Disponible en <http://www.who.int/topics/ageing/es/> [Consultado el 3 de octubre de 2017].
3. González KD. Envejecimiento demográfico en México: análisis comparativo entre las entidades federativas. México: Consejo Nacional de la Población; actualizado el 4 de febrero de 2016. Disponible en http://www.conapo.gob.mx/en/CONAPO/Envejecimiento_demografico_en_Mexico [Consultado el 3 de octubre de 2017].
4. Consejo Nacional de Población (CONAPO). Diagnóstico socio-demográfico del envejecimiento en México. México, DF: CONAPO; 2011. Disponible en http://www.unfpa.org.mx/publicaciones/Envejecimiento_F_14oct11.pdf [Consultado el 3 de octubre de 2017].
5. Asmat U, Abad K, Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review. *Saudi Pharm J*. 2016 Sep;24(5):547-53. doi.org/10.1016/j.jsps.2015.03.013
6. Organización Mundial de la Salud. Temas de Salud, Hipertensión. Actualizado el 26 de septiembre de 2017. Disponible en <http://www.who.int/topics/hypertension/es/> [Consultado el 3 de octubre de 2017].
7. Secretaría de Salud. Informe sobre la salud de los mexicanos. Diagnóstico General de la Salud Poblacional. México, DF: Secretaría de Salud; 2015. Disponible en https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/data/file/64176/INFORME_LA_SALUD_DE_LOS_MEXICANOS_2015_S.pdf [Consultado el 3 de octubre de 2017].
8. Araya-Orozco M. Hipertensión arterial y diabetes mellitus. *Revista Costarricense de Ciencias Médicas*. 2004; 25(3-4). Disponible en http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S025329482004000200007&lng=en&nrm=iso&tlng=es [Consultado el 3 de octubre de 2017].
9. Yan LJ. Positive oxidative stress in aging and aging-related disease tolerance. *Redox Biol*. 2014;2:165-9.
10. Edifizi D, Schumacher B. Genome instability in development and aging: Insights from nucleotide excision repair in humans, mice, and worms. *Biomolecules*. 2015 Aug 13;5(3):1855-69.
11. Cui H, Kong Y, Zhang H. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. *J Signal Transduct*. 2012; 2012:646354.
12. Pan HZ, Zhang H, Chang D, Li H, Sui H. The change of oxidative stress products in diabetes mellitus and diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2008 Apr;92(4):548-51.
13. Pawluk H, Pawluk R, Robaczewska J, Kędziora-Kornatowska K, Kędziora J. Biomarkers of antioxidant status and lipid peroxidation in elderly patients with hypertension. *Redox Rep*. 2017 Nov;22(6): 542-6.
14. Sánchez-García S, García-Peña C, Salvà A, Sánchez-Arenas R, Granados-García V, Cuadros-Moreno J, et al. Frailty in community-dwelling older adults: association with adverse outcomes. *Clin Interv Aging*. 2017 Jun 26;12:1003-1011.
15. Beristain-Pérez AS, Sánchez-Rodríguez MA, Ruiz-Ramos M, Mendoza-Núñez 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.
16. Wu J, Harrison DG. Oxidative stress and hypertension. in: EM Safar, FM O' Rourke, DE Frohlich (Eds.) *Blood Pressure and Arterial Wall Mechanics in Cardiovascular Diseases*. London: Springer; 2014. pp. 175-91.
17. Calderón-Salinas JV, Muñoz-Reyes EG, Quintanar-Escorza MA. Estrés oxidativo y diabetes mellitus. *Revista de Educación Bioquímica*. 2013;32(2):51-64.
18. Rosado-Pérez J, Mendoza-Núñez VM. Cambios con el envejecimiento en parámetros de estrés oxidativo en células sanguíneas de hombres y mujeres. *Bioquímica*. 2017;11:113-9.
19. Brunelli E, Domanico F, La Russa D, Pellegrino D. Sex differences in oxidative stress biomarkers. *Curr Drug Targets*. 2014;15(8):811-5.
20. Gil L, Siems W, Mazurek B, Gross J, Schroeder P, Voss P, et al. Age-associated analysis of oxidative stress parameters in human plasma and erythrocytes. *Free Radic Res*. 2006 May;40(5):495-505.
21. Sánchez-Rodríguez MA, Castrejón-Delgado L, Zacarías-Flores M, Arronte-Rosales A, Mendoza-Núñez VM. Quality of life among post-menopausal women due to oxidative stress boosted by dysthymia and anxiety. *BMC Women's Health*. 2017;17(1):1-26.
22. Rosado-Pérez J, Mendoza-Núñez VM. Inflamación crónica y estrés oxidativo en la diabetes mellitus. *Bioquímica*. 2007;32(2):58-69.
23. Radak Z, Ishihara K, Tekus E, Varga C, Posa A, Balogh L, et al. Exercise, oxidants, and antioxidants change the shape of the bell-shaped hormesis curve. *Redox Biol*. 2017 Aug;12:285-290.