

Estrés oxidativo y antioxidantes

Oxidative stress and antioxidants

**Miguel Ángel Galina Hidalgo, Ma. Ortiz Rubio
y Magdalena Guerreo Cruz**

FES-Cuautitlán

Universidad Nacional Autónoma de México

Correo de correspondencia: miguelgalina@unam.mx

Resumen

Se define el estrés oxidativo como un desbalance entre las especies reactivas oxidantes oxígeno/nitrógeno y la capacidad de respuesta antioxidante del organismo. En el presente trabajo se realiza una revisión de la importancia del estrés oxidativo en la salud, con una discusión sobre los mecanismos de prevención antioxidantes, incluyendo una observación de su participación en enfermedades, para finalmente hacer una exploración del trabajo del grupo de investigación en el desarrollo y certificación de alimentos funcionales. El estrés oxidativo surge por el aumento de ROS/RNS y una disminución de la habilidad de protección antioxidante, caracterizado por la reducción en la capacidad de los sistemas endógenos para combatir los ataques oxidativos dirigido a blancos biomoleculares. Se trata el efecto del estrés oxidativo en diferentes procesos morbosos como cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, diabetes, enfermedades inflamatorias y urolitiasis. Finalmente se aborda el papel de los antioxidantes en pastoreo y la importancia, particularmente del alfa-tocoferol y el beta-caroteno, como auxiliares en la prevención de las enfermedades crónico-degenerativas, y la importancia de una certificación de los productos de pastoreo mediante un índice de protección antioxidante.

Palabras clave

Pastoreo, enfermedades crónico-degenerativas, antioxidantes.

Abstract

Oxidative stress is presented as an imbalance between oxygen/nitrogen oxidant reactive species and the antioxidant capacity of the organism to respond. In the present work a review of the importance of oxidative stress in health is made, with a discussion on the antioxidant prevention mechanisms, including an observation of their participation in diseases, to finally make an exploration of the work of the research group in the development and certification of functional foods. Oxidative stress arises from the increase in ROS/RNS and a decrease in the ability of antioxidant protection, characterized by the reduction in the capacity of endogenous systems to combat oxidative attacks directed to biomolecular targets. The effect of oxidative stress on different morbid processes such as cancer, cardiovascular diseases, neurodegenerative diseases, diabetes, inflammatory diseases, and urolithiasis are discussed. Finally, the role of grazing antioxidants and the importance of alpha-tocopherol and beta-carotene, as an aid in the prevention of chronic degenerative diseases and the importance of certification of grazing products through an antioxidant protection index are discussed.

Keywords

Grazing, chronic degenerative diseases, antioxidants.

Estrés oxidativo

El estrés oxidativo se define como el desbalance entre la presencia de especies reactivas oxígeno/nitrógeno (ROS/RNS, por sus siglas en inglés) y la capacidad del organismo de contrarrestar sus acciones mediante el sistema de protección antioxidante (Pearson *et al.*, 2014).

El estrés oxidativo surge por el aumento de ROS/RNS y una disminución de la habilidad de protección antioxidante, caracterizado por la reducción en la capacidad de los sistemas endógenos para combatir los ataques oxidativos dirigido a blancos biomoleculares. Su gravedad se asocia con varias patologías, como enfermedades cardiovasculares, cáncer diabetes y vejez (López-Alarcona y De Nicola, 2013; Sies, 1985a).

Ha sido comprobado que el estrés oxidativo se relaciona con más de 100 enfermedades, ya sea como causa primaria o factor asociado (Halliwell *et al.*, 1992; Gutteridge, 1993). Es un proceso irreversible de caída en el organismo, producto de las especies reactivas al oxígeno, que también expresa su influencia negativa en la fisiología del envejecimiento, que consiste en la discapacidad de las funciones fisiológicas de defensa, que promueven la incidencia de enfermedades y reducen el lapso de vida (Maulik *et al.*, 2013).

El estrés oxidativo fue primero definido por Sies (1985b) como “una anomalía entre el balance prooxidante con el antioxidante, en favor de las sustancias oxidantes, promoviendo un daño potencial”. El estrés oxidante (oxidativo) se entiende como la producción de una excesiva cantidad de ROS/RNS en el organismo, que es el producto de un desbalance entre la generación y la destrucción de ROS/RNS. De tal manera que el estrés oxidativo es la repercusión de un aumento en la producción de radicales libres, pero también de una reducción en el sistema de defensa antioxidante (Poljsak *et al.*, 2013).

Las sustancias reactivas al oxígeno o nitrógeno (ROS y RNS) se deben ver no solamente como especies que producen un daño biomolecular; se ha documentado que afectan al sistema enzimático, no solamente para la defensa química o desintoxicación, sino también al sistema de respuesta celular a señales moleculares, y a su vez modifica las reacciones biosintéticas (López-Alarcona y De Nicola, 2013).

El sistema de especies reactivas al oxígeno (ROS) está representado tanto por los radicales libres como por moléculas de radicales no libres, tal como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el superóxido (O_2^-), los oxígenos libres ($1/2 O_2$) y los radicales hidroxilo (OH). También se encuentran reactivos que provienen de sustancias del nitrógeno, hierro, cobre y azufre (Halliwell *et al.*, 1992; Riley, 1994). El estrés oxidativo y el entorpecimiento del balance redox se puede deber a estos radicales. La incidencia de radicales libres endógenos y exógenos, no se puede impedir debido a dos procesos: su formación en eventos metabólicos y la acción de oxidantes del medio ambiente (Poljsak *et al.*, 2011). Los radicales libres se generan en procesos aeróbicos como la respiración celular, exposición a infecciones microbianas, que producen activación fagocitaria, durante una actividad física intensa, o por la acción de sustancias contaminantes como el humo de cigarro, el alcohol, la ionización de rayos ultravioleta, pesticidas y el ozono. La presencia de especies reactivas oxigenadas en pequeñas cantidades representa moléculas seña-

ladoras, que se ven envueltas en la regulación de la proliferación celular, apoptosis y expresión de genes, mediante el disparo de factores de transcripción. La generación de fagocitos es esencial en los mecanismos de defensa de la vejez, contra varias clases de bacterias y hongos (Poljsak *et al.*, 2013).

Las especies reactivas al oxígeno modulan muchas clases de biomoléculas, que tienen como blanco, casi todos los sustratos en las células. Las más susceptibles a oxidarse son las grasas poliinsaturadas, especialmente el ácido araquidónico y el ácido docosa-hexaenoico que producen el malondialdehído y el 4-hidroxinonental, marcadores reconocidos de la decadencia de la oxidación lipídica. Las especies reactivas al oxígeno son capaces de oxidar la columna y las cadenas laterales de las proteínas, las cuales subsecuentemente interaccionan con cadenas laterales de aminoácidos, generando funciones carboxílicas. El daño de ROS en los ácidos nucleicos, puede producir un cruzamiento de la Proteínas-DNA, rompiendo y alterando la estructura de las bases purínicas y piridínicas, generando mutaciones en las reacciones del DNA (Gandhi y Abramov, 2012).

La oxidación de los lípidos tiene un daño potencial sobre las membranas celulares. Los ácidos grasos poliinsaturados, sensibles a la oxidación, rápidamente presentan una peroxidación debido al ataque de los radicales OH. La peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados produce isoprostanes (Milne *et al.*, 2005) y el aumento de sus niveles se considera como un reflejo del estrés oxidativo (Liu *et al.*, 1999). El efecto de la oxidación de los lípidos también produce aldehídos, como el malondialdehído, y 4-hidroxinonental. Este último afecta las proteínas y puede, por lo tanto, impedir sus funciones (Doorn y Petersen, 2003). La oxidación de las proteínas puede producirse con daños de las cadenas laterales y/o fragmentación de la columna de carbonos, desdoblado a los aminoácidos, dando como resultado una pérdida de sus funciones (Headlamand y Davies, 2004). La oxidación del plasma con formación de grupos tiol resulta en un daño oxidativo, junto con la carbonilación, conduciendo sus procesos bioquímicos hacia productos finales glicatiónicos, que a su vez son potencialmente dañinos al metabolismo celular (Sung *et al.*, 2013). Son interesantes dos aspectos del estrés oxidativo, primero el daño de las membranas mitocondriales y segundo la alteración de la estructura de las proteínas que pueden entonces aumentar la generación de sustancias reactivas al oxígeno, produciendo impedimentos en las funciones del DNA, muerte celular y apoptosis (Sung *et al.*, 2013).

El estrés oxidativo es el resultado de una generación excesiva de oxígeno reactivo, y consiste en un desequilibrio oxidativo a especies reductoras, que también se define mejor como una perturbación de la señalización redox. La acción de especies reactivas oxigenadas/nitrogenadas (radicales anión superóxido, hidroxilo, alcoxilo, radicales peroxilo lipídico, óxido nítrico y peroxinitrito) resulta en alteraciones y modulaciones de funciones de biomoléculas clave (Pisochi y Pop, 2015).

El marcador de daño en el ADN está representado por 8-hidroxidesoxiguanosina. El ataque oxidativo a los lípidos también se refiere a aldehídos reactivos, tales como malondialdehído y 4-hidroxinonental, pero también isoprostanos. La oxidación de los grupos tiol tiene principalmente en cuenta el daño oxidativo de la proteína, junto con la car-

bonilación que conduce a productos finales de glicación avanzada. La oxidación de la cadena lateral, la fragmentación de la espina dorsal, el despliegue y el plegamiento erróneo, con pérdida de actividad, también pueden ocurrir en la estructura de la proteína (Pisochi y Pop, 2015).

Los daños oxidativos de los componentes de las membranas lipídicas están implicados en el mecanismo de neurodegeneración, cáncer, enfermedades cardiovasculares o inflamatorias. Se ha confirmado que la producción excesiva de especies oxigenadas reactivas puede conducir a la sobreexpresión de genes oncogénicos o a la formación de compuestos mutagénicos, puede causar actividad pro-aterogénica y está relacionada con la aparición de placa senil o inflamación (Pisochi y Pop, 2015).

Estrés oxidativo y cáncer

El estrés oxidativo, discutido con anterioridad como el desequilibrio entre sustancias oxidantes y los antioxidantes, favoreciendo a los oxidantes, implica el daño de todos los biocompuestos esenciales de las proteínas, el ADN y los lípidos de la membrana, y puede dar lugar a la muerte celular. Se ha demostrado que las células cancerosas se caracterizan por mayores cantidades de especies reactivas de oxígeno que las células sanas, y se ha demostrado que las especies reactivas oxigenadas son responsables del mantenimiento del fenotipo del cáncer (Yousri *et al.*, 2011).

En pacientes con cáncer se observaron importantes disminuciones en la capacidad antioxidante total (32.7% - 37.5%), ácido úrico (28.1% - 49.2%), malonildialdehído (20.7% - 25.2%) y óxido nítrico (50.4% - 61.9%) en cáncer de mama, comparados al grupo control. Los niveles de serie Cu^{2+} disminuyeron en el grupo de cáncer metastásico, en comparación con los grupos de cáncer control y no metastásico. El contenido sérico de Fe^{2+} se redujo en el caso de pacientes pertenecientes a un grupo de cáncer no metastásico, en comparación con sujetos sanos y pacientes con cáncer metastásico. El ácido úrico se determinó por el método bioenzimático de la uricasa/peroxidasa. Los valores fueron menores para los sujetos pertenecientes al grupo metastásico, en comparación con los no metastásicos (Abdel-Salam *et al.*, 2011). Para el ensayo de la capacidad antioxidante total en pacientes cancerígenos, el peróxido de hidrógeno que permanecía después de la reacción con los antioxidantes de la muestra, se determinó colorimétricamente mediante una reacción enzimática con 3,5-dicloro-2-hidroxibencenosulfonato (Koracvic *et al.*, 2001). El malonildialdehído se determinó mediante la determinación de las sustancias reactivas tiobarbitúricas (Ruiz-Larrea *et al.*, 1994).

Estrés oxidativo y enfermedades cardiovasculares

Se ha demostrado que la oxidación desempeñaba un papel en la patogénesis de la arterosclerosis (Meagher y Rader, 2001). La oxidación de lipoproteínas de baja densidad demostró ser capaz de iniciar la captación de LDL (lipid low density), por los macrófagos y la formación de células patógenas presentes abundantemente en cardioesclerosis (Witztum y Steinberg, 1991). Además, los procesos de oxidación pueden resultar en lípidos oxidados con efecto pro-inflamatorio (Witztum y Berliner, 1998).

Estudios epidemiológicos indicaron un aumento de la ingesta de vitaminas antioxidantes como la vitamina E, la vitamina C, y el beta caroteno pueden resultar en un menor riesgo de enfermedades vasculares arteroscleróticas (Rimm y Stampfer, 2000).

Aunque la presencia de apoE (antioxidante) es notable para disminuir los niveles de colesterol en plasma. Puede retrasar la aparición de isoprostanes en la orina y plasma LDL en el tejido aórtico. La presencia de apoE hepática también da como resultado una regresión de lesiones ateroscleróticas avanzadas preexistentes, con desaparición de macrófagos. Por lo tanto, se ha demostrado que los efectos antiaterogénicos de apoE son correlacionadas con sus propiedades antioxidantes *in vivo* (Meagher y Rader, 2001).

Estrés oxidativo y enfermedades neurodegenerativas

Se observa una disminución de fosfolípidos de membrana, como principal resultado de la superoxidación, que ha sido implicado como causa primordial de enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer (Feng y Wang, 2012; Markesbery, 1997).

La presencia de 3-amiloides enfatiza la capacidad de iniciar la peroxidación lipídica. La presencia de lípidos oxidados y la disminución de las actividades de las enzimas antioxidantes se correlacionaron estrechamente con la formación de placas seniles y la presencia de redes neuro fibrilares en cerebros de pacientes que padecen la enfermedad de Alzheimer.

Se han observado marcadores reconocidos de estrés oxidativo, tales como acroleína, malondialdehído, F2-isoprostanos y 4-hidroxi-2, 3-nonenal en cerebro y en líquido cerebrospinal, de pacientes con Alzheimer, comparados con sujetos control.

La presencia de hidroxinonenal fue discutida por su elevada reactividad, en la citotoxicidad del hipocampo, y demostró ser capaz de acumular tardíamente cantidades significativas en pacientes de Alzheimer (Selley *et al.*, 2002; Lovell *et al.*, 1995). La carbonilación de proteínas, también como resultado del decaimiento inducido por el estrés oxidativo, se observó en los lóbulos frontal y parietal de la corteza cerebral y el hipocampo de cerebro de pacientes con Alzheimer, pero no afectó el cerebelo (Butterfield *et al.*, 1996; Hensley *et al.*, 1995).

El daño de las funciones de las proteínas de la membrana, tales como el transportador de glucosa neuronal GLUT 3, transportadores de glutamato, Na⁺/1⁺ ATPasas junto con la activación de las quinasas, la desregulación de las transferencias iónicas y la homeostasis del calcio (lo que implica un aumento de las cantidades de calcio), puede promover una serie de eventos en la célula, lo que resulta en una mayor producción de ROS y la muerte celular, que eventualmente engendra un mecanismo apoptótico, que conduce a la neurodegeneración, que se observa en la enfermedad de Parkinson, el síndrome de Down y el Alzheimer (Feng y Wang, 2012).

Estrés oxidativo y diabetes

En condiciones de estrés oxidativo, el daño celular puede afectar la función de la célula pancreática, que, dado el deterioro en la expresión de enzimas antioxidantes, es notablemente sensible a las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (Bandeira *et al.*, 2012).

Las especies reactivas oxigenadas son capaces de interactuar con los sustratos implicados en la señalización intracelular de insulina (Evans *et al.*, 2005). La alta carga energética sobre las células eleva la glucosa, aumentando el flujo de coenzimas reducidas (NADH y FADH₂) en la cadena de transporte de electrones mitocondriales. A medida que el gradiente de voltaje a través de la membrana mitocondrial alcanza un valor crítico. Bloqueo de umbral, que permite la reducción de la coenzima Q por electrones. CoQH₂ puede posteriormente producir una reducción en el oxígeno molecular, y finalmente generan anión radical superóxido (Brownlee, 2005). Esta es la vía comúnmente seguida en las complicaciones de la diabetes mellitus tipo 2 que implican un mayor flujo en las vías de polioles y hexosaminas.

Se ha sugerido que el estrés oxidativo produce un control glucémico deficiente, que puede presentarse a pesar del uso de fármacos. El estrés oxidativo puede ser promovido a través de un aumento de la actividad de la NADPH oxidasa, con la producción subsiguiente de aniones de radicales superóxido.

Los estudios que evaluaron los marcadores enzimáticos y no enzimáticos del estrés oxidativo en la condición de diabetes mellitus mostraron una actividad de la superóxido dismutasa total y la peroxidación lipídica mayor en los diabéticos en comparación con los controles sanos. Además, la actividad de superóxido dismutasa total difirió para los diabéticos hipertensos en comparación con los controles prediabéticos y normotensos. La peroxidación lipídica se incrementó considerablemente en ambos grupos de pacientes (hipertensos y normotensos) en comparación con grupos pre-diabéticos, controles hipertensos y normotensos (Bandeira *et al.*, 2012).

En condiciones normales, la insulina promueve la diferenciación de adipocitos incorporando lípidos neutrales como triglicéridos dentro de estas células, sobre regulando el metabolismo del factor de transcripción nuclear PPAR γ y adiponectina; en condiciones patológicas esto conduce a una adipogénesis anormal, incrementando la inflamación y una mayor circulación de lípidos en la sangre (Delgadillo y Cuchillo, 2015). Hasta el momento no se ha encontrado un tratamiento farmacológico efectivo en contra del estrés oxidante y la inflamación relacionado con la obesidad. Es por ello que la identificación de compuestos naturales capaces de incrementar la capacidad antioxidante y antiinflamatoria del organismo es de gran interés (Delgadillo y Cuchillo, 2015).

Estrés oxidativo y enfermedades inflamatorias

La correlación entre la inflamación crónica y el estrés oxidativo está confirmada: el desequilibrio entre la actividad de las especies oxidativas, el promotor de los daños oxidativos y la defensa antioxidante están implicados en el asma y la rinitis alérgica (Sequeira *et al.*, 2012; Muraoka y Miura, 2003). La mayor presencia de radicales hidroxilo, y peróxidos puede iniciar una serie de alteraciones en las mucosas nasales y en las vías respiratorias: la peroxidación lipídica, la marcada reactividad de las vías respiratorias, mucosa nasal, aumenta su sensibilidad y secreciones. Así como la generación de moléculas que promueven una alta permeabilidad vascular (Sequeira *et al.*, 2012).

Básicamente, se ha observado que las especies reactivas y los antioxidantes influyen sobre el sistema inmunológico. El estrés oxidativo provoca alteraciones en la señalización celular y altera el metabolismo del ácido araquidónico, aumentando la inflamación sistémica. Se discutió recientemente que el estrés oxidativo aumenta la inflamación asociada con la generación de citoquinas TH1 y TH2, y podría producir alteraciones del fenotipo TH2 (King *et al.*, 2006), que pueden iniciar condiciones alérgicas (Murr *et al.*, 2005; Lloyd y Hassel, 2010).

Estudios epidemiológicos han evaluado la asociación entre los genes que regulan el sistema inmunológico y el riesgo de asma (Torgerson *et al.*, 2011). El estrés oxidativo desencadena la expresión de genes que regulan los eventos inflamatorios, por lo que las investigaciones epigenéticas se dirigieron a las evaluaciones de estos procesos durante la progresión del asma y alergias (Salam *et al.*, 2012). Por otra parte, un meta-análisis de los estudios de casos y controles, corroboró cambios en GSTM1 y GSTT1 con un pronunciado riesgo de asma (Salam *et al.*, 2012).

Estrés oxidativo y urolitiasis

Los niveles séricos de malonildialdehído, nitrito, α -tocoferol, ascorbato de plasma y eritrocito superóxido dismutasa se correlacionaron con la patogénesis de la urolitiasis. Los niveles aumentados de super-óxido-dismutasa, forman parte de la respuesta antioxidante contra el equilibrio del estrés peroxidativo. Se ha hecho hincapié en que el oxalato puede promover la peroxidación de lípidos por un mecanismo no totalmente elucidado que implica el deterioro de la integridad estructural de las membranas (Maulik *et al.*, 2013; Poljsak *et al.*, 2013; Thamilselvan *et al.*, 1997). Alfa-tocoferol ha sido probado, así como su peróxido dismutasa, como protectores de la membrana contra la peroxidación (Rahman *et al.*, 2012; Pilla y Pilla, 2002).

Antioxidantes

El concepto de antioxidante biológico se refiere a cualquier compuesto que, cuando está presente a una menor concentración en comparación con la de un sustrato oxidable, es capaz de retrasar o impedir la oxidación del sustrato (Halliwell *et al.*, 1992; Godic *et al.*, 2014). Las funciones antioxidantes implican la reducción del estrés oxidativo, la protección del ADN contra las transformaciones malignas, así como otros parámetros de daño celular.

Los estudios epidemiológicos demostraron la capacidad de los antioxidantes para contener los efectos de la actividad reactiva de las especies de oxígeno y disminuir la incidencia de cáncer y otras enfermedades degenerativas. Sin embargo, principalmente en la acción de radical libre sostenida, la capacidad del sistema de defensa contra ROS se puede desbordar, llevando a la ocurrencia de enfermedades. Los primeros tipos identificados de sistemas de defensa antioxidante desarrollados contra el daño oxidativo son los que previenen la aparición de especies de oxígeno reactivo y los que bloquean, capturan los radicales que se forman (Cheesman y Slater, 1993). Estos sistemas presentes en los compartimentos acuosos y celulares de membrana pueden ser enzimáticos y no enzimáti-

cos. Otro importante sistema antioxidante de la célula está representado por procesos de reparación, que eliminan las biomoléculas dañadas, ya que su agregación permite la alteración del metabolismo celular (Cheesman y Slater, 1993).

La intervención de los sistemas de reparación consiste en subsanar los ácidos nucleicos dañados oxidativamente por enzimas específicas (Plojsak *et al.*, 2013), eliminando las proteínas oxidadas por los sistemas proteolíticos y el resarcimiento de lípidos oxidados por fosfolípidos, peroxidasas o acil transferasas (Hitchon y El-Gabalawy, 2004). Se ha demostrado que la decadencia de los sistemas de reparación conduce más al envejecimiento que los cambios moderados en el potencial del antioxidante defensa contra la aparición de ROS (Gems y Doonan, 2009; Jang y Remmen, 2009).

La obesidad y el sobrepeso se definen como una acumulación anormal de grasa perjudicial para la salud, son factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2, hipertensión arterial y cáncer. Se han reportado varios mediadores de estrés oxidante e inflamación relacionados con la obesidad. El incremento en la actividad metabólica del tejido adiposo durante la obesidad contribuye al incremento de las especies reactivas del oxígeno (ROS), regulándose permanentemente por los mecanismos antioxidantes endógenos. Cuando la producción de ROS rebasa la capacidad del sistema de defensa antioxidante se produce el estrés oxidante, alterando la función mitocondrial, induciendo a las señales del estado de inflamación (Delgadillo y Cuchillo, 2015). El tejido adiposo obeso produce un incremento local significativo de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), resultado de la acumulación de macrófagos, contribuyendo a la producción de la citotoxinas inflamatorias como interleucina-6 (IL-6), a través de la activación de las vías de señalización del factor nuclear (NF)- κ B. Durante la obesidad, los adipocitos son capaces de incrementar la secreción de la proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1), que en conjunto con TNF- α e IL-6 agudizan la inflamación (Pisoschi y Pop, 2015).

Se ha confirmado que, bajo condiciones fisiológicas, el equilibrio entre los compuestos prooxidantes y antioxidantes favorece moderadamente a los prooxidantes, produciendo así un ligero estrés oxidativo superando la intervención de sistemas antioxidantes endógenos del organismo (Droge, 2002). Bajo estas circunstancias, esta cuestión del estrés oxidativo se agudiza con la edad, cuando los antioxidantes endógenos y los sistemas de reparación no pueden contrarrestarlo eficazmente. Por lo tanto, diversas intervenciones que limitan o inhiben estos factores agresivos están dirigidas a disminuir la incidencia de la enfermedad. Sin embargo, el uso de antioxidantes sintéticos, por ejemplo, en la prevención y el tratamiento del cáncer, sigue siendo objeto de controversia (Halliwell *et al.*, 1999; Godic *et al.*, 2014; Cheesman y Slater, 1993). Por lo que, los sistemas de prevención mediante la utilización de alimentos antioxidantes ricos en alfa-tocoferol y beta-caroteno, como los productos de pastoreo tienen un papel significativo en la prevención del estrés oxidativo.

La homeostasis redox de la célula está asegurada por su complejo sistema endógeno de defensa antioxidante, que incluye enzimas antioxidantes endógenas como superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa y compuestos no enzimáticos como el glutatión,

proteínas (ferritina, transferrina, ceruloplasmina e incluso albúmina) y depuradores de bajo peso molecular, como ácido úrico, coenzima Q y el ácido lipoico (Poljsak *et al.*, 2013).

Antioxidantes como la vitamina C y E, carotenoides y fenólicos, ácidos fenólicos como los ácidos benzoico e hidroxibenzoico, derivados del ácido cinámico e hidroxicinámico y flavonoides-flavonoles, flavanos, flavanones, flavanoles, flavonas y antocianidinas como agliconas de antocianinas (flavilo o esqueleto de iones 2-fenilcromenilo), se consideran actualmente los principales antioxidantes exógenos. Los estudios clínicos demostraron que una dieta rica en frutas, verduras, granos enteros, legumbres y ácidos grasos omega-3 podría funcionar como agentes preventivos con respecto a la aparición de la enfermedad. La presencia de ellos en abundancia en las plantas hacen que los alimentos provenientes de vacas en pastoreo sean una importante fuente de estos compuestos (Pizzoferrato *et al.*, 2007).

Proporcionar a las células del organismo con antioxidantes exógenos puede retardar la absorción de antioxidantes endógenos. Para que el potencial antioxidante celular total “permanezca inalterado”, por lo que los alimentos antioxidantes pueden mejorar la capacidad del organismo para contener el estrés oxidativo, que no puede ser modificado por la intervención de defensas antioxidantes endógenas (Pizzoferrato *et al.*, 2007).

En muchos casos, los resultados de lesiones oxidativas causadas por especies oxigenadas reactivas, se convierten en fuentes de estrés oxidativo: el deterioro de las membranas y la estructura proteica puede promover la propagación de ROS, lo que conduce a un deterioro oxidativo (Delgadillo y Cuchillo, 2015).

La intervención antioxidante consiste en la ruptura radical de la cadena mediante la donación de hidrógeno, la extinción del oxígeno simple, la descomposición del peróxido y la inhibición de la enzima oxidante o absorción de la radiación (Delgadillo y Cuchillo, 2015).

El sistema endógeno de defensa antioxidante (antioxidante enzimas, ácido úrico, bilirrubina, proteínas ligantes metálicas como ferritina, transferrina, lactoferrina, ceruloplasmina) se complementa con la intervención de antioxidantes exógenos presentes en la dieta o en suplementos nutricionales (ácido ascórbico, tocoferoles, carotenoides, fenólicos-flavonoides y no flavonoides) (Pisochi y Pop, 2015).

Sin embargo, se ha sugerido que los organismos pueden mantener constante su nivel de estrés oxidativo, independientemente de la ingesta de suplementos antioxidantes. Se ha afirmado que la suplementación antioxidante demuestra su efectividad si el estrés oxidativo inicial está por encima de la normalidad o por encima del nivel estabilizado del individuo (Pisochi y Pop, 2015).

Los antioxidantes pueden exhibir efectos benéficos como la sinergia de los antioxidantes fenólicos sintéticos o la regeneración del tocoferol desde su forma oxidada, el radical tocoferoxil, la coenzima Q o la vitamina C reducida (Pisochi y Pop, 2015).

La leche de pastoreo, particularmente si los animales reciben probióticos, son abundantes en terpenos. Los lípidos son un grupo diverso de biomoléculas, se pueden clasificar como: ácido grasos, triacilgliceroles, ceras, fosfolípidos, espingolípidos e isoprenoídes; estos últimos contienen cadenas repetidas de cinco carbonos conocidas como unida-

des isopreno. Su biosíntesis comienza con la formación del isopentil pirofosfato formando a partir del acetil CoA.

En las plantas se han reconocido más de 40,000 isoprenoides, formando parte de membranas, pigmentos fotosintéticos, transportadores de electrones, factores de crecimiento y hormonas (Mckee y Mckee, 2012). Dentro de este grupo se encuentran los terpenos y esteroides. En los aceites esenciales de las plantas se encuentran los terpenos, mientras que los esteroides se derivan de sistemas de anillos hidrocarbonados de colesterol, los isoprenoides de las plantas, son mejor conocidos como terpenos. La unión del isopentil pirofosfato y el dimetil pirofosfato da lugar a un monoterpeno, los triterpenos se forman a partir de dos equivalentes de farnesil pirofosfato; esta variedad de combinaciones y oxidaciones originan un amplia gama de terpenos, que se clasifican de acuerdo a las unidades de cinco carbonos como hemiterpenos (C_5), monoterpenos (C_{10}), sesquiterpenos (C_{15}), diterpeno (C_{20}), sesterpeno (C_{25}), triterpeno (C_{30}) y tetraterpeno (C_{40}). Los triterpenos, han sido evaluados como: antiinflamatorios, antibióticos, antimetastásicos, antivirales, antifúngicos y antitumorales (Guzmán-Juárez, 2011).

Pastoreo y antioxidantes

En trabajos recientes de investigación, han demostrado que los sistemas de producción ganaderos que se manejan en pastoreo, pueden impactar en forma positiva en la salud de la población, mediante la producción de productos lácteos ricos en omega 3, con un balance adecuado de omega 6 menor de 4:1 (Galina *et al.*, 2011; Claps *et al.*, 2014; Galina, 2015; 2016) y un grado de protección antioxidante (Pizzoferrato *et al.*, 2007). Ya que los alimentos de origen animal provenientes de estos sistemas pueden ser considerados como alimentos funcionales y/o como fuente de compuestos nutraceuticos (Galina *et al.*, 2007; Galina, 2015).

El papel de los productos lácteos de pastoreo sobre el estrés oxidante de las células y tejidos es de primordial importancia debido a los efectos asociados a este fenómeno, que ha sido relacionado con la patogénesis de muchos problemas de salud crónicos, como condiciones de neurodegeneración (Parkinson, Alzheimer, enfermedad de Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica), enfisema, enfermedades cardiovasculares, inflamatorias, cáncer y diabetes (Psiochi y Pop, 2015; Pizzoferrato *et al.*, 2007).

Varios estudios han demostrado la relación entre la dieta animal y la calidad del queso. Se sabe que el forraje fresco afecta significativamente el contenido de vitaminas solubles antioxidantes del queso. Los niveles más altos de α -tocoferol y β -caroteno se encuentran en el queso en respuesta a la ingesta de pasto fresco (La Terra *et al.*, 2010; Marino *et al.*, 2012). En este contexto, Pizzoferrato *et al.* (2007) introdujeron el nuevo parámetro Grado Antioxidante Protección (DAP), con el fin de discriminar los quesos de pastoreo de los de estabulación. Además, los quesos de animales alimentados con pastos muestran un perfil de aroma más rico que los de los de establos (Rapisarda *et al.*, 2013).

En resultados recientes de Carpino *et al.* (2017), la cantidad de α -tocoferol y β -caroteno fue mayor en los quesos libre pastoreo (LP) en comparación con pastoreo con certificado Nobile (PN) y los otros quesos de estabulación (E) (720 mg LP, 513

mg PN, 380 mg E; en 110 mg/kg de materia seca, respectivamente). Los niveles más altos de α -tocoferol y β -caroteno en los quesos), el pastoreo al aire libre comparados con los de estabulación coincidieron con Butler *et al.* (2008) y Marino *et al.* (2012), que hicieron hincapié en la importancia del forraje fresco en el contenido de vitaminas antioxidantes en la leche. Por otra parte, estos resultados se confirmaron con los datos DAP, en promedio 9.5 en el LP y 5.1 en quesos E. De acuerdo con Pizzoferrato *et al.* (2007), cuando los valores de DAP son 7.0 en el queso, la alimentación del pasto es predominante en la dieta animal. Sin embargo, a pesar de las muestras de queso Nobile procedentes de animales alimentados con heno y concentrado sin pastos frescos, los valores de DAP fueron en promedio superiores a los de otras muestras de estabulación (6.5 frente a 4.3, respectivamente), sugiriendo un heno de alta calidad y un buen manejo agrícola (Marino *et al.*, 2012).

La industria alimentaria ha hecho un enorme esfuerzo por publicitar que es el proceso de industrialización, el que da calidad a los alimentos como se observa con los procesos “light”, o agregando omega 3, sin embargo ha sido demostrado que es el sistema de producción el factor determinante en la calidad del producto, y que es el sistema el que contribuye a mejorar la calidad del medio ambiente (Galina *et al.*, 2007). Está probado que hay una correlación negativa entre cantidad de leche y calidad de la leche, como lo discute Rubino (2014) que escribe “si el hombre es lo que come, la leche es producto de lo que come el rumiante”, por eso los productos de pastoreo son cualitativamente mejores que los productos de estabulación.

Antioxidantes del pastoreo

El alfa-tocoferol Vitamina E, actúa contra la peroxidación lipídica de las membranas celulares y puede detener la cadena radical formando una derivada de baja reactividad incapaz de atacar los sustratos lipídicos (Deschamps *et al.*, 2001). Por lo tanto, la vitamina E cumple su papel en la preservación de la membrana contra el daño de los radicales libres, promovido por las lipoproteínas de baja densidad. Esto puede alterar positivamente los biomarcadores de estrés oxidativo, mejorar la eritropoyesis por disminuir la dosis necesaria de eritropoyetina (Himmelfarb y Hakim, 2003). Se ha evaluado que mediante la ingesta de suplementos de vitamina E en dosis altas, una inhibición de los procesos proaterogénicos mediante la liberación de aniones de radicales superóxido e IL-1B por monocitos activados, oxidación de lípidos, agregación de plaquetas, proliferación de células de músculo liso *in vivo* y adhesión de monocitos al endotelio. La vitamina E contribuye a estabilizar en arterioesclerosis (Davaraj y Jialal, 1998; Diaz *et al.*, 1997).

El beta-caroteno es un inhibidor físico del oxígeno simple muy eficaz, siendo este último responsable de disminuir los daños de la luz UV en la piel, cataratas y degeneración macular. Su adición a estructuras de dieno da como resultado endo peróxidos (Sies y Stahl, 2004; Zigma, 2000). El papel del beta-caroteno en la fotoprotección sistémica, se origina por sus propiedades antioxidantes, se contraponen a los efectos pro-oxidantes reportados (Halliwell *et al.*, 1992; Gutteridge, 1993).

Conclusión

Las enfermedades crónico-degenerativas tienen múltiples presentaciones y los radicales libres son factores de gran importancia. La producción de antioxidantes en las dietas actuales ha sido desbordada, por lo que sería de gran importancia consumir alimentos que tengan un grado de protección antioxidante, como podrían ser los productos de pastoreo por su alto contenido de alfa-tocoferoles.

Literatura citada

- Abdel-Salam, O.M.E.; Youness, E.R. and Hafez, H.F. (2011). The antioxidant status of the plasma in patients with breast cancer undergoing chemotherapy. *OJMIP*. 1(3): 29-35.
- Bandeira, S. de M.; Guedes. G. da S.; da Fonseca, L.S.; Pires, A.S.; Gelain, D.P.; Moreira, J.C.F.; Rabelo, L.A.; Vasconcelos, S.M.L. and Goulart, M.O.F. (2012). Characterization of blood oxidative stress in type 2 diabetes mellitus patients: increase in lipid peroxidation and SOD activity. *Oxid. Med. Cell Longev*. 2012: Article ID 819310. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/819310>.
- Brownlee M. (2005). The pathobiology of diabetic complications an unifying mechanism. *Diabetes* 54(6): 1615- 1625.
- Butler, G.; Nielsen, J.H.; Slots, T.; Seal, C.; Eyre, M.D.; Sanderson, R. and Leifert, C. (2008). Fatty acid and fat-soluble antioxidant concentrations in milk from high- and low-input conventional and organic systems: seasonal variation. *J. Sci. Food Agric*. 88(8):1431-1441
- Butterfield, D.A.; Hall, R.; Cole, M.; Harris, M.; Aksenov, M.; Aksenova, M.; Gabbita, J.B.; Wu, J.M. and Carney, J.M. (1996). Reactive oxygen species as causal agents in the neurotoxicity of Alzheimer's associated with amyloid beta peptide. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 786:120-134
- Carpino, S.; Marino, V.M.; Rapisarda, T. and Rubino, R. (2017). *Preliminary study for a new approach to decide the qualitative level of the cheese controlling the animal diet*. In 12th International Meeting on Mountain Cheese. Padova, Italy. Pp. 164.
- Cheeseman H. and Slater T.F. (1993). An introduction to free radical biochemistry. *Br. Med. Bull*. 49(3):481-493.
- Claps, S.; Galina, M.A.; Rubino, R.; Pizzillo, M.; Morone, G.; Di Napoli, M.A.; Caputo, A.R. and Pineda, L.J. (2014). Effect of grazing into the omega 3 and aromatic profile of bovine cheese. *Journal of Nutritional Ecology and Food Research* 2(3):245-250.
- Delgadillo, P.C. y Cuchillo, M. (2015). Compuestos bioactivos en productos lácteos con capacidad antiinflamatoria y antioxidante en En "Il modelo latte Nobile. Un'altra via e possibile. R. Rubino ed. Casesus, Italia: 109-125. ISBN 978-88-901965-7-7
- Descamps-Latscha, B.; Drüeke. T. and Witko-Sarsat, V. (2001). Dialysis-induced oxidative stress: biological aspects, clinical consequences, and therapy. *Semin. Dial*. 14(3): 193-199.
- Devaraj, S. and Jialal, I. (1998). The effects of alpha-tocopherol on critical cells in atherogenesis. *Curr. Opin. Lipidol*. 9(1):11-15.
- Doorn, A. and Petersen, D.R. (2003). Covalent addition of nucleophilic amino acids by 4-hydroxynonenal and 4-oxononenal. *Chem. Biol. Interact*. 143-144: 93-100.
- Diaz M.N.; Frei, B.; Vita, J.A. and Keane, J.F. Jr. (1997). Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N. Engl. J. Med*. 337(6): 408-416.
- Dröge, W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol. Rev*. 82 (1): 47- 95.
- Evans, J.L.; Maddux, B.A. and Goldfine, I.D. (2005). The molecular basis for oxidative stress-induced insulin resistance. *Antioxid. Redox. Signal*. 7(7-8): 1040-1052.
- Feng, Y. and Wang, X. (2012). Antioxidant therapies for Alzheimer's disease. *Oxid. Med. Cell Longev*. 2012: Article ID 472932. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/472932>.
- Galina, M. A.; Elías, A.; Vázquez, P.; Pineda, J.; López, B. and Velázquez, M.A. (2016). Effect of the use of fermentation promoters with or without probiotics on the profile of fatty acids, amino acids and cholesterol of milk from grazing cows. *Cuban J of Agric. Sci*. 50(1): 105-120.

- Galina, M.A.; Ortíz-Rubio, M.A.; Guerrero, C.M.; Vázquez, P. and Pineda, L.J. (2015). Effect of feeding management on the nutritional composition of artisan soft cheese made with ewe's milk. *Journal of Nutritional Ecology and Food Research* 3(1): 25-31.
- Gandhi, S. and Abramov, A.Y. (2012). Mechanism of oxidative stress in neurodegeneration. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2012: Article ID 428010. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/428010>
- Gems, D. and Doonan R. (2009). Antioxidant defense and aging in *C. elegans*: is the oxidative damage theory of aging wrong? *Cell. Cycle* 8: 1681- 1687.
- Gould, M. (1997). Cancer chemoprevention and therapy by monoterpenes. *Environmental Health Perspectives.* 105(Suppl 4): 977-979
- Godic A., Poljsak, B., Adamic M., Dahmane R. (2014). The role of antioxidants in skin cancer prevention and treatment, *Oxid. Med. Cell. Longev.* Article ID 860479, 6 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/860479>
- Gutteridge, J.M. (1993). Free radicals in disease processes: a compilation of cause and consequence. *Free Radic. Res. Com.* 19(3): 141-158.
- Guzmán-Juárez, C. (2011). *Fraccionamiento biodirigido del extracto etanólico de Rosmarinus officinalis en modelos de nocicepción en roedores*. Tesis para obtener el título de Químico Farmacéutico Biólogo Facultad de Química. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.
- Halliwell, B.; Gutteridge J.M.C. and Cross C.E. (1992). Free radicals, antioxidants and human disease: where are we now? *J. Lab. Clin. Med.* 119(6): 598- 620.
- Headlamand H.A. and Davies, M.J. (2004). Markers of protein oxidation: different oxidants give rise to variable yields of bound and released carbonyl products. *Free Radic. Biol. Med.* 36(9): 1175- 1184.
- Hensley, K.; Hall, N.; Subramaniam, R.; Cole, P.; Harris, M.; Aksenov, M.; Aksenova, M.; Gabbita, S.P.; Wu, J.F.; Carney, J.M.; Carney, M.; Lovell, M.; Markesberry, W.R. and Butterfield. D.A. (1995). Brain regional correspondence between Alzheimer's disease histopathology and biomarkers of protein oxidation. *J. Neurochem.* 65(5): 2146- 2156.
- Himmelfarb, J. and Hakim R.M. (2003). Oxidative stress in uremia. *Curr. Opin. Nephrol. Hyp* 12(6): 593- 598.
- Hitchon, C.A. and El-Gabalawy, H.S. (2004). Oxidation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 6: 265-275.
- Jang, Y.C. and Remmen, H.V. (2009). The mitochondrial theory of aging: insight from transgenic and knockout mouse models. *Exp. Gerontol.* 44(4):256-260
- King, M.R.; Ismail, A.S.; Davis, L.S. and Karp, D.R. (2006). Oxidative stress promotes polarization of human T cell differentiation toward a T helper 2 phenotype. *J. Immunol.* 17(5): 2765-2772.
- Korarcvic, D.; Korarcvic, G.; Djordjevic, V.; Andrejevic, S. and Cosic, V. (2001). Method for the measurement of antioxidant activity in human fluids. *J. Clin. Pathol.* 17(5): 356- 361.
- La Terra, S.; Marino, V.M.; Manenti, M.; Licitra, G. and Carpino, S. (2010). Increasing pasture intakes enhances polyunsaturated fatty acids and lipophilic antioxidants in plasma and milk of dairy cows fed total mix ration. *Dairy Sci Technol* 90(6):687-698.
- Lloyd, C. and Hessel, E.M. (2010). Functions of T cells in asthma: more than just Th2 cells. *Nat. Rev. Immunology* 10 (12): 838-848.
- Liu, T.; Stern, A.; Roberts L.J. and Morrow, J.D. (1999). The isoprostanes novel prostaglandin-like product of the free radicals-catalyzed peroxidation of arachidonic acid. *Biomed. Sci.* 6(4): 226-235
- López-Alarcona. E. and De Nicola A. (2103). Evaluating the antioxidant capacity of natural products: a review on chemical and cellular-based assays. *Anal. Chim. Acta* 763:1-10.
- Lovell, M.A.; Ehmann, W.D.; Butler, S.M. and Markesberry, W.R. (1995). Elevated thio barbituric acid-reactive substances and antioxidant enzyme activity in the brain in Alzheimer's disease. *Neurology* 45(8): 1594-1601.
- Markesbery, W.R. 1997. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Free Rad. Biol. Med.* 23: 134-147.
- Marino, V.M.; Schadt, I.; La Terra, S.; Mannenti, M.; Caccamo, M.; Lietra, G. and Carpino, S. (2012). Influence of season and pasture feeding on the content of α -tocopherol and β -carotene in milk from Holstein Brown Swiss and Modician cows in Sicily. *Dairy Sci. and Technol.* 92: 501-513

- Maulik, N., Mcfadden, D., Otan, N Thirunavukkarasu M., Parinandi N.L. (2013). Antioxidants in longevity and medicine. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2013: Article ID 820679. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/820679>
- Mckee, T. and Mckee, R. (2012). *Biochemistry the molecular basis of life.* Ed Oxford University Press, New York. USA. 565
- Meagher. E. and Rader D.J. (2001). Antioxidant therapy and atherosclerosis: animal and human studies. *Trends Cardiovasc Med.* 11(3-4): 162-165.
- Milne, G.I.; Musiek, E.S. and Morrow, D. (2005). F2-isoprostanes as markers of oxidative stress *in vivo*. An overview. *Biomarkers* 10 (Suppl 1): 10-23
- Morrow, J.D. (1999). The isoprostanes novel prostaglandin-like products of the free radical catalyzed peroxidation of arachidonic acid. *J. Biomed. Sci.* 6(4): 226- 235.
- Muraoka, S. and Miura, T. (2003). Inhibition by uric-acid of free radicals that damage biological molecules. *Pharmacol Toxicol.* 93(6): 284-289.
- Murr, C.; Schroecksnadel, L.C.; Winkler, C.; Leduchowski, M. and Fuchs, D. (2005). Antioxidants may increase the probability of developing allergic diseases and asthma. *Med. Hypotheses* 64(5): 973-977.
- Pearson, T.; Popescu, B.O. and Cedazo-Imiguez, A. (2014). Oxidative stress in Alzheimer´s disease: why did antioxidative therapy fail. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2014: Article ID 427318. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/427318>.
- Pfeuffer, M. and Schrezenmeir, J. (2000). Bioactive substances in milk with properties decreasing risk of cardiovascular diseases. *British Journal of Nutrition* 84(Suppl 1): 155-159.
- Pilla, C. and Pilla, K.S. (2002). Antioxidants in health. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 46(5): 1-5.
- Pisoschi, A. and Pop, A. (2015). The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A Review. *European Journal of Medical Chemistry* 97: 55-74
- Pizzoferrato, L.; Manzi, P; Marconi, S.; Fedele, V; Claps, S. and Rubino, R. (2007). Degree of Antioxidant Protection: A Parameter to Trace the Origin and Quality of Goat's Milk and Cheese. *J. Dairy Sci.* 90(10):4569-4574
- Poljsak B.; Suput, B. and Milisav D. (2013). Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use the synthetic antioxidants. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2013: Article ID 956792. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/956792>.
- Poljsak. B.; Jamnik, P; Raspor, P. and Pesti, M. (2011). *Oxidation-antioxidation- reduction processes in the cell: impacts of environmental pollution.* in: N. Jerome (Edt.). *Encyclopedia of Environmental Health.* Elsevier. (2011). pp. 300- 306
- Rahman, T.; Hose, N.L.; Towhidul-Islam, M.M. and Shekhar, H.U. (2012). Oxidative stress and human health. *Adv. Biosci. Biotechnol.* 3: 997-1019.
- Riley, P.A. (1994). Free radicals in biology: oxidative stress and the effects of ionizing radiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 65(1): 27-33.
- Rimm, E.B. and Stampfer, M.J. (2000). Antioxidants for vascular disease. *Med. Clin. North Am.* 84 (1): 239-249.
- Rapisarda T.; Pasta, C.; Belvedere, G.; Schadt, I; La Terra, F; Licitra, G. and Carpino, S. (2013). Variability of volatile profiles in milk from the PDO Ragusano cheese production zone. *J Dairy Sci. and Technol* 93(2): 117-134
- Rubino, R. (2014). *Il modello latte nobile. Un'altra via é possibile.* Casueus Edit. Anfosc. Italia. 191 p.
- Ruiz-Larrea, J.; Leal, M.; Liza, M.; Lacort, M. and de Groot, H. (1994). Antioxidant effects of estradiol and 2-hydroxyestradiol on iron-induced lipid peroxidation of rat liver microsomes. *Steroids* 59 (6): 383-388.
- Salam, M.T.; Zhang, Y. and Begum, K. (2012). Epigenetics and childhood asthma: current evidence and future research directions. *Epigenomics* 4(4): 415-429.
- Selley, M.L.; Clase, D.R. and Stern, S.E. (2002). The effect or increased concentrations of homocysteine on the concentration of (E)-4-hydroxy-2-nonenal in the plasma and cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 23: 383-388.
- Sequeira S.; Rao, A.V. and Rao. A. (2012). Increased oxidative stress and altered antioxidants status in patients with chronic allergic rhinitis. *Adv. Biosci. Biotechnol.* 3(7A): 951- 956.

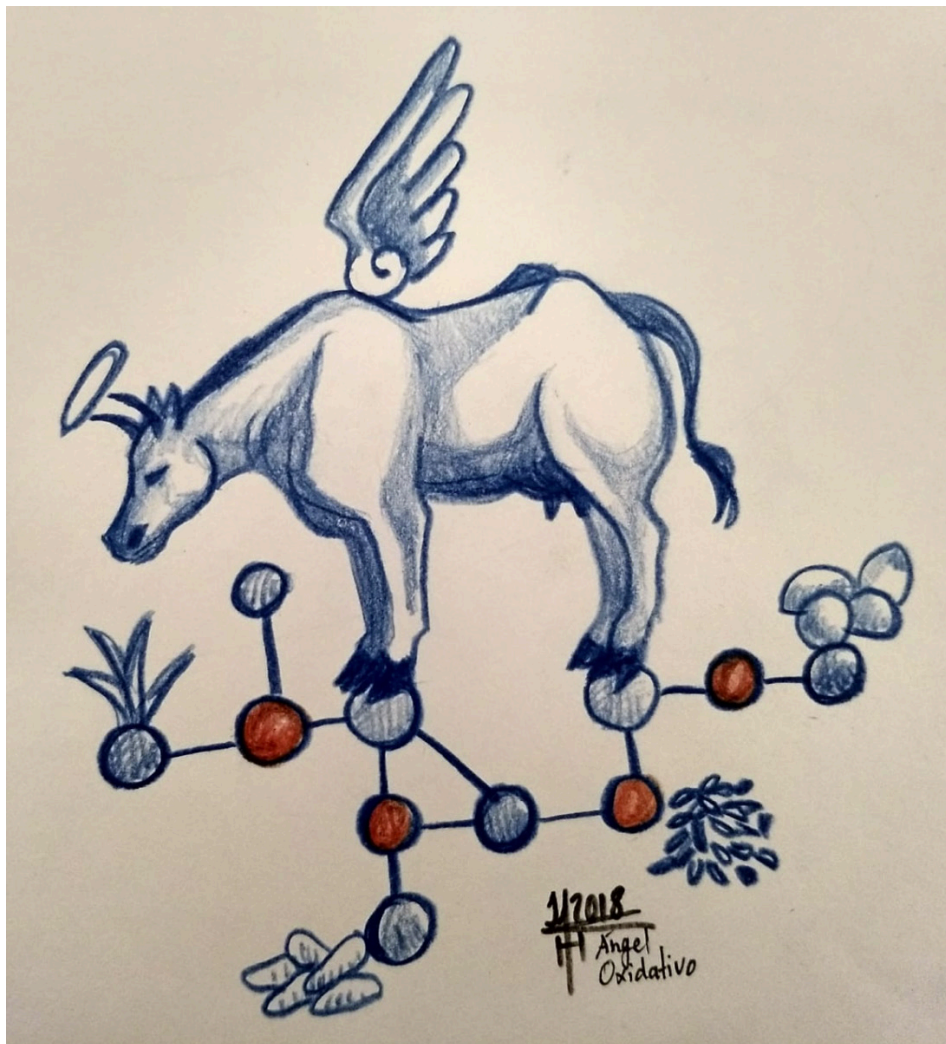
- Sies, H. (1985a). Oxidative Stress: From basic research to clinical applications. *Am. J. Med.* 91(3): 31-38
- Sies, H. (1985b). Oxidative stress. Introductory remarks. Academic. Press. London.
- Sies, H. and Stahl, W. (2004). Carotenoids and UV protection. *Photochem. Photobiol. Sci.* 3(8): 749-752.
- Sung, Ch.; Hsu, Y.; Chen, Ch.; Un, Y.F. and Wu Ch.Ch. (2013). Oxidative stress and nucleid acid oxidation in patients with chronic kidney disease. *Oxid. Med. Cell.* 2013: Article ID 301982. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/301982>.
- Terasawa, Y.; Ladha, Z.; Leonard, J.D.; Morrow, D.; Newland, D.; Sanan, L.; Packer, M.G.; Traber, R.V. and Farese, Jr. (2000). Increased atherosclerosis in hyperlipidemic mice deficient in alpha tocopherol transfer protein and vitamin E. *Proc. Natl. Aca. Sci. USA* 97(25): 13830-13834.
- Thamilselvan, S.; Hackett, R.L. and Khan, S.R. (1997). Lipid peraxoxidation in ethylene glycol imluced hyperoxaluria and calcium oxalate nephrothiasis. *J. Urol.* 157(3): 1059-1063.
- Torgerson, D.G.; Ampleford, E.J.; Chiu, G.Y.; Gauclerman, WJ.; Gignom, C.R. Graves, P.E.; Nicolae, D.L. (2011). Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse from North American population. *Nat. Gener.* 43(9): 887- 892.
- Witztum, J.L. and Berliner, A. (1998) Oxidized phospholipids and isoprtanes in atherosclerosis. *Curr. Optn. Lipidol.* 9(5): 441- 448
- Witztum, J.L. and Steinberg, D. (1991). Role of oxidized low density lipoprotein in arterogenesis. *J. Clin. Invest.* 88(6): 1785-1792.
- Yousri, R.; Noarnan, E.; Shawi, O.; Fahm N. and Ghaz, M. (2011). Evaluation of antioxidant status and radioprotective activity of a novel anti-cancer drug in mice. *J. Cancer Therap.* 2(5): 616- 628.
- Zigma, S. (2000). Lens UVA photobiology. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 16(2): 161-165.

Recibido: 5 de diciembre de 2017

Envío a arbitraje: 13 de diciembre 2017

Dictamen: 29 de enero de 2019

Aceptado: 24 de abril de 2018



Título: *Ángel oxidativo*
Autora: Marisol Herrera Sosa
Técnica: Lápices de colores
Medidas: 12.5 cm x 14.5 cm