



# REVISTA MÉDICA INTERNACIONAL SOBRE EL SÍNDROME DE DOWN

www.elsevier.es/sd



## REVISIÓN

# Estrés oxidativo, ejercicio y síndrome de Down

C. Campos y A. Casado\*

*Departamento de Medicina Celular y Molecular, Centro de Investigaciones Biológicas del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) (Madrid), España*

Recibido el 31 de julio de 2014; aceptado el 25 de septiembre de 2014

### PALABRAS CLAVE:

Antioxidantes;  
Síndrome de Down;  
Ejercicio;  
Estrés oxidativo

### KEY WORDS:

Antioxidants;  
Down syndrome;  
Exercise;  
Oxidative stress

### Resumen

Un desequilibrio entre la producción de radicales libres y defensas antioxidantes puede conducir a un estado de estrés oxidativo que podría causar un cambio en el equilibrio redox intracelular generando un entorno más oxidante, con la posibilidad de causar enfermedad. El síndrome de Down (SD) es el primer síndrome cromosómico clínicamente definido y está causado por la presencia de tres copias del cromosoma 21. Es uno de los defectos congénitos humanos más importantes, con una incidencia de 1 de cada 700-1000 nacimientos. Se sabe que la actividad física, si se practica regularmente, es un factor importante para la salud; sin embargo, practicada de forma exhaustiva e intensa incrementa la formación de radicales libres y de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ERON). Para la contracción muscular es necesaria una cantidad mínima de ERON. Por otra parte, el estrés oxidativo que resulta de la concentración de ERON en músculo está asociado con fatiga muscular durante la contracción y daño muscular después del ejercicio. Las principales fuentes de ERON durante y después del ejercicio son: cadena respiratoria mitocondrial, isquemia reperfusion y reacción inflamatoria. Sin embargo, los resultados recogidos en la bibliografía muestran efectos beneficiosos del ejercicio en el SD, aunque los efectos del ejercicio en parámetros de estrés oxidativo han sido muy poco estudiados en el SD.

### Oxidative stress, exercise and Down syndrome

### Abstract

An imbalance between free radical production and antioxidant defence leads to an oxidative stress state that can potentially result in a change in the intracellular redox balance towards a more oxidizing environment, with the possibility of causing ill-health

Los autores confirman que no se ha publicado en ningún otro lugar y que no se encuentra bajo consideración simultánea por ninguna otra publicación.

Este trabajo forma parte de un proyecto financiado por la Fundación Inocente, Inocente.

\*Autora para correspondencia.

Correo electrónico: [acasado@cib.csic.es](mailto:acasado@cib.csic.es) (A. Casado).

and disease. Down's syndrome (DS) is the first clinically defined chromosomal syndrome, and is caused by the presence of three copies of chromosome 21. It is one of the most significant human congenital defects, with an incidence of 1 in every 700-1000 births. Regular physical activity is known as an important factor for health. However, exhaustive and/or intense physical activity increases free radical and reactive oxygen/nitrogen species (RONS) production. A minimal amount of RONS is necessary for muscular contraction. Nevertheless, oxidative stress, which results in muscle-increased RONS concentration, is associated with muscular fatigue during contraction and in post-exercise muscular damage suffering. The mitochondrial respiratory chain, the ischemia reperfusion phenomenon and the inflammatory reaction have been identified as the main sources of RONS during and after exercise. However, results reported in literature seem to show a beneficial effect of exercise on DS subjects, although the effect of exercise on oxidative stress parameters has been poorly studied in this condition.

## Introducción

La actividad física regular, junto con una dieta equilibrada, se considera un factor importante para la salud<sup>1</sup>. Sin embargo, el ejercicio físico extenuante se asocia con un aumento drástico de la captación de oxígeno, tanto por el cuerpo en su conjunto como por el músculo esquelético en particular. Se considera que la producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ERON) es el mecanismo subyacente de una serie de alteraciones bioquímicas y fisiológicas que tienen lugar durante el ejercicio y que son indicios de estrés oxidativo. En general, el cuerpo cuenta con suficientes reservas de antioxidantes como para hacer frente a la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) en condiciones fisiológicas. El sistema está compuesto por enzimas antioxidantes, vitaminas antioxidantes, glutatión y toles. Estos sistemas de defensa antioxidantes protegen la homeostasis para las funciones celulares normales en reposo y tal vez durante el ejercicio suave. No obstante, cuando la producción de ERO es excesiva, como durante un ejercicio aeróbico prolongado, o cuando una defensa antioxidante se ve gravemente obstaculizada por carencias nutricionales y por intervención farmacológica, una defensa inadecuada puede verse superada por las ERO, lo que ocasionará daños considerables en células y tejidos<sup>2</sup>. Las enzimas antioxidantes son endógenas, aunque su producción puede variar en función de ciertos factores.

Se sabe que el ejercicio y el deporte son factores potenciales para el aumento de la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa (CAT) y la glutatión peroxidasa (GPx), como se demuestra en numerosos estudios<sup>3</sup>.

Este artículo tiene como objetivo analizar la literatura científica referente a la relación entre el estrés oxidativo y el ejercicio en el síndrome de Down (SD). Revisamos toda la información disponible en la bibliografía en relación con el estrés oxidativo y el ejercicio en el SD, y proporcionamos pruebas a favor y en contra del aumento del estrés oxidativo en esta enfermedad.

## Síndrome de Down

El SD es uno de los trastornos genéticos más frecuentes; aparece con una frecuencia de 1 de cada 700-1000 nacimientos<sup>4</sup> y es la consecuencia de una trisomía total o par-

cial del cromosoma 21<sup>5</sup>. Se caracteriza por la cronicidad y por la gravedad de las anomalías, entre las que se incluyen discapacidad intelectual, rasgos dismórficos, así como defectos inmunológicos, hematológicos y endocrinos<sup>6</sup>. Se cree que la expresión fenotípica de la trisomía 21 humana es consecuencia de la sobreexpresión de algunos genes que se encuentran en el cromosoma 21 en el segmento 21q22, el locus Down<sup>7,8</sup>.

La cantidad de estudios que documentan disfunciones que asocian el estrés oxidativo con el fenotipo del SD es cada vez mayor. El estrés oxidativo forma parte de la biología fundamental del SD. Se ha sugerido que la principal fuente de ERO en pacientes con SD es la producción excesiva de peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) por la acción de la Cu,Zn-superóxido dismutasa (Cu,Zn-SOD)<sup>9,10</sup>. Como resultado de la sobreexpresión de la Cu,Zn-SOD en pacientes con SD se produce un desequilibrio entre esta y otras enzimas antioxidantes, como la CAT y la GPx, lo que provoca un daño oxidativo sistémico<sup>9</sup>. La SOD1 estimula la producción de  $H_2O_2$ , un precursor importante del radical hidroxilo ( $\bullet OH$ ), la ERO más reactiva y nociva, por lo que puede reaccionar con componentes celulares importantes, oxidando biomoléculas como residuos de aminoácidos, proteínas, lípidos y ADN<sup>11</sup>.

## Estrés oxidativo

Los radicales libres son compuestos reactivos que se producen de manera natural en el cuerpo humano. Pueden tener efectos positivos (p. ej., en el sistema inmunitario) o negativos (p. ej., oxidación de ADN, lípidos o proteínas). Un radical libre es una molécula con uno o más electrones desapareados en su orbital externo. Estas moléculas altamente inestables tienden a reaccionar rápidamente con las moléculas adyacentes, donando, restando o incluso compartiendo su electrón del orbital externo; las más importantes son las derivadas de oxígeno y nitrógeno. Las ERO son sustancias que se liberan durante el metabolismo oxidativo. Incluyen el anión superóxido ( $O_2\bullet^-$ ), el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y el radical hidroxilo ( $OH\bullet$ )<sup>12</sup>. La reacción de las ERO con macromoléculas puede producir mutaciones de ADN, cambios en la estructura y la función de proteínas y peroxidación de lípidos de la membrana celular. Las especies radicales y no radicales generadas por la interacción con los radicales libres se denominan ERON<sup>13</sup>.

Para limitar estos efectos nocivos, un organismo requiere protección: el sistema antioxidante. Un antioxidante es una sustancia que, si se halla en concentraciones bajas en relación con el sustrato oxidable, retrasa o reduce significativamente la oxidación del sustrato<sup>14</sup>. El sistema está compuesto por enzimas antioxidantes (SOD, CAT, GPx, glutatión reductasa [GR]) y antioxidantes no enzimáticos (p. ej., las vitaminas C y E, el glutatión y el ácido úrico [AU]). La eficacia del sistema antioxidante depende de la ingesta nutricional (vitaminas y micronutrientes) y de la producción endógena de enzimas antioxidantes, lo que puede modificarse por el ejercicio, el deporte, la nutrición y el paso del tiempo.

Un desequilibrio entre la producción de radicales libres y la defensa antioxidante puede conducir a un estado de estrés oxidativo que podría causar un cambio en el equilibrio redox intracelular generando un entorno más oxidante, con la posibilidad de causar enfermedad. Sin embargo, a pesar de que su exceso provoca estrés oxidativo/nitrosativo, los radicales libres y las ERON participan en varios procesos biológicos importantes, entre ellos la señalización celular, la regulación redox de la transcripción genética, la inmunidad celular y la apoptosis, y son fundamentales para la función fisiológica normal<sup>13</sup>.

## Ejercicio y estrés oxidativo

La actividad física regular, junto con una dieta equilibrada, se considera un factor importante para la salud. Sin embargo, el ejercicio físico extenuante o intenso se asocia con un aumento drástico de la captación de oxígeno, tanto por el cuerpo en su conjunto como por el músculo esquelético en particular. Se considera que la producción de ERO es el mecanismo subyacente de una serie de alteraciones bioquímicas y fisiológicas que tienen lugar durante el ejercicio y que son indicios de estrés oxidativo. En general, el cuerpo cuenta con suficientes reservas de antioxidantes como para hacer frente a la producción de ERO en condiciones fisiológicas. El sistema está compuesto por enzimas antioxidantes, vitaminas antioxidantes, glutatión y tioles<sup>15</sup>. Estos sistemas de defensa antioxidantes protegen la homeostasis para las funciones celulares normales en reposo y tal vez durante el ejercicio suave. No obstante, cuando la producción de ERO es excesiva, como durante un ejercicio aeróbico prolongado, o cuando una defensa antioxidante se ve gravemente obstaculizada por carencias nutricionales y por intervención farmacológica, una defensa inadecuada puede verse superada por los ERO, lo que ocasionará daños considerables en células y tejidos.

Desde que Dillard et al.<sup>16</sup> afirmaron por primera vez en 1978 que el ejercicio aumenta la peroxidación lipídica, la relación entre el ejercicio y el estrés oxidativo ha recibido una atención considerable y los estudios sobre este tema están aumentando de manera significativa. Así, ahora está bien fundamentado que el ejercicio de suficiente intensidad y duración aumenta la formación de ERON, lo que puede dar lugar a un mayor estrés oxidativo<sup>17</sup>, tal como lo indica el aumento de moléculas oxidadas en diferentes tejidos y líquidos corporales. No obstante, aún no está claro si un aumento de las ERON derivado del ejercicio intenso causa daño oxidativo.

El efecto del ejercicio físico sobre los niveles de biomarcadores del estrés oxidativo se ha estudiado exhaustivamente en sujetos sanos y enfermos<sup>18</sup>. Estos estudios han revelado resultados incoherentes respecto al efecto del ejercicio sobre los niveles de biomarcadores específicos del estrés oxidativo, un hecho que, al menos parcialmente, se puede atribuir a diferencias en el grado del ejercicio, la ingesta alimentaria, la edad y el sexo de los sujetos, el tipo de prueba de ejercicio (aeróbico o anaeróbico, duración e intensidad), momentos de toma de muestras, tejido de las muestras y ensayos utilizados en los estudios.

## Ejercicio y síndrome de Down

Se cree que la cadena respiratoria mitocondrial es la mayor fuente celular de generación de radicales libres durante el ejercicio<sup>19,20</sup>. En el SD hay anomalías y disfunciones mitocondriales directamente relacionadas con la presencia de estrés oxidativo<sup>21</sup>. Por otra parte, además de la generación por transporte de electrones mitocondrial, las ERON pueden producirse mediante varias vías alternativas durante el ejercicio. Este es el caso de la enzima XO, cuya actividad se ha visto aumentada en el SD<sup>22</sup>, y se ha sugerido que esta enzima podría ser más importante que la mitocondria como fuente de radicales libres inducidos por el ejercicio<sup>23</sup>. Así, la disfunción mitocondrial y el exceso de actividad de XO observado en el SD indicaron que el ejercicio puede exacerbar el estrés oxidativo y el daño del tejido en estos sujetos, en comparación con los pacientes de control sin SD.

Sin embargo, los resultados recogidos en la bibliografía muestran efectos beneficiosos del ejercicio en el SD, aunque los efectos del ejercicio en parámetros de estrés oxidativo han sido muy poco estudiados en el SD. Monteiro et al.<sup>24</sup> hallaron aumentos significativos de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) en plasma, así como de glutatión reducido (GSH) y glutatión oxidado (GSSG) en plasma y eritrocitos en adultos con SD tras un programa de entrenamiento de 16 semanas. Además, también observaron que el ejercicio no alteró de manera significativa la actividad de la SOD1 eritrocitaria, como también se notificó en un estudio posterior. Se han evaluado otras enzimas antioxidantes en sujetos con SD después de un programa de entrenamiento. Así, se ha observado un aumento de la actividad eritrocitaria de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH), GPx<sup>25</sup> y GR<sup>26</sup> en adolescentes con SD, mientras que no se han notificado cambios significativos en la CAT eritrocitaria<sup>26</sup>. La peroxidación lipídica también fue evaluada por Ordóñez et al.<sup>27</sup> en adolescentes con SD y, a diferencia de Monteiro et al.<sup>24</sup>, observaron niveles más bajos de metilenedioxianfetamina (MDA) tras un programa de ejercicios similar, de modo que las discrepancias en los resultados pueden deberse a diferencias metodológicas. Respaldando los resultados de Ordóñez et al.<sup>27</sup>, se notificó que los hidroperóxidos lipídicos disminuyeron en muestras de saliva de sujetos con SD tras un programa de ejercicios de intensidad baja<sup>28</sup>. Campos et al.<sup>29</sup> observaron que la práctica diaria de ejercicio físico de intensidad moderada reduce la eliminación urinaria de AU en personas con SD. Por otro lado, recientemente se ha notificado que el ejercicio redujo significativamente la oxidación de proteínas, medida como el contenido en carbonilos

de las proteínas del plasma, en adolescentes con SD<sup>30</sup>, y también de alantoína del plasma en la misma población<sup>31</sup>. Como se observó un aumento de los niveles de alantoína y de carbonilos de las proteínas del plasma en niños con SD<sup>32,33</sup>, el ejercicio podría mejorar la salud de estos sujetos.

El efecto del ejercicio sobre la capacidad antioxidante total (TAC, *total antioxidant capacity*) también se evaluó en el SD y no se notificó ningún efecto significativo, ni en las muestras de sangre<sup>34</sup> ni en las de saliva<sup>28</sup>. Además, los niveles de la relación tioles-proteínas totales en muestras de plasma se mantuvieron estables después del ejercicio en el SD, aunque estos niveles fueron inferiores en toda la prueba de actividad física de SD en comparación con los controles sin SD<sup>34</sup>. En cambio, la TAC sanguínea fue más elevada en sujetos con SD que en sujetos de control sin SD después del ejercicio<sup>34</sup>. Los autores sugieren que la mayor TAC en pacientes con SD durante el ejercicio podría reflejar una mayor capacidad de movilización de antioxidantes de transmisión sanguínea debido a estrés oxidativo crónico. En nuestra opinión, el aumento de los niveles de AU durante el ejercicio podría ser otra explicación de esos resultados, aún mayores cuando la actividad de la XO aumenta en el SD. De hecho, se ha notificado que la alta concentración de AU aumenta la capacidad antioxidante del suero y reduce el estrés oxidativo inducido por el ejercicio en sujetos sanos<sup>35</sup>. Campos et al. 2013<sup>29</sup> observaron que el ejercicio físico diario reduce los niveles de AU de la orina en sujetos con SD. Sin embargo, Zambrano et al.<sup>28</sup> descubrieron que el ejercicio no producía ningún efecto en el AU de la saliva de los participantes con SD. Por lo tanto, es necesario que se lleven a cabo más estudios para aclarar estas hipótesis.

Los datos indicaban una mayor capacidad de movilizar antioxidantes de transmisión sanguínea o un aumento significativo de la actividad de las enzimas antioxidantes (G6PDH, GPx y GR) mediante el ejercicio en sujetos con SD como las posibles causas de la disminución del estrés oxidativo mediante el ejercicio. Así, el ejercicio no altera las actividades de la CAT y la SOD1, sino que da lugar a un aumento de la actividad de la GPx eritrocitaria en estos sujetos. Como parece que la actividad eritrocitaria de la SOD1 aumenta en este trastorno<sup>36-42</sup> y que la GPx es más eficaz al recoger H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> que CAT<sup>43</sup>, el ejercicio podría compensar el desequilibrio de estas enzimas protegiendo del estrés oxidativo a sujetos con SD.

Por otro lado, el ejercicio y los entrenamientos de resistencia provocan respuestas de adaptación de la expresión de genes en los genomas nucleares y mitocondriales del músculo esquelético<sup>44</sup>. No obstante, todavía no se han estudiado los cambios de la expresión de genes inducidos por actividades físicas y su relación con el desequilibrio de la dosis génica en el SD. Por lo tanto, se necesitan más estudios bien hechos en los que se examinen los resultados físicos a largo plazo, los efectos adversos y los resultados psicosociales para alcanzar conclusiones fiables.

## Conclusiones

Los sujetos con SD suelen ser sedentarios, aunque la actividad física puede mejorar su salud si se practica regularmente. Por ello, publicar trabajos como el nuestro, en los que se muestren los beneficios derivados del ejercicio físico,

debería contribuir a la concienciación de que es una herramienta que podría mejorar su calidad de vida.

## Estrategia de búsqueda y criterios de selección

Se llevó a cabo una búsqueda en la bibliografía utilizando las bases de datos electrónicas PubMed, Scopus, Google Scholar y SciFinder (a partir de 1866). Nos centramos en las publicaciones recientes, pero no excluimos las publicaciones más antiguas muy respetadas y frecuentemente citadas. Se llevó a cabo una búsqueda más exhaustiva en PubMed utilizando la función “ver todas las citas relacionadas” mediante la exploración manual de las listas de referencia de varios artículos de revisión, así como de investigaciones originales. Se incluyeron artículos en todos los idiomas. Se incluyeron los términos de búsqueda siguientes en múltiples combinaciones: “síndrome de Down”, “trisomía”, “estrés oxidativo”, “daño oxidativo”, “estrés nitrosativo”, “peroxidación lipídica”, “antioxidante”, “biomarcador”, “MDA”, “TBARS”, “4-hidroxi-2-nonenal”, “carbonilos”, “ditirosina”, “homocisteína”, “glutación peroxidasa”, “catalasa”, “glutación reductasa”, “enzima antioxidante”, “glutación”, “ácido úrico”, “vitamina”, “tiol”, “capacidad antioxidante total”, “alantoína”, “xantina oxidasa”, “xantina oxidoreductasa”, “ejercicio”, “actividad física”. La búsqueda se llevó a cabo entre septiembre de 2013 y marzo de 2014.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

A los autores les gustaría dar las gracias a la Dra. Noelia Cañas por sus valiosos consejos, a María Burgos por la corrección del manuscrito en inglés y a Nieves Fonturbel por su valiosa ayuda con la recopilación bibliográfica.

## Financiación

Este estudio recibió en parte el respaldo de la Fundación Inocente, Inocente.

## Bibliografía

1. Finaud J, Lac G, Filaire E. Oxidative stress. Relationship with exercise and training. *Sports Med.* 2006;36:327-58.
2. Ji LL. Oxidative stress during exercise: implication of antioxidant nutrients. *Free Radic Biol Med.* 1995;18:1079-86.
3. Clarkson PM. Antioxidants and physical performance. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 1995;35:131-41.
4. Hook EB. Down's syndrome-frequency in human populations and factors pertinent to variation in rates. En: de la Cruz FF, Gerald PS, editores. *Trisomy 21 (Down syndrome): research perspectives.* Baltimore: University Park Press; 1981. p. 3-68.
5. Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Etude des chromosomes soma-

- tiques de 9 enfants mongoliens. *CR Acad Sci Paris*. 1959;248:1721-8.
6. Pueschel SM. Clinical aspects of Down syndrome from infancy to adulthood. *Am J Med Genet*. 1990;7(Suppl.):52-6.
  7. Groner Y, Elroy-Stein O, Avraham KB, Schickler M, Knobler H, Minc-Golomb D, et al. Cell damage by excess CuZnSOD and Down's syndrome. *Biomed Pharmacother*. 1994;48:231-40.
  8. Pagano G, Castello G. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Down syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2012;724:291-9.
  9. Garlet TR, Parisotto EB, Medeiros GS, Pereira LCR, Moreira EAM, Dalmarco EM, et al. Systemic oxidative stress in children and teenagers with Down syndrome. *Life Sci*. 2013;93:558-63.
  10. Lott IT. Antioxidants in Down syndrome. *Bioch Biophys Acta*. 2012;1822:657-63.
  11. Halliwell B, Gutteridge JMC, editores. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 4.<sup>a</sup> ed. Oxford: Clarendon Press; 2006.
  12. Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J*. 1984;219:1-14.
  13. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39:44-842007.
  14. Halliwell B. Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. *Biochem Pharmacol*. 1995;49:1341-8.
  15. Machlin LJ, Bendich A. Free radical tissue damage: Protective role of antioxidant nutrients. *FASEB J*. 1987;1:441-5.
  16. Dillard CJ, Litov RE, Savin WM, Dumelin EE, Tappel AL. Effects of exercise, vitamin E, and ozone on pulmonary function and lipid peroxidation. *J Appl Physiol*. 1978;45:927-32.
  17. Bloomer RJ. Effect of exercise on oxidative stress biomarkers. *Adv Clin Chem*. 2008;46:1-50.
  18. Fisher-Wellman K, Bloomer RJ. Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history. *Dyn Med*. 2009;8:1.
  19. Ji LL. Antioxidants and oxidative stress in exercise. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1999;222:283-92.
  20. Leeuwenburgh C, Heinecke JW. Oxidative stress and antioxidants in exercise. *Curr Med Chem*. 2001;8:829-38.
  21. Pallardo FV, Lloret A, Lebel M, d'Ischia M, Cogger VC, Le Couteur DG, et al. Mitochondrial dysfunction in some oxidative stress related genetic diseases: Ataxia-Telangiectasia, Down Syndrome, Fanconi Anaemia and Werner Syndrome. *Biogerontology*. 2010;11:401-19.
  22. Pallardo FV, Degan P, d'Ischia M, Kelly FJ, Zatteralle A, Calzone R. Multiple evidence for an early age pro-oxidant state in Down syndrome patients. *Biogerontology*. 2006;7:211-20.
  23. Cooper CE, Vollaard NBJ, Choueiri T, Wilson MT. Exercise, free radicals and oxidative stress. *Biochem Soc Trans*. 2002;30:280-5.
  24. Monteiro CP, Varela A, Pinto M, Neves J, Felisberto GM, Vaz C, et al. Effect of an aerobic training on magnesium, trace elements and antioxidant systems in a Down syndrome population. *Magnes Res*. 1997;10:65-71.
  25. Francisco Javier O, Manuel R, Manuel RR. Regular physical activity increases glutathione peroxidase activity in adolescents with Down syndrome. *Clin J Sport Med*. 2006;16:355-6.
  26. Rosety-Rodriguez M, Rosety M, Ordonez FJ. Influence of regular exercise on erythrocyte catalase activity in adolescents with Down syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:533-4.
  27. Ordoñez, FJ, Rosety-Rodriguez M. Regular exercise attenuated lipid peroxidation in adolescents with Down syndrome. *Clin Biochem*. 2007;40:141-2.
  28. Zambrano JC, Marquina R, Sulbaran N, Rodriguez-Malaver AJ, Reyes RA. Aerobic exercise reduced oxidative stress in saliva of persons with Down syndrome. *Res Sports Med*. 2009;17:195-203.
  29. Campos Vaquero C, Guzmán Martínez R, López-Fernández E, Casado Moragón A. Physical exercise and urinary uric acid levels in Down's syndrome. *Rev Med Int Sindr Down*. 2013;17:1-5.
  30. Ordonez FJ, Rosety I, Rosety MA, Camacho-Molina A, Fornieles G, Rosety M, et al. Aerobic training at moderate intensity reduced protein oxidation in adolescents with Down syndrome. *Scand J Med Sci Sports*. 2012;22:91-4.
  31. Rosety-Rodriguez M, Rosety I, Fornieles-Gonzalez G, Diaz A, Rosety M, Ordonez FJ. A 12-week aerobic training programme reduced plasmatic allantoin in adolescents with Down syndrome. *Br J Sports Med*. 2010;44:685-7.
  32. Zitnanová I, Korytár P, Sobotová H, Horáková L, Sustrová M, Pueschel S, et al. Markers of oxidative stress in children with Down syndrome. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44:306-10.
  33. Zitnanová I, Korytár P, Aruoma OI, Sustrová M, Garaiová I, Muchová J, et al. Uric acid and allantoin levels in Down syndrome: antioxidant and oxidative stress mechanism? *Clin Chim Acta*. 2004;341:139-46.
  34. Flore P, Bricout VA, van Biesen D, Guinot M, Laporte F, Pépin JL, et al. Oxidative stress and metabolism at rest and during exercise in persons with Down syndrome. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15:35-42.
  35. Waring WS, Convery A, Mishra V, Shenkin A, Webb DJ, Maxwell SR. Uric acid reduces exercise induced oxidative stress in healthy adults. *Clin Sci (Lond)*. 2003;105:425-30.
  36. Sinet PM, Allard D, Lejeune J, Jerome H. Augmentation d'activité de la superoxyde dismutase érythrocytaire dans la trisomie pour le chromosome 21. *CR Acad Sci (Paris)*. 1974;278:3267-70.
  37. Brooksbank BW, Balazs R. Superoxide dismutase, glutathione peroxidase and lipoperoxidation in Down's syndrome fetal brain. *Brain Res*. 1984;318:37-44.
  38. Anneren KG, Epstein CJ. Lipid peroxidation and superoxide dismutase-1 and glutathione peroxidase activities in trisomy 16 fetal mice and human trisomy 21 fibroblasts. *Pediatr Res*. 1987;21:88-92.
  39. De La Torre R, Casado A, Lopez-Fernandez E, Carrascosa D, Ramirez V, Saez J. Overexpression of copper-zinc superoxide dismutase in trisomy 21. *Experientia*. 1966;52:871-3.
  40. Sinet PM, Lavelle F, Michelson AM, Jerome H. Superoxide dismutase activities of blood platelets in trisomy 21. *Biochem Biophys Res Commun*. 1975;67:904-9.
  41. Feaster WW, Kwok LW, Epstein CJ. Dosage effects for superoxide dismutase-1 in nucleated cells aneuploid for chromosome 21. *Am J Hum Genet*. 1977;29:563-70.
  42. Sebastià J, Cristòfol R, Pertusa M, Vilchez D, Torán N, Barambio S et al. Down's syndrome astrocytes have greater antioxidant capacity than euploid astrocytes. *Eur J Neurosci*. 2004;20:2355-66.
  43. Antunes F, Han D, Cadenas E. Relative contributions of heart mitochondria glutathione peroxidase and catalase to H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> detoxification in vivo conditions. *Free Radic Biol Med*. 2002;33:1260-67.
  44. Radak Z, Chung HY, Koltai E, Taylor AW, Goto S. Exercise, oxidative stress and hormesis. *Ageing Res Rev*. 2008;7:34-42.