



La severidad de los síntomas posmenopáusicos incrementa el estrés oxidativo en mujeres con síndrome metabólico*

RESUMEN

Antecedentes: el estrés oxidativo es el desequilibrio entre las especies reactivas que provocan daño oxidativo y los sistemas antioxidantes, su coexistencia se relaciona con el síndrome metabólico. La mujer posmenopáusica con síntomas severos tiene mayor estrés oxidativo, por lo que es posible que éste se incremente en las mujeres con síndrome metabólico y síntomas severos del hipoestrogenismo.

Objetivo: determinar si la severidad de los síntomas posmenopáusicos incrementa el estrés oxidativo concomitante con el síndrome metabólico.

Método: estudio transversal, y comparativo, efectuado en 48 mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico y 52 sanas. El síndrome metabólico se definió con los criterios del NCEP-ATPIII. Se midieron las concentraciones de lipoperóxidos séricos por el método TBARS, como marcador de estrés oxidativo. La severidad de los síntomas se midió con las escalas de menopausia (MRS) y Atenas de Insomnio (AIS). Para cada escala se utilizó el valor de corte que define síntomas severos y para lipoperóxidos séricos $\geq 0.320 \text{ mol/L}$.

Resultados: la prevalencia de mujeres con lipoperóxidos séricos altos fue mayor en las que tuvieron síndrome metabólico que en las sanas: 39 [81%] vs 33 [64%], $p<0.05$. Las mujeres con síndrome metabólico, independientemente de la severidad de los síntomas, tuvieron concentraciones altas de lipoperóxidos séricos y similares a las sanas pero con síntomas severos, excepto en la dimensión urogenital del MRS y el AIS. El riesgo de lipoperóxidos séricos altos se incrementa con la asociación de síndrome metabólico y síntomas severos ($RM=6.32$, $IC95\%:1.32-30.20$, $p<0.05$, ajustando por otros factores pro-oxidantes).

Conclusión: nuestros hallazgos sugieren que la severidad de los síntomas posmenopáusicos incrementa el estrés oxidativo en mujeres con síndrome metabólico.

Palabras clave: estrés oxidativo, lipoperóxidos, síndrome metabólico, síntomas severos, posmenopausia.

Postmenopausal symptoms severity enhancement oxidative stress in metabolic syndrome women's

ABSTRACT

Background: Oxidative stress is a serious imbalance between the reactive oxygen species (ROS) produced and the antioxidant systems, and has

Mariano Zacarías-Flores¹
Martha A Sánchez-Rodríguez²
Elsa Correa-Muñoz²
Alicia Arronte-Rosales²
Víctor Manuel Mendoza-Núñez²

* Tercer lugar del concurso Juan Rodríguez Argüelles otorgado a los trabajos de investigación clínica presentados en formato escrito en el 65 Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia, Monterrey, NL, 26 al 30 de octubre de 2014.

¹ Hospital Gustavo Baz Prada, Instituto de Salud del Estado de México, Nezahualcóyotl, Mex, México.

² Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Unidad de Investigación en Gerontología, UNAM, México, D.F., México.

Recibido: octubre 2014

Aceptado: noviembre 2014

Correspondencia:

Dra. Martha A Sánchez-Rodríguez
Unidad de Investigación en Gerontología
Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM
Batalha 5 de mayo s/n esq. Fuerte de Loreto
03000 México DF
masanrod@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Zacarías-Flores M, Sánchez-Rodríguez MA, Correa-Muñoz E, Arronte-Rosales A, Mendoza-Núñez VM. La severidad de los síntomas posmenopáusicos incrementa el estrés oxidativo en mujeres con síndrome metabólico. Ginecol Obstet Mex 2014;82:796-806.



been identified to cause metabolic syndrome. Postmenopausal women (POS) with severe symptoms have higher oxidative stress; therefore it is possible to observe higher oxidative stress in postmenopausal women with metabolic syndrome and severe menopause related symptoms.

Objective: To determinate if the severe postmenopausal symptoms increased oxidative stress in women with metabolic syndrome .

Methods: We carry out a cross-sectional study with POS, 48 with metabolic syndrome and 52 healthy. Control group was defined as women healthy and without severe symptoms (H-SS). Metabolic syndrome was defined according to criteria established by NCEP-ATPIII. We measured lipoperoxides by the TBARS assay as oxidative stress marker. All women answered the Menopause Rating Scale (MRS) that evaluates the severity of global symptoms in three dimensions: psychological, somatic and urogenital; and the Athens Insomnia Scale (AIS). In each questionnaire was used a cutoff value to determine the severity of symptoms and alternative cut-off value for lipoperoxides $\geq 0.320 \text{ mol/L}$.

Results: The prevalence of high plasma lipoperoxides levels was higher in women with metabolic syndrome (WMS), 39 [81%] vs. 33 [64%], $p < 0.05$. The WMS, independent of severe symptoms (SS), had high lipoperoxides levels, similar to H+SS, except in urogenital MRS dimension and AIS. The risk of higher lipoperoxides increased with MS and severe symptoms RM=6.32, 95%CI: 1.32-30.20, $p < 0.05$, adjusted by others pro-oxidants factors.

Conclusion: Our findings suggest that the severity of menopausal related symptoms increased oxidative stress in women with metabolic syndrome .

Key words: Oxidative stress, lipoperoxides, metabolic syndrome, postmenopausal women, severe symptoms.

ANTECEDENTES

El periodo posmenopáusico puede considerarse el inicio del envejecimiento en la mujer, provocado por los cambios endocrinológicos debidos a la menor producción de estrógenos, sobre todo de estradiol por la senescencia del ovario. Cuando el ovario envejece, falla la señalización para la retroalimentación de estrógenos y se inician las alteraciones en el mecanismo de retroalimentación del eje hipotálamo-hipófisis,^{1,2} que afectan muchos tejidos y producen varios signos y síntomas en grados de severidad variable de una mujer a otra.

A pesar de que en el Estudio Nacional de Salud de la Mujer (SWAN por sus siglas en inglés) se señala que los síntomas reportados como parte del síndrome menopáusico no son inherentes al mismo.³ Los bochornos, sequedad vaginal, depresión, ansiedad, palpitaciones, insomnio, dolor de cabeza, pérdida de la energía y dificultad para la concentración, son un común denominador en muchas mujeres y pueden estar asociados con los cambios biológicos del envejecimiento determinados por factores genéticos y culturales.^{4,5} Estos cambios metabólicos que suceden durante la posmenopausia aunados al incremento de la obesidad abdominal, como

resultado de la disminución de las concentraciones de estrógenos, pudieran explicar la mayor incidencia del síndrome metabólico en este periodo.⁶⁻⁸

El síndrome metabólico es un conjunto de alteraciones físicas, bioquímicas y hematológicas que propician mayor riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular y diabetes. Existen diversos criterios para establecer el síndrome metabólico, los más utilizados son los propuestos por el *National Cholesterol Education Program* en el denominado *NCEP Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII).^{9,10} El incremento de síndrome metabólico durante la transición perimenopáusica tiene una prevalencia variable y dependiente de las características de la población estudiada y del criterio diagnóstico adoptado. El incremento de peso en la mujer se ha asociado con hiperinsulinismo, circunstancia que se agrava con los cambios hormonales y el fenómeno del envejecimiento.¹¹

Previamente reportamos que el síndrome metabólico se asocia con el estrés oxidativo y que el número de componentes de este síndrome es un factor de riesgo de estrés oxidativo durante el envejecimiento,¹² al igual que la posmenopausia. Después de ajustar otros factores pro-oxidantes se demuestra que a mayor severidad de los síntomas posmenopáusicos, mayor daño oxidativo.¹³ El estrés oxidativo se caracteriza por el desequilibrio bioquímico propiciado por la producción excesiva de especies reactivas y radicales libres que provocan daño oxidativo a las biomoléculas y que los sistemas antioxidantes no pueden contrarrestar.¹⁴ En este sentido, el síndrome metabólico se relaciona con altas concentraciones de la fracción de LDL oxidada, sobre todo debidas a hiperinsulinemia y descontrol en la glucemia. Se reporta que existe relación entre el síndrome metabólico, la señalización de insulina, el estrés oxidativo y la inflamación con la ateroesclerosis y el riesgo cardiovascular, tanto en modelos ani-

males como en mujeres posmenopáusicas;^{15,16} sin embargo, se desconoce si el incremento del estrés oxidativo que coexiste en el síndrome metabólico se vincula con la severidad de los síntomas posmenopáusicos. Por eso el objetivo de este estudio es: determinar si la severidad de los síntomas posmenopáusicos incrementa el estrés oxidativo concomitante con el síndrome metabólico.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal y comparativo efectuado con una muestra determinística de 100 mujeres posmenopáusicas: 48 con síndrome metabólico (52 ± 3.5 años, estrógenos 11.4 ± 7.3 pg/mL, FSH 50.3 ± 24.1 mU/L) y 52 sin éste (53 ± 3.5 años, estrógenos 10.8 ± 7.4 pg/mL, FSH 60.9 ± 25.8 mU/L). Para reclutar a las participantes durante el año 2013 se hicieron invitaciones a pláticas informativas del proyecto y el tema de la menopausia a mujeres entre 40 y 59 años de la zona oriente de la Ciudad de México y área conurbada. Asistieron 150 mujeres, de entre quienes se seleccionaron las que cumplieron con los criterios de inclusión: posmenopáusicas, sin enfermedad cardiovascular, cáncer o antecedentes depresivos, de nivel socioeconómico medio, nunca haber recibido terapia hormonal, sin ingesta de suplementos antioxidantes en los últimos seis meses, y que firmaron el consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM.

Síndrome metabólico. El síndrome metabólico se definió según los criterios establecidos en el Tercer Reporte del Panel de Expertos del Programa Nacional de Educación para Colesterol en Detección, Evaluación y Tratamiento de Altas Concentraciones de Colesterol en Adultos (NCEP-ATPIII):^{6,7} triglicéridos ≥ 150 mg/dL, c-HDL ≤ 50 mg/dL, tensión arterial $\geq 130/85$ mmHg, glucosa en ayuno ≥ 100 mg/dL y pe-



rímetro de cintura ≥ 88 cm, la coexistencia de tres o más componentes se consideró síndrome metabólico.

Evaluación del estado de salud. Lo evaluó un ginecólogo certificado con la aplicación del expediente clínico abreviado orientado por problemas, en el que se consideran diagnósticos previos y de detección, la tensión arterial e índice de masa corporal. Las participantes se pesaron en ropa interior, en ayuno y después de evacuar, en una báscula Torino (Tecnológica Mexicana, TLM; México) calibrada antes de cada medición. La talla se obtuvo con un estadiómetro de aluminio, graduado en milímetros. Cada participante se colocó de pie y con la espalda y la cabeza en contacto con el estadiómetro, en un plano Frankfurt horizontal. El índice de masa corporal se calculó dividiendo el peso (en kilogramos) entre la talla (en metros y milímetros) al cuadrado.

El perímetro de la cintura se midió con una cinta métrica graduada en 0.5 cm rodeando la cintura a la altura del ombligo y sin hacer presión sobre la piel. La tensión arterial se midió en ambos brazos, en condiciones de ayuno y en posición sentada, con un manómetro de mercurio calibrado. Se registró el promedio de ambas mediciones.

Mediciones sanguíneas. Las muestras sanguíneas se recolectaron en tubos al vacío con EDTA y heparina como anticoagulantes y sin anticoagulante (Becton-Dickinson, México), entre 7-9 AM, con un ayuno mínimo de 8 horas.

De las muestras sin anticoagulante se separó el suero y se realizaron las mediciones de glucosa, colesterol, triglicéridos y c-HDL con un autoanalizador Hitachi 911 (Roche-Hitachi, Basilea, Suiza); además de la medición de estradiol y FSH para confirmar el estado de posmenopausia.

Estas determinaciones se efectuaron para establecer el diagnóstico de las participantes y se interpretaron con los valores de referencia obtenidos en la Unidad de Investigación en Gerontología de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM.¹⁷

Con las muestras con heparina se midieron los lipoperóxidos plasmáticos mediante la cuantificación de sustancias reactivas de ácido tiobarbitúrico (TBARS). El método se validó en nuestro laboratorio y la precisión intra-corrida fue de 6.0%. La formación artificial de TBARS en las muestras se previno agregando 10 μ L de butiril-hidroxitolueno 2 mM en etanol al 95%, inmediatamente después de la separación del plasma.

Mediciones bioquímicas. Las concentraciones de glucosa se midieron con el método de glucosa oxidasa-PAP, las de colesterol con el método de colesterol oxidasa-PAP (CHOD-PAP) y las de los triglicéridos con la técnica de glicerol-fosfato oxidasa-PAP, mientras que el c-HDL se midió con el método de CHOD-PAP después de la precipitación de LDL y VLDL con una solución de ácido fosfotungstico-cloruro de magnesio. Todos los reactivos utilizados eran de Randox Laboratories (Crumlin, Co, Antrim, UK). Se incluyeron sueros de control con valores normal y alto como control de calidad (Randox Laboratories). Los coeficientes de variación intra e inter-ensayo fueron menores de 5% en todas las determinaciones.

Las concentraciones de estradiol se midieron con un método de radioinmunoensayo (Siemens) y las de FSH con un método de quimioluminiscencia (Siemens). La precisión intra-corrida para estos métodos fue de 3.1 y 7.4%, respectivamente, y la sensibilidad analítica para la medición del estradiol fue de 8 pg/mL. Consideramos posmenopausia debida a hipoestrogenismo la pérdida de la función ovárica folicular si las

concentraciones de estradiol eran menores de 25 pg/mL y FSH mayores de 50 mU/mL.

Medición del estrés oxidativo. Como marcador de estrés oxidativo se utilizaron las concentraciones de lipoperóxidos plasmáticos (LPO) determinados por el método de Jentzsch y colaboradores,¹⁸ que mide las sustancias reactivas de ácido tiobarbitúrico (TBARS), en el que una molécula de malondialdehído (MDA) reacciona con dos moléculas de ácido tiobarbitúrico con la producción de un compuesto color rosa que se absorbe a 535 nm. La amplificación de la peroxidación durante el ensayo se previno con la adición del antioxidante butiril-hidroxitolueno (BHT). En el ensayo, 400 μ L de plasma o del estándar de MDA (0.2 - 4.0 μ mol/L) preparado por la hidrólisis de 1,1,3,3-tetrametoxipropano (Sigma Chemical, St. Louis, MO) se mezclaron con 400 μ L de ácido ortofosfórico 0.2 M (Sigma Chemical) y 50 μ L de BHT 2 mM (Sigma Chemical Co) en tubos de 12 X 75 mm. Posteriormente se agregaron 50 μ L de reactivo de ácido tiobarbitúrico (0.11 mol/L in 0.1 mol/L NaOH; Fluka, Buchs, Suiza) y se mezclaron. Enseguida, la reacción se incubó a 90°C durante 45 minutos en un baño maría. Al cabo del tiempo, los tubos se colocaron en un baño de hielo para detener la reacción. Las TBARS se extrajeron con 1,000 μ L de n-butanol (Sigma Chemical). La fase superior se leyó a 535 y 572 nm, para corregir la absorción basal, en un espectrofotómetro Shimadzu UV-1601 UV-Vis (Kyoto, Japón). Los equivalentes de MDA (TBARS) se calcularon con la diferencia de absorción entre las dos longitudes de onda y la cuantificación se realizó con la curva de calibración. Se consideró valor de corte para lipoperóxidos plasmáticos altos $\geq 0.320 \mu$ mol/L, definido con base en el percentil 90 de los valores de sujetos jóvenes sanos.

Además, se aplicó un cuestionario estructurado de los siguientes factores pro-oxidantes: tabaquismo, consumo de alcohol y bebidas con

cafeína e inactividad física, se consideró factor pro-oxidante: tabaquismo de más de 2 cigarrillos al día, consumo de alcohol ≥ 2 copas al día, consumo de más de 2 tazas al día de bebidas con cafeína y menos de 30 minutos al día de actividad física.

Medición de los síntomas posmenopáusicos.

Para la determinación de la severidad de los síntomas posmenopáusicos se utilizaron la Escala de Calificación de Menopausia (*Menopause Rating Scale [MRS]*) y la Escala Atenas de Insomnio (AIS), en sus versiones en español, por autoaplicación el día de la toma de la muestra sanguínea.

La Escala de Calificación de Menopausia (MRS) es un instrumento desarrollado para determinar la calidad de vida de la mujer posmenopáusica, que consta de 11 preguntas que evalúan tres dimensiones: psicológica, somato-vegetativa y urogenital, con cinco opciones de respuesta tipo escala *likert* que establecen los síntomas existentes durante este proceso de ninguno hasta muy severo.¹⁹ Al final se obtienen puntuaciones globales y por cada dimensión, se establecen como valores de corte para la severidad de los síntomas (SS): global ≥ 17 , psicológico ≥ 7 , somático ≥ 9 y urogenital ≥ 4 .²⁰

La escala Atenas de insomnio se desarrolló con base en los criterios diagnósticos para insomnio no orgánico de la CIE-10.²¹ Es un cuestionario de ocho preguntas que explora síntomas de insomnio en límites de 0 a 24 puntos, donde la puntuación máxima se relaciona con la mayor severidad del insomnio. De acuerdo con la validación para la población mexicana,²² la puntuación igual o mayor a 8 puntos marca la existencia de insomnio.

Análisis estadístico. Se calcularon: media y desviación estándar para las variables cuantitativas y frecuencias y porcentajes para las cualitativas.



Las participantes se estratificaron según el valor de corte en las escalas y la existencia o no de síndrome metabólico. Se conformaron cuatro subgrupos: 1) mujeres sanas sin síntomas severos (S-SS); 2) mujeres sanas con síntomas severos (S+SS); 3) mujeres con síndrome metabólico y sin síntomas severos (SM-SS); 4) mujeres con síndrome metabólico y síntomas severos (SM+SS). Se consideró grupo control al subgrupo 1.

Los resultados cuantitativos se compararon con t de Student y el análisis de la varianza de un factor con prueba de Dunnett como *posthoc*, contra el grupo control. Para el análisis cualitativo se calculó la χ^2 como prueba de comparación y análisis multivariado de regresión logística para determinar el riesgo. En el modelo de regresión logística se calculó la razón de momios (RM) con su respectivo intervalo de confianza al 95% (IC95%) para las concentraciones de lipoperóxidos altos ($\geq 0.320 \mu\text{mol/L}$) incluyendo los factores de riesgo pro-oxidantes (tabaquismo, ingesta de café, sedentarismo e insomnio), además del síndrome metabólico, la severidad de los síntomas de acuerdo con el MRS total y la interacción entre estas dos variables con el procedimiento saturado. Se consideró riesgo cuando la RM fue mayor de 2 y el IC95% no incluyó al 1. Se tomó en cuenta un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. Los datos se procesaron en el programa SPSSV. 20.0 (IBM SPSS Statistics, Armonk, NY, EU).

RESULTADOS

Los grupos de estudio fueron semejantes en edad y factores pro-oxidantes, solo con diferencia en los marcadores de síndrome metabólico e índice de masa corporal, que se relacionó con este padecimiento. Las mujeres participantes, indistintamente de si tenían o no síndrome metabólico, no ingerían bebidas alcohólicas (Cuadro 1), por lo que esta variable no se incluyó en la regresión logística. Las mujeres con síndrome

metabólico tuvieron concentraciones de lipoperóxidos más altas que las sanas ($0.363 \mu\text{mol/L}$ vs $0.348 \mu\text{mol/L}$, $p < 0.05$). Por lo que se refiere a la puntuación de los instrumentos aplicados, no se encontró diferencia entre ambos grupos (Cuadro 2).

Con los valores de corte se observó que 39 (81%) mujeres con síndrome metabólico tuvieron concentraciones de lipoperóxidos altas en comparación con 33 (64%) de las que no las tuvieron ($p < 0.05$); la proporción de mujeres con síntomas severos fue similar en ambos grupos (Cuadro 3).

Al estratificar los grupos por el estado metabólico y severidad de los síntomas se observó que las concentraciones de lipoperóxidos son más altas en las mujeres sanas con síntomas severos en la puntuación total y la dimensión somática. En la dimensión psicológica, el marcador de estrés oxidativo está incrementado en los grupos con síntomas severos, todos comparados con las mujeres sanas sin síntomas severos (Figura 1). Las demás escalas no mostraron diferencia significativa en el estrés oxidativo.

Por último, para establecer la asociación entre síndrome metabólico y severidad de los síntomas con las concentraciones de lipoperóxidos altos, se realizó una regresión logística en donde se observó que los factores de riesgo para lipoperóxidos altos son la interacción del síndrome metabólico con la severidad de los síntomas ($RM=6.32$, IC96%; $1.32 - 30.20$, $p < 0.05$) y el síndrome metabólico ($RM=5.90$, IC95%: $1.39 - 24.96$, $p < 0.05$), ajustado por otros factores pro-oxidantes (Cuadro 4).

DISCUSIÓN

En la posmenopausia, la menor producción de estrógenos afecta muchos tejidos corporales y da lugar a una diversidad de signos y síntomas que, a pesar de que no se consideran inherentes

Cuadro 1. Descripción de la población de los grupos de estudio

| Variable | Sanas (n = 52) | Síndrome metabólico (n = 48) |
|-------------------------------------|-------------------|------------------------------------|
| Edad (años) | 52.7 ± 3.4 | 52.6 ± 3.4 |
| Glucosa (mg/dL) | 95 ± 40 | 121 ± 72* |
| Colesterol (mg/dL) | 225 ± 46 | 232 ± 51 |
| Triglicéridos (mg/dL) | 159 ± 94 | 253 ± 152† |
| HDL (mg/dL) | 66 ± 16 | 51 ± 12† |
| IMC (kg/m ²) | 27.56 ± 3.8 | 31.89 ± 5.9† |
| Perímetro de la cintura (cm) | 91 ± 11 | 99 ± 10† |
| Tensión arterial sistólica (mm Hg) | 119 ± 13 | 129 ± 16† |
| Tensión arterial diastólica (mm Hg) | 81 ± 7 | 87 ± 8† |
| Tabaquismo (> 2 cigarros/d) | 6 (12%) | 4 (9%) |
| Ingesta de café (> 2 tazas/d) | 9 (18%) | 13 (28%) |
| Ingesta de alcohol (≥ 2 copas/d) | 0 | 4 (9%) |
| Sedentarismo (sin actividad física) | 33 (64%) | 29 (61%) |

Prueba t de Student, *p< 0.05, †p< 0.0001, ‡p= 0.001.

Cuadro 2. Concentraciones de lipoperóxidos y puntuación de los instrumentos aplicados por grupo de estudio

| Variable | Sanas (n = 52) | Síndrome metabólico (n = 48) |
|---------------------------------|-------------------|------------------------------------|
| Lipoperóxidos (mmol/L) | 0.348 ± 0.06 | 0.363 ± 0.05* |
| Escala Atenas de Insomnio | 8.9 ± 5.0 | 8.8 ± 6.0 |
| MRS total | 18.2 ± 8.3 | 18.3 ± 9.0 |
| MRS dimensión psicológica | 6.7 ± 3.7 | 7.0 ± 4.3 |
| MRS dimensión somato-vegetativa | 6.8 ± 3.4 | 7.1 ± 3.2 |
| MRS dimensión urogenital | 4.9 ± 3.0 | 5.0 ± 3.6 |

Prueba t de Student, *p< 0.05. MRS: escala de calificación de menopausia.

al síndrome posmenopáusico, son de alta prevalencia.^{3,23,24} Entre los síntomas más frecuentes están: los bochornos, la sudoración nocturna y

Cuadro 3. Prevalencia de mujeres con concentraciones de lipoperóxidos altos y síntomas severos según los valores de corte por grupo de estudio

| Variable | Sanas (n = 52) | Síndrome metabólico (n = 48) |
|---|-------------------|------------------------------------|
| Lipoperóxidos altos (\geq 0.320 mmol/L) | 33 (64%) | 39 (81%)* |
| Síntomas severos en MRS total (\geq 17) | 31 (60%) | 25 (52%) |
| Síntomas severos en MRS psicológica (\geq 7) | 27 (52%) | 25 (53%) |
| Síntomas severos en MRS somato-vegetativa (\geq 9) | 16 (31%) | 15 (32%) |
| Síntomas severos en MRS urogenital (\geq 4) | 30 (58%) | 30 (64%) |
| Insomnio en AIS (\geq 8) | 32 (62%) | 29 (60%) |

*Prueba χ^2 p< 0.05. MRS: escala de calificación de menopausia, AIS: escala Atenas de insomnio.

el incremento de peso, que se han asociado con alteraciones del sueño, osteoporosis, enfermedad cardiovascular, obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico.^{8,11,25} Por esto los reportes de la bibliografía se refieren a la asociación entre posmenopausia y síndrome metabólico, sin considerar la severidad de los síntomas y el estrés oxidativo, lo que nos llevó a realizar este trabajo.

En relación con el estrés oxidativo se observó que las mujeres con síndrome metabólico tienen concentraciones de lipoperóxidos más altas, tanto cuantitativa como cualitativamente, al compararlas con las sanas. En este sentido, recientemente se reportó un incremento en la oxidación de biomoléculas plasmáticas y disminución de antioxidantes en los sujetos con síndrome metabólico comparados con participantes sin este síndrome, ambos grupos con sobrepeso.²⁶ En una comparación de mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico y peso normal con mujeres obesas sanas, también se observó la asociación entre las variables en cuestión; de ahí que se propone que el síndrome metabólico es un estado de inflamación

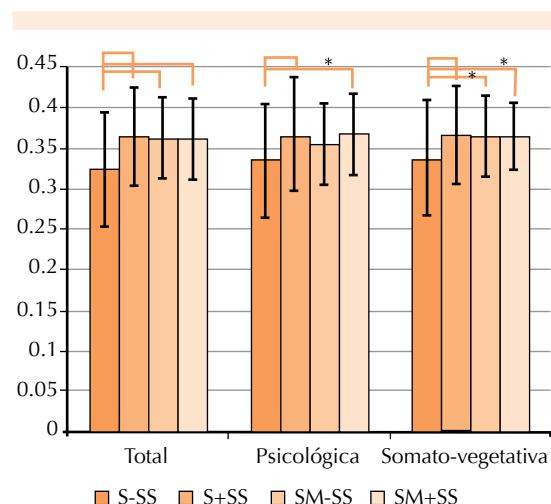


Figura 1. Concentraciones de lipoperóxidos en los grupos estratificados por síndrome metabólico y severidad de los síntomas para la escala de calificación de menopausia total y las dimensiones psicológica y somática. *ANOVA de un factor con prueba de Dunnett como post hoc, $p < 0.05$. S-SS: sanas sin síntomas severos, S+SS: sanas con síntomas severos, SM-síntomas severos: con síndrome metabólico sin síntomas severos, SM+síntomas severos: con síndrome metabólico y síntomas severos.

crónica de bajo nivel, independiente del peso, que se asocia con estrés oxidativo^{27, 28} debido, quizás, a una activación de vías bioquímicas que incrementan la liberación de especies reactivas oxidantes, alteran la protección antioxidante e incrementan la peroxidación lipídica.²⁹

Al estratificar a las participantes por estado metabólico y severidad de los síntomas, las concentraciones de lipoperóxidos son más altas en las mujeres con síndrome metabólico considerando la puntuación total y en la dimensión somato-vegetativa e independientemente de la severidad de los síntomas; no así en la dimensión psicológica, en donde las mujeres con síntomas severos, independientemente de la coexistencia del trastorno metabólico, tienen este marcador incrementado, al compararlas con las sanas sin síntomas severos. Al respecto, previamente nuestro grupo de investigación había reportado que hay un incremento del estrés oxidativo en la posmenopausia asociado con la severidad de los síntomas¹³ en mujeres sin considerar el síndrome metabólico, por lo que era de interés establecer una posible relación entre estas variables.

En la actualidad, la discusión de la severidad de los síntomas posmenopáusicos se centra en los bochornos y las sudoraciones nocturnas, como los desencadenantes de los demás trastornos. Aunque nosotros no buscamos, específicamente, los síntomas vasomotores, el MRS explora, en su dimensión somato-vegetativa, estos trastornos, observando que la proporción de mujeres que manifiestan tener estos síntomas de forma severa es semejante en ambos grupos de estudio, y al estratificarlas, las mujeres sin síndrome metabólico tienen las concentraciones de lipoperóxidos tan altas como las que tienen síndrome metabólico,

Cuadro 4. Factores de riesgo para lipoperóxidos altos ($\geq 0.320 \text{ mmol/L}$) en mujeres posmenopáusicas

| Factor de riesgo | RM | IC95% | Valor de p* |
|---|------|--------------|-------------|
| Síndrome metabólico + síntomas severos [†] | 6.32 | 1.32 - 30.20 | 0.021 |
| Síndrome metabólico | 5.90 | 1.40 - 24.96 | 0.016 |
| Síntomas severos [†] | 3.15 | 0.87 - 11.35 | 0.079 |
| Tabaquismo (> 2 cigarros/d) | 1.95 | 0.33 - 6.82 | 11.54 |
| Sedentarismo (< 30 min/d de actividad física) | 1.80 | 0.67 - 4.84 | 0.241 |
| Insomnio (puntuación AIS ≥ 8) | 1.05 | 0.35 - 3.12 | 0.932 |
| Ingesta de café (> 2 tazas/d) | 0.71 | 0.21 - 2.39 | 0.575 |

*Regresión logística, $R^2 = 0.150$, $p = 0.162$. [†]Severidad de los síntomas de acuerdo a la escala de calificación de menopausia total. AIS: escala Atenas de insomnio.

sin importar la severidad de sus síntomas. Los trastornos vasomotores varían en frecuencia, intensidad y duración después de la menopausia, señalándose que continúan un promedio de cinco años después del último sangrado menstrual y, más frecuentemente, asociado con mujeres obesas,³⁰ por lo que es posible que debido a esta última asociación no se observe diferencia entre las mujeres con síndrome metabólico. Los episodios repetidos de estos trastornos vasomotores llevan a un incremento prolongado de la tasa metabólica, contribuyendo a la formación de estrés oxidativo debido a la supresión de los antioxidantes encargados de la neutralización de las especies reactivas oxidantes.³¹ La puntuación de esta dimensión es la que contribuye, en mayor proporción, a la puntuación total del MRS, por lo que se tiene la misma respuesta del estrés oxidativo al considerar toda la escala.

Por lo que se refiere a la dimensión psicológica, parece que el estrés oxidativo se incrementa por la severidad de los síntomas. Se ha propuesto que la disminución de las hormonas sexuales tiene influencia en los neuropéptidos y neurotransmisores, que resultan en: depresión, irritabilidad, insomnio y ansiedad en la mujer y, aunque el sistema nervioso central tiene receptores para estrógenos, no se ha dilucidado si el declive de las concentraciones estrogénicas contribuye, directamente, a los síntomas psicológicos vistos durante la peri y posmenopausia, porque la etapa madura de la mujer está rodeada de cambios sociales y emocionales que constituyen experiencias de vida que pueden impactar en los síntomas psicológicos.^{32,33}

La asociación estrés oxidativo-depresión se ha estudiado en diferentes contextos. Lesgards y su grupo (2002) encontraron que, controlando por otros factores pro-oxidantes, el estrés psicológico contribuye a la disminución de la capacidad antioxidante total en individuos clínicamente sanos.³⁴ Otros reportes indican que hay una

relación positiva entre las concentraciones de lipoperóxidos y los síntomas depresivos, y que la depresión psicológica puede estar relacionada con el cáncer debido a un incremento en el daño oxidativo al ADN,^{35,36} por lo que es posible que el incremento de los lipoperóxidos observado en este trabajo se deba a la severidad de los trastornos explorados en la dimensión psicológica, más que al síndrome metabólico.

Al respecto de la dimensión urogenital y el insomnio, la frecuencia de severidad de los síntomas es similar en los grupos, aún estratificados, por lo que parece no afectar su asociación con el síndrome metabólico en el estrés oxidativo.

En los resultados de este trabajo también se encontró que el riesgo de tener lipoperóxidos elevados es alto y estadísticamente significativo en las mujeres con síndrome metabólico y síntomas severos, aún más que la sola coexistencia del síndrome metabólico, que muestra un posible efecto aditivo entre ambas variables. En este sentido se ha reportado que la hiperglucemia, característica del síndrome metabólico, puede inducir estrés oxidativo por varios mecanismos, como la autoxidación de la glucosa con producción de proteínas glucosiladas, y la formación de productos finales de glucosilación avanzada (AGE por sus siglas en inglés), que son grandes complejos moleculares de hidratos de carbono y proteínas difíciles de catabolizar.³⁷ Así mismo, se señala que el incremento en el metabolismo de la glucosa en la hiperglucemia incrementa la formación de NADH que genera un gradiente de protones en la mitocondria y alteraciones en la cadena respiratoria, con el consecuente incremento en la producción de ión superóxido, una especie reactiva que desencadena el estrés oxidativo.²⁹ Otro componente del síndrome metabólico involucrado en este proceso oxidativo es la hipertensión arterial relacionada con el papel de la resistencia a la insulina y el sistema simpatoadrenal,³⁸ asociándolos con la activación



del endotelio y la disfunción caracterizada por el aumento en la circulación de LDL oxidada, moléculas de adhesión intracelular y vascular, y proteína C reactiva, eventos que generan daño endotelial y que son favorecidos por la resistencia a la insulina y la obesidad.²⁹ De ahí que es plausible el incremento en el riesgo de estrés oxidativo en las mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico y síntomas severos.

Con base en lo anterior nuestros resultados sugieren que la severidad de los síntomas posmenopáusicos incrementa el estrés oxidativo en mujeres con síndrome metabólico. Así mismo, debe considerarse que este estudio es de tipo transversal y que el tamaño de muestra no es representativo, que son limitaciones que deben tomarse en cuenta, por lo que es necesario efectuar estudios prospectivos con tamaños de muestra representativos para confirmar nuestros hallazgos.

REFERENCIAS

1. Weiss G, Skurnick JH, Goldsmith LT, Santoro NF, Park SJ. Menopause and hypothalamic-pituitary sensitivity to estrogen. *JAMA* 2004;292:2991-2996.
2. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocrin Rev* 2009;30:465-493.
3. Avis N, Brockwell S, Colvin A. A universal menopausal syndrome? *Am J Med* 2005;118:37S-46S.
4. Troen BR. The biology of aging. *Mt Sinai J Med* 2003;70:3-22.
5. Goldsmith TC. Aging theories and the zero-sum game. *Rejuvenation Res* 2014;17:1-2.
6. Lobo RA. Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. *Maturitas* 2008;60:10-18.
7. Poehlman ET. Menopause, energy expenditure, and body composition. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:603-611.
8. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2404-2411.
9. National Cholesterol Education Program (NCEP): Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3121.
10. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
11. Cerdas-Pérez S. Síndrome metabólico en la peri y postmenopausia. *Fármacos* 2009;(Edición especial):58-61.
12. Sánchez-Rodríguez MA, Martínez-Cruz M, Correa-Muñoz E, Mendoza-Núñez VM. Relationship between metabolic syndrome components and oxidative stress in elderly community-dwelling Mexicans. *Ann Nutr Metab* 2010;56:302-307.
13. Sánchez-Rodríguez MA, Zacarías-Flores M, Arronte-Rosales A, Correa-Muñoz E, Mendoza-Núñez VM. Menopause as a risk factor for oxidative stress. *Menopause* 2012;19:361-367.
14. Harman D. Free radical theory of aging. *Mutat Res* 1992;275:257-266.
15. Holvoet P, de Keyzer D, Jacobs Jr DR. Oxidized LDL and the metabolic syndrome. *Future Lipidol* 2008;3:637-649.
16. Park SH, Kim JY, Lee JH, Park HY. Elevated oxidized low-density lipoprotein concentrations in postmenopausal women with the metabolic syndrome. *Clin Chim Acta* 2011;412:435-440.
17. Sánchez-Rodríguez M, Mendoza-Núñez VM, García-Sánchez A, González-González B, Rodríguez-Torres E, González-Obregón A. Valores de referencia para poblaciones senecta y adulta de la Ciudad de México. Parámetros bioquímicos y hematológicos. *Acta Bioquím Clin Latinoam* 1998;32:397-405.
18. Jentzsch AM, Bachmann H, Fürst P, Biesalski HK. Improved analysis of malondialdehyde in human body fluids. *Free Radic Biol Med* 1996;20:251-256.
19. Heinemann LAJ, Potthoff P, Schneider HPG. International versions of the Menopause Rating Scale (MRS). *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:28.
20. Menopause rating scale information. Available at: http://www.menopause-rating-scale.info/documents/Ref_Values_CountrGr.pdf. Accessed July 5, 2014.
21. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *J Psychosom Res* 2000;48:555-560.
22. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. The diagnostic validity of the Athens Insomnia Scale. *J Psychosom Res* 2003;55:263-267.
23. Monterossa A, Blumel J, Chedraui P. Increased menopausal symptoms among Afro-Colombian women as assessed with the Menopause Rating Scale. *Maturitas* 2008;59:182-190.
24. Li C, Wilawan K, Samsioe G, Lidfeldt J, Agardh CD, Nerbrand C. Health profile of middle-aged women: The Women's Health in the Lund Area (WHILA) study. *Human Rep* 2002;17:1379-1385.
25. Chedraui P, Pérez-López FR, Aguirre W, Calle A, Hidalgo L, León-León P, et al. Beliefs regarding menopausal hot flushes among climacteric women as assessed with the Hot Flush Beliefs Scale. *Maturitas* 2010;66:298-304.
26. Venturini D, Simão AN, Sripes NA, Bahls LD, Melo PA, Belinetti FM, et al. Evaluation of oxidative stress in overweight subjects with or without metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:2361-236.

27. Kim M, Paik JK, Kang R, Kim SY, Lee SH, Lee JH. Increased oxidative stress in normal-weight postmenopausal women with metabolic syndrome compared with metabolically healthy overweight/obese individuals. *Metabolism* 2013;62:554-560.
28. Park S, Kim M, Paik JK, Jang YJ, Lee SH, Lee JH. Oxidative stress is associated with C-reactive protein in non-diabetic posmenopausal women, independent of obesity and insulin resistance. *Clin Endocrinol* 2013;79:65-70.
29. Grattaglione I, Palmieri VO, Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Oxidative stress-induced risk factors associated with the metabolic syndrome: a unifying hypothesis. *J Nutr Biochem* 2008;19:491-504.
30. Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause*. 2014 Jan 27. [Epub ahead of print]
31. Doshi SB, Agarwal A. The role of oxidative stress in menopause. *J Midlife Health* 2013;4:140-146.
32. Deeks AA. Psychological aspects of menopause management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003;17:17-31.
33. Samsroe G, Dören M, Lobo RA. Acute symptoms of the menopause. *Women's Health Med* 2006;3:282-286.
34. Lesgards JF, Durand P, Lassarre M, Stricker P, Lesgards G, Lantaume A, Prost M, Lehucher-Michel MP. Assessment of lifestyle effects on the overall antioxidant capacity of healthy subjects. *Environ Health Perspect* 2002;110:479-486.
35. Irie M, Asami S, Ikeda M, Kasai H. Depressive state related to female oxidative DNA damage via neutrophil activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;311:1014-1018.
36. Irie M, Miyata M, Kasai H. Depression and possible cancer risk due to oxidative DNA damage. *J Psych Res* 2005;39:553-560.
37. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 2001;44:129-146.
38. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities - the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996;334:3743-81.