

INCREMENTO DE LA GLUCOSA-6-FOSFATO-DESHIDROGENASA  
ERITROCITARIA EN JOVENES CON SINDROME DE DOWN TRAS  
UN PROGRAMA DE ACTIVIDAD FISICA DE 12 SEMANAS

FRANCISCO J. ORDOÑEZ<sup>1</sup>, MANUEL ROSETY-RODRIGUEZ<sup>2</sup>, MANUEL ROSETY<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Anatomía y Embriología Humanas; <sup>2</sup>Departamento de Medicina,  
Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz, España

**Resumen** Recientemente se ha publicado que las células trisómicas presentan una mayor sensibilidad al daño oxidativo, que podría justificar la frecuente asociación de síndrome de Down a aterosclerosis, envejecimiento precoz, etc. Para conocer el posible papel de la actividad física moderada en la mejora de la capacidad antioxidante se estudió el comportamiento de la enzima glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PDH) eritrocitaria en 31 adolescentes varones (16.3 ± 1.1 años) tras desarrollar un programa de 12 semanas con tres sesiones (45-60 minutos) y una intensidad del 60-75% frecuencia cardíaca máxima teórica. Nuestros resultados indican una mayor actividad de G6PDH en individuos con síndrome de Down cuando se compara con controles sin trisomía ajustados a su sexo, edad e índice de masa corporal. Asimismo observamos un incremento significativo de su actividad tras completar nuestro programa de 12 semanas. Podemos concluir que la actividad física moderada mejora la capacidad antioxidante en jóvenes con síndrome de Down.

**Palabra clave:** síndrome de Down, actividad física, glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, estrés oxidativo

**Abstract** *A 12-week physical activity program increases glucose-6-phosphate-dehydrogenase activity in Down syndrome adolescents.* In recent years it has been claimed that trisomic cells are more sensitive to oxidative stress since there is an imbalance in the hydrogen peroxide metabolism. We designed the present study to assess the activity level of antioxidant enzyme glucose-6-phosphate-dehydrogenase (G6PDH) of erythrocytes in 31 male adolescents with Down syndrome (mean age 16.3 ± 1.1) after performing a 12 week aerobic training program. First of all, a significant increase of 14.9% in the catalytic activity of G6PDH was observed in male adolescents with Down syndrome when compared with age, sex and body mass-matched controls without trisomy. After 12-wk program its activity increased significantly compared to baseline value in Down syndrome individuals. Our data are consistent with previous evidence of the existence of higher oxidative stress in adolescents with Down syndrome when compared to the general population. We may also conclude that G6PDH activity was significantly increased after a 12 week exercise program.

**Key words:** Down syndrome, exercise, glucose-6-phosphate-dehydrogenase, oxidative stress

En los últimos años se ha publicado que las personas con síndrome de Down presentan un daño oxidativo mayor que en la población general. Las células trisómicas poseen una sobreexpresión de la enzima superóxido desmutasa (SOD) por encontrarse su gen SOD-1 en el cromosoma 21 q22.1, lo que altera el metabolismo de las especies reactivas de oxígeno, concretamente en forma de aumento de peróxido de hidrógeno, lo que au-

mentará el daño oxidativo al favorecer la posterior formación de radicales hidroxilos, considerados el oxidante natural más potente<sup>1</sup>. La consecuencia de esta sobreexpresión y el consiguiente desequilibrio de la ratio SOD/CAT+GPx (CAT, catalasa; GPx, glutatión peroxidasa) es una mayor sensibilidad de las células trisómicas frente al daño oxidativo.

Sea como fuere, diversos trabajos han puesto de manifiesto que el estrés oxidativo desempeña un importante papel en la etiopatogenia de procesos de gran relevancia clínica en estos pacientes, como la aterosclerosis, cataratas, déficit inmunológicos, envejecimiento precoz y demencia<sup>2</sup>. Y no sólo existen evidencias *in vivo*, como las que acabamos de exponer, sino que también encontramos estudios *in vitro* en los que la degenera-

ción de neuronas con trisomía 21 se revierte con la administración de antioxidantes no enzimáticos (vitaminas C y E) o enzimáticos (catalasa)<sup>3</sup>.

Sin embargo, no existen referencias en la literatura que hayan aplicado programas de actividad física para aumentar la actividad de las defensas antioxidantes en individuos con síndrome de Down. Máxime cuando los resultados de estudios experimentales parecen sugerir que actividades aeróbicas de baja-moderada intensidad consiguen aumentar tales niveles de actividad de antioxidantes enzimáticos<sup>4</sup>. Y entre estos últimos, el posible papel de la glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa (G6PDH) que cada vez recibe mayor atención, tanto *per se* como por su importancia como coadyuvante de la glutatión peroxidasa (GPx) en la respuesta antioxidante<sup>5</sup>. En esta línea de trabajo la importancia de las células hemáticas va en aumento por su alto contenido en enzimas antioxidantes así como por su capacidad de reflejar los cambios que ocurren en tejidos menos accesibles. Y entre éstos se destacan los eritrocitos por sus altas concentraciones de oxígeno y hemoglobina, potentes promotores de procesos oxidativos<sup>6</sup>.

Por todas las razones anteriormente expuestas diseñamos el presente estudio, con el objetivo fundamental de conocer la influencia de un programa de 12 semanas en la actividad de la enzima glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa eritrocitaria.

En nuestro estudio participaron 31 jóvenes varones de  $16.3 \pm 1.1$  años,  $155.2 \pm 5.7$  cm de estatura,  $70.8 \pm 4.5$  kg de peso con síndrome de Down, definido citogenéticamente como trisomía 21. Todos ellos vivían en su casa y ninguno había participado en los 6 últimos meses en programas de actividad física reglados. El grupo control estaba constituido por 17 individuos sanos ajustados a su edad, sexo e índice de masa corporal.

Nuestro programa tuvo una duración de 12 semanas realizando 3 sesiones de 45-60 minutos cada semana. Cada una de éstas consta de tres partes: calentamiento (10-15 minutos), parte principal (30-35 minutos) y vuelta a la calma (5-10 minutos). Y a tenor de la baja condición física inicial de los participantes por su marcado hábito sedentario, en las primeras semanas de aplicación se indicó reducir sensiblemente el tiempo dedicado a la parte principal y la intensidad (que osciló entre el 60-75% de la frecuencia cardíaca máxima teórica), incrementándolo a medida que avanzó el programa.

Al inicio y al final de nuestra experiencia se extrajo una muestra de sangre venosa antecubital por la mañana tras un ayuno de 10-12 horas, cumpliendo en todo momento con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki. Tras recogerse en un tubo (con EDTA) se centrifugó durante 10 minutos (500 g) separando el plasma de las células sanguíneas mediante una micropipeta. Los eritrocitos aislados se lavaron 3 veces en una solución de 9 g/l de NaCl y se lisaron poniendo las célu-

las en hielo seco y en 5 volúmenes de agua destilada helada. Las membranas celulares se eliminaron por centrifugación, mientras el sobrenadante fue congelado a  $-20^{\circ}$  C hasta que se procediera al análisis enzimático.

La actividad de la G6PDH (E.C. 1.1.1.49) se determinó mediante el método propuesto por Glock y Malean<sup>7</sup> en el sobrenadante del hemolisado. En este sentido, la actividad de esta enzima se relacionó con el contenido de hemoglobina expresándose como mU/ g hemoglobina.

Los resultados se expresaron como media  $\pm$  SD. Para la comparación de medias se empleó el test t de Student para datos apareados y no apareados según correspondiera, utilizando en cualquier caso el *software* SPSS versión 11.0.

La escasez de trabajos en la literatura que estudien el comportamiento del metabolismo redox frente a programas de actividad física, no sólo entre personas con síndrome de Down sino también en población general, limita notablemente la capacidad de discusión de este trabajo.

Antes de iniciar el programa de entrenamiento observamos que los niveles de actividad de la G6PDH eran significativamente mayores entre los adolescentes con trisomía 21 que entre los jóvenes controles ajustados a su sexo, edad e índice de masa corporal ( $12.3 \pm 1.2$  vs.  $10.7 \pm 1.0$  mU/g Hb,  $p = 0.038$ ). Este hallazgo podría justificar su recomendación como posible biomarcador de daño oxidativo cual ocurre con otras enzimas como superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y catalasa<sup>8, 9</sup>.

Tras cumplir el programa de actividad física previsto de 12 semanas, asistimos a un aumento significativo de los niveles de la actividad de la G6PDH de los jóvenes con trisomía 21 ( $12.3 \pm 1.2$  vs.  $14.2 \pm 1.0$  mU/g Hb,  $p = 0.024$ ). Resultados similares respecto a otras enzimas antioxidantes fueron publicados recientemente tras 16 semanas de ejercicios<sup>10</sup>, si bien nuestro programa tiene la ventaja añadida de que tan solo requirió 12 semanas.

Con todo, cabría observar que no vale cualquier tipo de ejercicio, ya que la práctica de una actividad física máxima o extenuante se ha relacionado con un mayor daño oxidativo tanto en animales de laboratorio<sup>4</sup> como en humanos<sup>11</sup>.

A la vista de nuestros resultados, podemos concluir con que nuestro programa de entrenamiento de 12 semanas incrementó de manera significativa la actividad de la G6PDH. Futuros estudios son necesarios para confirmar e interpretar este hallazgo.

## Bibliografía

1. Gulesserian T, Seidl R, Hardmeier R, Cairns N, Lubec G. Superoxide dismutase SOD1, encoded on chromosome 21, but not SOD2 is overexpressed in brains of patients with Down syndrome. *J Invest Med* 2001; 49: 41-6.

2. Pastore E, Marino B, Calzolari A, Digilio MC, Giannotti A, Turchetta A. Clinical and cardiorespiratory assessment in children with Down syndrome without congenital heart disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 154: 408-10.
3. Busciglio J, Yankner BA. Apoptosis and increased generation of reactive oxygen species in Down's syndrome neurons in vitro. *Nature* 1995; 378: 776.
4. Ravi Kiran T, Subramanyam MV, Asha Devi S. Swim exercise training and adaptations in the antioxidant system of myocardium of old rats: relationship to swim intensity and duration. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2004; 137: 187-96.
5. Pereira B, Costa Rosa LF, Safi DA, Medeiros MH, Curi R, Bechara EJ. Superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase activities in muscle and lymphoid organs of sedentary and exercise-trained rats. *Physiol Behav* 1994; 56: 1095-99.
6. Tan W, Yeung ES. Simultaneous determination of enzyme activity and enzyme quantity in single human erythrocytes. *Anal Biochem* 1995; 22: 74-9.
7. Glock GE, McLean P. Further studies on the properties and assay of glucose-6-phosphate dehydrogenase and 6-phosphogluconate dehydrogenase of rat liver. *Biochem J* 1953; 55: 400-08.
8. Muchova J, Sustrova M, Garaiova I, Liptakova A, Blazicek P, Kvasnicka P, et al. Influence of age on activities of antioxidant enzymes and lipid peroxidation products in erythrocytes and neutrophils of Down syndrome patients. *Free Radic Biol Med* 2001; 31: 499-508.
9. Pastor MC, Sierra C, Dolade M, Navarro E, Brandi N, Cabre E, et al. Antioxidant enzymes and fatty acid status in erythrocytes of Down's syndrome patients. *Clin Chem* 1998; 44: 924-9.
10. Elosua R, Molina L, Fito M, Arquer A, Sanchez-Quesada JL, Covas MI, et al. Response of oxidative stress biomarkers to a 16-week aerobic physical activity program, and to acute physical activity, in healthy young men and women. *Atherosclerosis* 2003; 167: 327-34.
11. Aguilo A, Tauler P, Fuentespina E, Tur JA, Cordova A, Pons A. Antioxidant response to oxidative stress induced by exhaustive exercise. *Physiol Behav* 2005; 84: 1.

-----

*Modern medicine would be unthinkable without its journals, however. For some two centuries, they have participated in the exponential growth of just about everything associated with medicine and health care. And, despite their high infant mortality rate, journals enjoy such a healthy birth rate that the number of current titles continues to grow. As the founder of the Index Medicus, John Shaw Billings (1838-1913), wrote late last century, "it is as useless to advise a man who was determined to do so not to start a medical journal as it is to advise him not to commit suicide".*

La medicina moderna sería, sin embargo, impensable sin sus revistas. Por unas dos centurias han participado en el crecimiento exponencial de todo lo asociado con la medicina y el cuidado de la salud. Y, a pesar del alto índice de mortalidad infantil, las revistas gozan de tan sano índice de natalidad que el número de títulos continúa creciendo. Como escribió el fundador del *Index medicus*, John Shaw Billings (1838-1913), a fines de la pasada centuria, "si un hombre está resuelto a hacerlo, es tan inútil aconsejarle que no inicie una revista médica como que no se suicide".

W.F. Bynum

*The Lancet: the first to last.* En: *The Lancet 175. Supplement to The Lancet* 1998; 352: S II3.  
(Dedicado a celebrar los 175 años de la revista).

(W.F. Bynum es profesor en *University College, London* y *Wellcome Institute for the History of Medicine. Medicina (Buenos Aires)* sueña con durar tanto como *The Lancet*).