



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

***“RELACIÓN DEL SÍNDROME METABÓLICO CON EL  
ESTRÉS OXIDATIVO EN MUJERES ADULTAS  
MAYORES”***

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA

**ANA KAREN MARTÍNEZ TREJO**

DIRECTOR: DRA. MIRNA RUIZ RAMOS

ASESOR: DR. VÍCTOR MANUEL MENDOZA NÚÑEZ



MÉXICO, D.F.

NOVIEMBRE, 2015.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez por todo su apoyo, atención y asesorías proporcionadas aún con su gran carga de trabajo que su puesto implica.

A la Dra. Mirna Ruiz Ramos por su apoyo, confianza y sobre todo por la dirección y asesoría de este trabajo.

A mis sinodales, a la Dra. Juana Pérez Rosado, la QBF Taide Laurita Arista Ugalde y la QFB Ixel Venecia González Herrera, por el tiempo y dedicación para la revisión de este trabajo, así como por todos sus comentarios, observaciones y acertadas correcciones.

Agradezco a todos los miembros de la Unidad de Investigación en Gerontología de la Facultad de estudios superiores Zaragoza, UNAM, por todo el apoyo brindado durante mi estancia ahí, ya que sin ellos no sería posible la terminación de este trabajo.

En particular a mis compañeros y amigos M. C. Beatriz Hernández Monjaraz, QFB Gie Bele García Discua, Griselda Serralde Fierros, Eder Alexis Batalla González, Erick Jacinto Gonzalez Alcantara y Mario Chavez Ocaña, por haberme apoyado en la parte experimental de este trabajo.

## **DEDICATORIAS**

A Dios, por haberme permitido llegar a ésta meta, porque sé que Él no me abandona.

A mis padres, Luis y Juanita, quiero dedicarles este éxito con mucho amor y respeto, ustedes han sido un gran apoyo en todos los sentidos y a pesar de las adversidades siempre han estado conmigo, quiero agradecerles por su gran confianza que han puesto en mí desde el primer día que pisé el preescolar hasta el día de hoy. ¡Los amo muchísimo!

A mis hermanos, Mony, Isaac y Dany, gracias por todo el apoyo, su ánimo, por las noches de desvelo para hacerme compañía, pero sobre todo por confiar en mí y darme consejo en momentos de desánimo. ¡Los amo mucho hermanitos!

A Erick, mi gran amor, gracias por estar a mi lado en esta etapa de mi vida, has sido mi gran apoyo y gracias por tus palabras que siempre me dan mucha fortaleza. ¡Te amo mucho!

A mis amigos, Gris, Eder, Mario, por haberme acompañado en esta experiencia por su cariño y apoyo. También a todos mis amigos y familiares que me ha dado ánimo para continuar adelante. Muchas gracias.

# ÍNDICE

I.	Resumen.....	1
II.	Abstract.....	2
III.	Introducción.....	3
IV.	Marco teórico.....	5
IV.1	Envejecimiento.....	7
IV.2	Teorías del envejecimiento.....	9
IV.3	Radicales Libres.....	12
IV.3.1	Producción de Radicales Libres.....	13
IV.3.2	Daño a Biomoléculas.....	15
IV.4	Sistema Antioxidante.....	19
IV.5	Estrés Oxidativo.....	22
IV.6	Síndrome Metabólico.....	25
IV.7	Relación del Síndrome Metabólico con el Estrés Oxidativo.....	30
V.	Planteamiento del problema.....	36
VI.	Hipótesis.....	37
VII.	Objetivos.....	38
VII.1	Objetivo general.....	38
VIII.	Material y métodos.....	39
VIII.1	Tipo de estudio.....	39
VIII.2	Universo de estudio.....	39
VIII.3	Variables.....	40
VIII.3.1	Clasificación de variables.....	40
VIII.3.2	Operacionalización de variables.....	41
VIII.4	Técnicas.....	43
VIII.5	Análisis estadístico.....	54
IX.	Resultados.....	55
X.	Discusión.....	59
XI.	Conclusiones.....	66
XII.	Perspectivas.....	67
XIII.	Referencias.....	68

## ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro IV.1	Criterios de NCEP-ATP-III (2001) para el diagnóstico de síndrome metabólico.	29
Cuadro IV.2	Revisión sistemática de la relación del síndrome metabólico con el estrés oxidativo.	33
Cuadro VIII.1	Operacionalización de variables dependientes.	41
Cuadro VIII.2	Operacionalización de variables independientes.	42
Cuadro VIII.3	Preparación de curva de calibración para lipoperóxidos.	46
Cuadro VIII.4	Valores de corte para los marcadores de estrés oxidativo.	52
Cuadro IX.1	Marcadores bioquímicos y antropométricos por grupo de estudio.	55
Cuadro IX.2	Marcadores de estrés oxidativo por grupo de estudio.	55
Cuadro IX.3	Frecuencias de marcadores de estrés oxidativo anormales por grupo de estudio.	56
Cuadro IX.4	Frecuencia y grado de estrés oxidativo por grupo de estudio.	56
Cuadro IX.5	Presencia de síndrome metabólico como factor de riesgo para los marcadores de estrés oxidativo anormales.	57
Cuadro IX.6	Presencia de componentes del síndrome metabólico como factores de riesgo de estrés oxidativo.	57
Cuadro IX.7	Relación entre los marcadores de estrés oxidativo con los componentes del síndrome metabólico.	58

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura IV.1	Transición demográfica de adultos mayores en México del 2010 al 2050.	5
Figura IV.2	Proyección de la población de adultas mayores en 2050.	6
Figura IV.3	Mecanismos biológicos que afectan directamente al proceso de envejecimiento.	9
Figura IV.4	Reacciones en cadena de la peroxidación lipídica.	17
Figura IV.5	Clasificación de los sistemas antioxidantes.	20
Figura IV.6	Estructura molecular de los estrógenos.	22
Figura IV.7	Generación de estrés oxidativo por el desequilibrio de especies oxidantes y especies antioxidantes.	23
Figura IV.8	Principales enfermedades involucradas en el proceso del envejecimiento y el estrés oxidativo.	25
Figura IV.9	Resistencia a la insulina por alteraciones en su receptor.	28

## ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADP	Adenosindifosfato
AGE's	AdvancedGlucosylationEnd-products
AGL	Ácidos grasos libres
AGP	Ácidos grasos poliinsaturados
ATP	Adenosintrifosfato
Cat	Catalasa
CAT	Capacidad antioxidante total
CONAPO	Consejo Nacional de Población
Cu-SOD	Superóxidodismutasa citoplasmática
DM	Diabetes mellitus
Ec-SOD	Superóxidodismutasa extracelular
EOx	Estrés oxidativo
ERN's	Especies reactivas de nitrógeno
ERO's	Especies reactivas de oxígeno
FNT- $\alpha$	Factor de necrosis tumoral alfa
GAP	Brecha antioxidante
GSSG	Glutación oxidado
GPx	Glutación peroxidasa
HDL	Lipoproteína de alta densidad
HTA	Hipertensión arterial
IL-6	Interleucina 6
IC <sub>95%</sub>	Intervalo de confianza al 95%
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
LDL	Lipoproteína de baja densidad
LPO	Lipoperóxidos
MDA	Malondialdehído
Mn-SOD	Superóxidodismutasa mitocondrial
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
PAI1	Factor inhibidor de la activación del plasminógeno 1
RI	Resistencia a la insulina
RM	Razón de momios



RL	Radicales libres
SM	Síndrome metabólico
SOD	Superóxidodismutasa
TAD	Tensión arterial diastólica
TAS	Tensión arterial sistólica
TBA	Ácido tiobarbitúrico
TBARS	Sustancias reactivas con el ácido tiobarbitúrico
TMP	1,1,3,3-tetrametoxipropeno
TG	Triglicéridos
Vit C	Vitamina C, ácido ascórbico
Vit E	Vitamina E
VLDL	Lipoproteína de muy baja densidad
8-EpiPGF2 $\alpha$	8-epi-prostaglandinF2 $\alpha$
8-OHdG	8-hidroxi-2-desoxiguanosina
8-OHG	8-hidroxiguanosina

## I. Resumen

**Antecedentes:** El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de desórdenes metabólicos caracterizado por la presencia de obesidad, dislipidemia, hiperglucemia o resistencia a la insulina e hipertensión arterial. Estas alteraciones se han relacionado con el incremento de estrés oxidativo (EOx). En este sentido, la prevalencia de SM en la vejez es significativamente mayor en mujeres, sin embargo son escasos los estudios relativos a la asociación del SM con el EOx.

**Objetivo:** Determinar la relación del SM con el EOx en mujeres adultas mayores.

**Métodos:** Se llevó a cabo un estudio transversal de tipo analítico con 55 mujeres adultas mayores, las cuales se dividieron en dos grupos, 26 sanas y 29 con síndrome metabólico clasificadas por los criterios de la ATP III. A todas las participantes se les realizaron pruebas bioquímicas y antropométricas para clasificar su estado de salud. Asimismo, para determinar el EOx se midieron los niveles de los lipoperóxidos (LPO), la actividad eritrocitaria de las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPx), así como la capacidad antioxidante total (CAT), la razón SOD/GPx y la brecha antioxidante (GAP). Los datos fueron analizados por medio de t de Student como prueba de comparación, Razón de Momios y regresión lineal. Para todas las pruebas se consideró como significancia estadística un valor de  $p < 0.05$ .

**Resultados:** Se observó una concentración significativamente más alta de LPO en el grupo con SM (sanas,  $0.249 \pm 0.066$  vs. SM,  $0.352 \pm 0.076$   $\mu\text{mol/L}$   $p < 0.001$ ) aunada a una actividad significativamente menor de la SOD (sanas,  $176 \pm 22$  vs. SM,  $163 \pm 17$  UI/L,  $p < 0.05$ ). Respecto a la relación del SM como factor de riesgo para niveles altos de LPO, se encontró una RM de 22.8 (IC<sub>95%</sub> 4.45-116.73,  $p < 0.0001$ ), aunado con una RM de 4.2 (IC<sub>95%</sub> 1.35-13.06) para la actividad de SOD baja. Asimismo, se observó una correlación positiva entre los niveles de LPO con el perímetro de la cintura ( $r = 0.26$ ,  $p < 0.05$ ), presión arterial sistólica ( $r = 0.38$ ,  $p < 0.01$ ), concentración de glucosa ( $r = 0.28$ ,  $p < 0.05$ ), concentración de triglicéridos ( $r = 0.57$ ,  $p < 0.001$ ), y una correlación negativa con la concentración de HDL ( $r = -0.45$ ,  $p < 0.001$ ), aunado a una correlación positiva entre la actividad de la SOD con la concentración de HDL ( $r = 0.30$ ,  $p < 0.05$ ).

**Conclusiones:** Nuestros hallazgos sugieren que el SM es un factor de riesgo significativo para la presencia de EOx en mujeres adultas mayores.

## II. Abstract

**Background:** Metabolic syndrome (MS) is a group of metabolic disorders characterized by the presence of obesity, dyslipidemia, hyperglycemia or insulin resistance and hypertension. These alterations have been associated with increased oxidative stress (OxS). In this sense, the prevalence of MS in the elderly is significantly higher in women, but there are few studies on the association between MS and the OxS.

**Objective:** To determine the relationship between MS and the OxS in older women.

**Methods:** A cross-sectional analytical study of 55 older women, which were divided into two groups, 26 healthy and 29 with metabolic syndrome classified by the ATP III criteria was conducted. All participants were performed biochemical and anthropometric to rate their health tests. Also, to determine the levels OxS lipoperoxides (LPO) activity of erythrocyte antioxidant enzymes superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPx) and total antioxidant capacity (TAC) were measured, the ratio SOD / GPx and antioxidant gap (GAP). Data were analyzed using Student t test and comparison, odds ratios and linear regression. For all tests statistical significance was considered a value of  $p < 0.05$ .

**Results:** a significantly higher concentration of LPO in the group with MS (healthy, SM vs.  $0.249 \pm 0.066$ ,  $0.352 \pm 0.076$  mmol / L  $p < 0.001$ ) coupled with a significantly lower SOD activity (healthy, was observed  $176 \pm$  SM  $22$  vs.  $163 \pm 17$  IU / L,  $p < 0.05$ ). Regarding the relationship of MS as a risk factor for high levels of LPO, an OR of 22.8 he was found (95% 4.45-116.73,  $p < 0.0001$ ), combined with an OR of 4.2 (95% CI 1.35-13.06) for activity SOD low. Furthermore, a positive correlation between the levels of LPO with waist circumference ( $r = 0.26$ ,  $p < 0.05$ ), systolic blood pressure ( $r = 0.38$ ,  $p < 0.01$ ), glucose concentration ( $r = 0.28$ ,  $p$  observed  $< 0.05$ ), triglycerides ( $r = 0.57$ ,  $p < 0.001$ ), and negatively correlated with the concentration of HDL ( $r = - 0.45$ ,  $p < 0.001$ ), coupled with a positive correlation between SOD activity with the HDL concentration ( $r = 0.30$ ,  $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** Our findings suggest that MS is a significant risk factor for the presence of OxS in older women.

### III. Introducción

Durante las últimas décadas, México se ha enfrentado a un gran problema de salud pública, ya que ha habido un incremento notorio de las enfermedades crónicas no transmisibles, como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, el síndrome metabólico, la artritis, etc. El síndrome metabólico (SM) es uno de los padecimientos más frecuentes en México, los componentes son obesidad abdominal, alteraciones en el metabolismo de glucosa y lípidos, así como la tensión arterial elevada. Tener presentes estos elementos implica un alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 o enfermedad cardiovascular. Por otro lado, se ha observado que los pacientes que tienen SM, presentan un desequilibrio entre especies oxidativas/antioxidantes, lo que conlleva al desarrollo de estrés oxidativo (EOx).

La edad y el género juegan un papel importante para la presencia de EOx, así como para SM. El EOx aumenta con la edad, y en estudios previos se ha demostrado que en los hombres, los niveles de EOx son mayores que en las mujeres. Sin embargo, con respecto al SM se sabe que hay una mayor prevalencia de éste en las mujeres, la literatura sugiere que esto se debe a que durante la transición a la menopausia aumentan las concentraciones de colesterol LDL y disminuyen las del colesterol HDL, además de un aumento significativo en las concentraciones de glucosa e insulina. Este fenómeno estaría provocando que

en las mujeres con SM aumentara el riesgo de presentar EOx en comparación con las mujeres sanas, lo cual no está del todo documentado, es por ello que en el siguiente estudio se pretende valorar la relación del SM con el EOx en mujeres adultas mayores, lo que permitiría disponer de información científica para proponer programas de prevención y control del SM y con ello disminuir la prevalencia de diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular en mujeres adultas mayores.

#### IV. Marco teórico

La situación demográfica está cambiando en México, así como alrededor del mundo, se ha inclinado hacia una mayor cantidad de personas adultas mayores. En 2009, el Consejo Nacional de Población (CONAPO) contabilizó 4, 512, 780 hombres adultos mayores de entre 60 y 95 años de edad, por otro lado, 5, 149, 804 mujeres del mismo rango de edad.<sup>1</sup> En 2010, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) reportó que la esperanza de vida en nuestro país es de 71 años para hombres y de 77 años para las mujeres. Para el 2030 se estima que la esperanza de vida será de 79 años para las mujeres.<sup>2-3</sup> En tanto para el 2050, la esperanza de vida superará los 80 años (figuras IV.1 y IV.2).

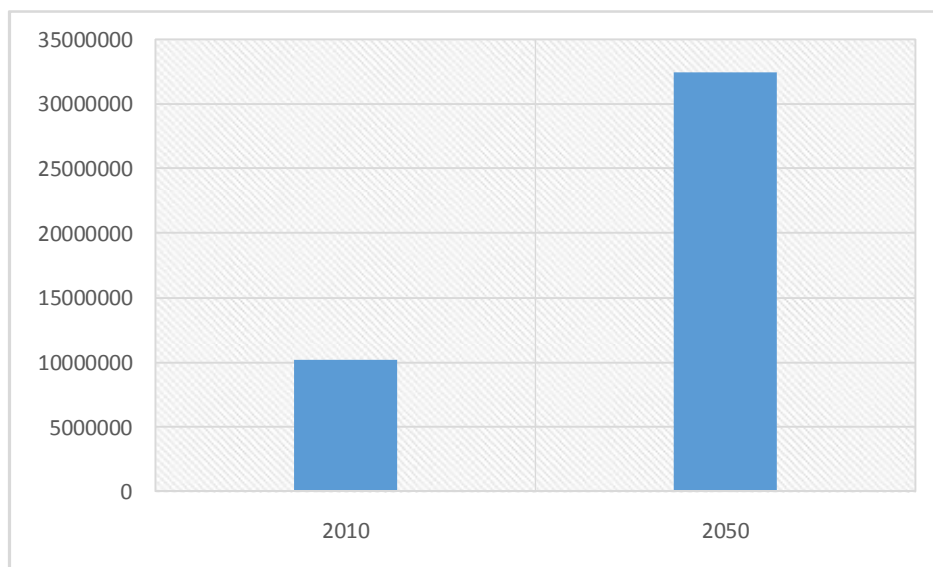


Figura IV.1. Transición demográfica de adultos mayores en México del 2010 al 2050.<sup>1</sup>

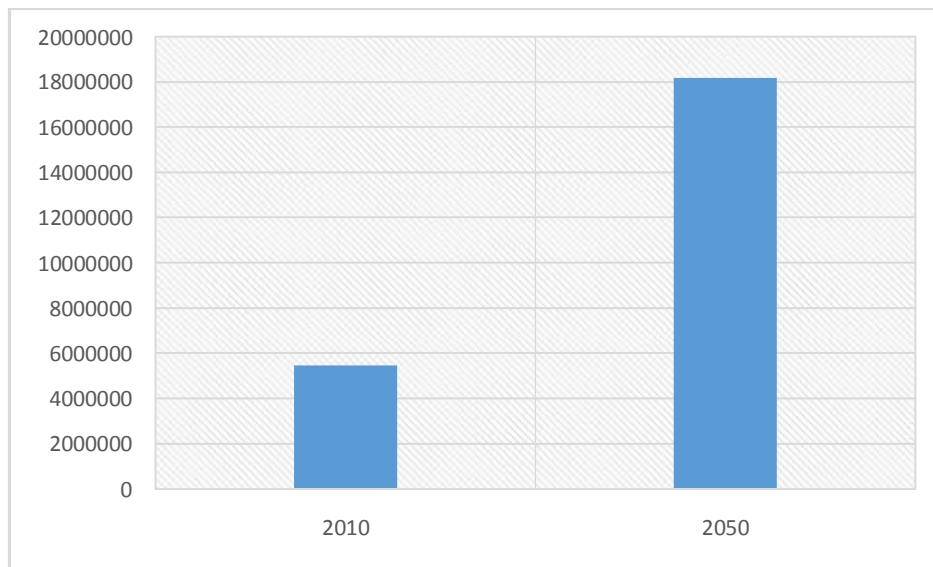


Figura IV.2. Proyección de la población de adultas mayores en 2050.<sup>1</sup>

Otro cambio importante que se ha generado con el paso de los años, es la causa de muerte. Mientras en el pasado la principal causa de muerte eran las enfermedades infecciosas, actualmente los patrones de enfermedad y muerte se han inclinado hacia las enfermedades crónicas no transmisibles tales como hipertensión, diabetes, artritis, enfermedad pulmonar, ataque al corazón, cáncer y embolia. En las mujeres, la primera causa de muerte son las enfermedades del corazón desde 1970, la segunda es diabetes mellitus.<sup>4</sup>

Por todo esto, las mujeres adultas mayores se vuelven una población vulnerable y es de nuestro interés estudiarla, ya que a medida que la esperanza de vida aumenta los padecimientos aunados con la vejez son mayores así como también el riesgo de desarrollar padecimientos como el SM y EOx. A continuación se presenta la información teórica relevante que nos permita enmarcar este estudio.

## IV.1 Envejecimiento

Dentro del ciclo de vida se han propuesto cinco etapas: infancia, adolescencia, juventud, adultez (madurez) y vejez.<sup>5</sup> Según esta secuencia, hablando biológicamente, el cuerpo humano alcanza la madurez entre los 25 y 30 años donde se encuentra con la vitalidad y salud en el mejor momento. Sin embargo, después de alcanzar el máximo de esta condición, alrededor de los 45 años, se desencadena un proceso llamado envejecimiento.<sup>6</sup>

El envejecimiento se caracteriza por la disminución de la funcionalidad del organismo que a lo largo del tiempo afecta en la funcionalidad del individuo. Es un proceso gradual y adaptativo debido a una disminución en el equilibrio homeostático, que se ve afectado por cambios fisiológicos, bioquímicos, psicológicos y sociales que afectan a cada individuo de acuerdo a los retos enfrenta a lo largo de la historia y el ambiente.<sup>7-8</sup> Este proceso es considerado asincrónico, es decir, no se desencadena de manera igual entre las personas e incluso en un solo individuo no todo el organismo envejece a la misma velocidad.<sup>9-</sup>

10

Para entender mejor el proceso del envejecimiento es provechoso considerar los principales mecanismos biológicos relacionados con éste, los cuales son: la homeostasis, la alostasis, la carga alostática, y el EOx como se observa en la figura IV.3.

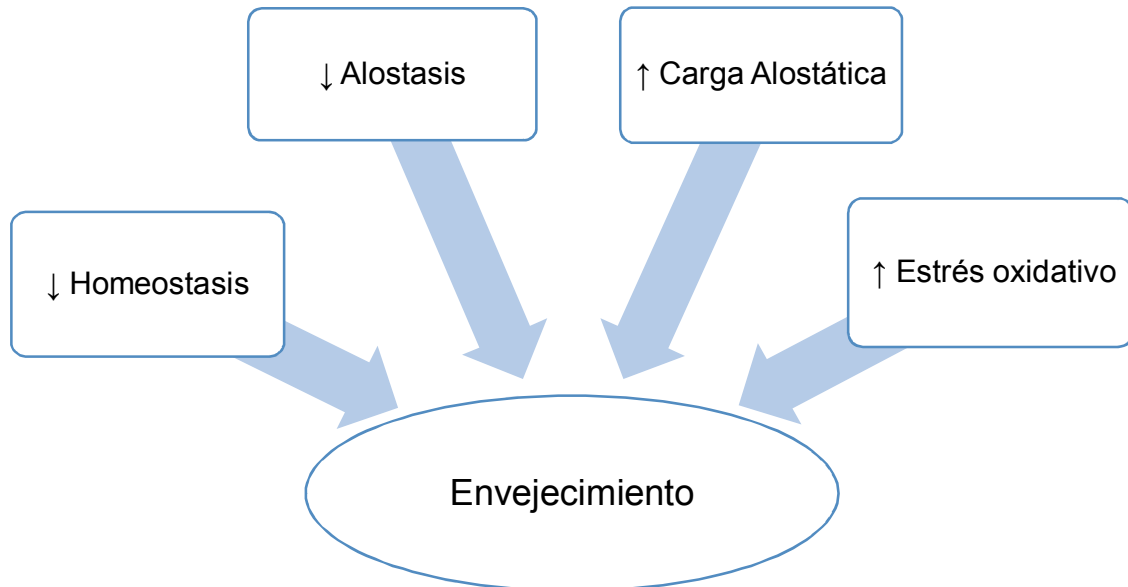
Para empezar, el término de *homeostasis*, introducido por Walter B. Cannon en 1932, se refiere al equilibrio que presenta un organismo, un balance fisiológico que tiene un rango estrecho de variabilidad y que hacen posible la vida, estos mecanismos incluyen la regulación de la temperatura corporal, la regulación de pH, la tensión arterial, etcétera.<sup>11-12</sup>



La *alostasis* se refiere a la capacidad que tiene el cuerpo de responder ante adversidades o desafíos por medio del sistema neuroendocrino, el sistema nervioso autónomo y el sistema inmunológico, ello lo logra a través de la producción de hormonas y mediadores, por ejemplo, cortisol, adrenalina y las citoquinas. La alostasis es un proceso que nos facilita enfrentar al estrés tanto psíquico como físico, interno o externo, de esta manera el organismo tiende a construir una respuesta adaptativa ante la situación que altera el funcionamiento, llevando a un nuevo equilibrio.<sup>12-13</sup>

La *carga alostática* se da cuando la liberación de los mediadores no se termina de manera eficiente, sus efectos sobre células diana se prolongan, dando lugar a otras consecuencias que pueden incluir la desensibilización del receptor y el daño tisular. Esto se refiere al precio que el tejido u órgano paga por una respuesta alostática hiperactiva o administrada de manera ineficiente.<sup>13-14</sup>

La homeostasis y la alostasis son mecanismos biológicos que a medida que avanza la edad van perdiendo la capacidad para mantener el equilibrio en el organismo. La carga alostática, por su parte, va aumentando conforme la edad aumenta, propiciando la aparición de enfermedades infecciosas, pero sobre todo crónicas no transmisibles, como el síndrome metabólico.



FiguraIV.3. Mecanismos biológicos que afectan directamente al proceso de envejecimiento.

## IV.2 Teorías del envejecimiento

El envejecimiento es un fenómeno muy complejo y difícil de explicar, por ello se han planteado diversas teorías que nos explican desde distintos puntos de vista este fenómeno. La clasificación más relevante es la de Goldstein *et. al.* (1971) los cuales dividieron estas teorías en dos grandes grupos: teorías no estocásticas y estocásticas.<sup>15</sup>

- a) En las teorías no estocásticas, conocidas también como deterministas, se explica el envejecimiento como un proceso predeterminado en el genoma de cada humano, es decir, se describe por medio de variables definidas,

que se observan de la misma manera cada que se estudia el fenómeno. Estas incluyen:<sup>15-18</sup>

- Teoría evolucionista. La naturaleza, por medio de la evolución, estableció un sistema genético que estructura la desaparición de los individuos. El proceso de envejecimiento es una constante en la vida, está presente en todas las especies. Esta teoría explica que de esta manera se garantiza el vigor juvenil, útil para la reproducción y así conservar la especie.
- Teoría de límite Hayflick. Teoría de la capacidad replicativa finita de las células que explica que el envejecimiento está determinado por un gen que desencadena el proceso.
- Teoría inmunológica. En esta teoría se explica que el genoma nuclear opera como “reloj molecular” el cual controla los cambios del organismo, donde el timo juega un papel importante debido que, al alterarse la función de los linfocitos T, disminuye la inmunidad propiciando la aparición de enfermedades como cáncer.
- Teoría neuroendocrina. Esta teoría se refiere a cambios morfológicos a nivel neuronal, provocando cambios a nivel endocrino, que a su vez provoca el envejecimiento.

b) Las teorías estocásticas o también llamadas ambientales, explican el envejecimiento como consecuencia de la acumulación de alteraciones a lo largo del tiempo, debido a la exposición a factores exógenos nocivos. Estas incluyen las siguientes teorías:<sup>15-20</sup>

- Del error catastrófico. Esta teoría hace referencia a los errores en la síntesis de proteínas y ADN, que a su vez llevan a un error en la homeostasis provocando muerte celular. Actualmente se sabe que el envejecimiento no está acompañado por la síntesis de proteínas defectuosas.

- Del entrecruzamiento. También llamada Teoría de los enlaces cruzados, explica que la formación de enlaces moleculares entre proteínas o cadenas de ácidos nucleicos se incrementa conforme avanza la edad.
- Del desgaste. Explica el envejecimiento por medio de la acumulación de la ruptura de productos citoplasmáticos, los cuales son perjudiciales para la célula, dañando así tejidos y órganos importantes conduciendo a la vejez.
- Genético-estocástica. Explica que los daños al azar provocados al ADN se deben al entorno celular en el envejecimiento.
- De la mutación somática. También conocida como Teoría de la mutación genética, donde se ve al envejecimiento como consecuencia de las alteraciones genéticas en el ADN nuclear de las células somáticas.
- De la restricción calórica. Esta teoría, apoya la hipótesis de que la privación alimentaria causando un metabolismo bajo, conlleva a la prolongación de la vida, esto se basa en que hay mayor reparación del ADN, efecto antioxidante y disminuye el número de enfermedades.
- De los RL. En esta teoría se explican los efectos perjudiciales imprevistos causados a tejidos por reacciones de radicales libres.

La teoría de los RL es de las más aceptadas para explicar el envejecimiento, propuesta por Denham Harman en 1956 donde dice que “los radicales libres reactivos formados dentro de las células pueden oxidar biomoléculas y conducir a muerte celular y daño tisular” produciendo el envejecimiento.<sup>21</sup> La teoría de los RL surgió de la premisa de que un único proceso común, el envejecimiento, es modificado por factores ambientales genéticos.<sup>22</sup> Ésta teoría postula que el proceso de envejecimiento se debe a las reacciones de los RL, principalmente por las reacciones del metabolismo normal donde se encuentra involucrado el O<sub>2</sub>, además de procesos no enzimáticos en donde la presencia de éstos es prominente e inocua en los seres vivos.<sup>23-26</sup>

### IV.3 Radicales libres

Desde el punto de vista químico los RL son todas aquellas especies químicas, cargadas o no, que en su estructura atómica presentan un electrón desapareado o impar en el orbital externo, dándole una configuración espacial que los vuelve muy inestables. Desde el punto de vista molecular, son pequeñas moléculas o fragmentos de moléculas que contienen uno o más electrones no apareados capaces de una existencia independiente. Un RL se puede considerar como un enlace abierto o a la mitad de un enlace, por lo que es químicamente muy reactivo. Una molécula puede convertirse en RL tanto por ganancia como por pérdida de electrones, y también cuando un enlace se rompe simétricamente en dos fragmentos conservando cada uno de ellos un electrón. Si un RL reacciona con un no radical, se produce otro RL, con lo cual se pueden originar reacciones en cadena.<sup>27-30</sup>

Sin embargo existen moléculas que no contienen electrones desapareados pero que participan en reacciones que elevan a los agentes prooxidantes y se consideran como RL, son conocidas como especies reactivas de oxígeno (ERO's) si son derivados de oxígeno y si son derivados del nitrógeno son llamados especies reactivas de nitrógeno (ERN's).<sup>31</sup>

Las ERO's y las ERN's se producen en nuestro organismo para ayudar a mantener la homeostasis a nivel celular, en los tejidos sanos y juegan un papel importante como moléculas de señalización siempre y cuando se mantengan en concentraciones moderadas. Por ello, vale la pena destacar el papel benéfico de los RL, entre otros se encuentran:<sup>32-33, 37-38</sup>

1. La apoptosis de las células decadentes o defectuosas.
2. Inducción de la respuesta mitogénica.
3. Defensa ante microorganismos y células cancerosas.
4. Oxigenasas para la generación de prostaglandinas y leucotrienos.
5. Regulación del tono vascular.
6. Regulación inmunológica.

#### IV.3.1 Producción de Radicales Libres

La mitocondria es la fuente principal de RL. Esto se lleva a cabo a nivel de la cadena de transporte de electrones, cuyo pasaje a través de la membrana interna mitocondrial genera un gradiente eléctrico que aporta la energía necesaria para formar el ATP o adenosina trifosfato. En este proceso de fosforilación oxidativa el oxígeno actúa como aceptor final de electrones. Una consecuencia directa de este proceso es que entre los nutrientes iniciales y la generación de energía al final del proceso, se forman varias moléculas con diferente grado de oxidación. Algunas de ellas puede entregar 1 o 2 electrones al oxígeno y producir intermediarios parcialmente reducidos que son los RL.<sup>39-41</sup>

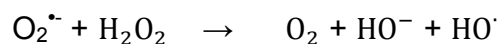
Otras fuentes son los peroxisomas, organelos del citosol muy ricos en oxidasas y que generan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Los leucocitos polimorfonucleares constituyen otra fuente importante, cuando se activan por diversas proteínas que actúan específicamente sobre ellos. Los leucocitos poseen en sus membranas la enzima NADPH oxidasa generadora de O<sub>2</sub> que en presencia de hierro se transforma en el altamente tóxico OH<sup>-</sup>. Esta situación se da particularmente en los procesos inflamatorios.<sup>40</sup>

El radical superóxido es considerado como la ERO's primaria ya que una vez formado puede dar lugar a ERO's secundarias, es producido por las reacciones del oxígeno que se dan en condiciones normales dentro de la mitocondria, el oxígeno es capaz de tomar electrones de otras moléculas por auto oxidaciones no enzimáticas. Es producto de la reducción del oxígeno por la entrada de un electrón ( $O_2^{\cdot-}$ ). Si se transfieren dos electrones, el producto es el ion peróxido ( $O^{2-}$ ) que no es radical libre y que en presencia de dos protones forma peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ).<sup>31-34, 41</sup>

La formación del RL hidroxilo involucra algunos metales como el fierro y el cobre en su forma reducida participan en su formación ya que son capaces de transferir un tercer electrón al peróxido de hidrógeno, lo que ocasiona una ruptura de la unión O-O y da lugar al ion hidroxilo ( $OH^-$ ) y al RL hidroxilo ( $HO\cdot$ ). Esta es la reacción de Fenton que se lleva a cabo *in vivo*:<sup>31, 34</sup>



Otro camino para la formación del radical hidroxilo es a través de la reacción de Haber-Weiss en donde el radical superóxido reacciona con el peróxido de hidrógeno:<sup>31</sup>



Otros radicales reactivos derivados del oxígeno que se pueden formar en los sistemas vivos son los radicales peroxilo ( $ROO\cdot$ ). El radical más simple peroxilo es  $HOO\cdot$ , que es la forma protonada del superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ), y por lo general se denomina ya sea radical hidroperoxilo o radical perhidroxilo. A su vez este puede dar lugar al hidroperóxido orgánico ( $ROOH$ ).<sup>32, 35-37</sup>

Del grupo de los compuestos oxigenados que no son radicales libres, se encuentran el oxígeno electrónicamente excitado singlete ( $^1\text{O}_2$ ), el ácido hipocloroso (HClO) producido por las enzimas NADPH oxidasa y mieloperoxidasa en los neutrófilos, estos son oxidantes ya que derivan del oxígeno molecular.

Las ERN's están conformados por el radical óxido nítrico ( $\text{NO}\bullet$ ) que se produce en los organismos superiores por la oxidación de uno de los átomos de nitrógeno terminales guanido de L-arginina. Este proceso es catalizado por enzimas óxido nítrico sintasas (NOS, siglas en inglés). Dependiendo del microambiente, el  $\text{NO}\bullet$  puede ser convertido a otras ERN's como catión nitrosonio ( $\text{NO}^+$ ), anión nitroxilo ( $\text{NO}^-$ ) o peroxinitrito ( $\text{ONOO}^-$ ), a su vez puede ser convertido en ácido perinitroso ( $\text{ONOOH}$ ). El dióxido de nitrógeno ( $\text{NO}_2$ ) y el trióxido de dinitrógeno ( $\text{N}_2\text{O}_3$ ) también pueden actuar como ERN's.<sup>35, 38</sup>

Como se ha expuesto, los RL son muy importantes para el buen funcionamiento de nuestro organismo, sin embargo, cabe mencionar que los RL a concentraciones mayores son perjudiciales para el funcionamiento del organismo llegando a desencadenar diversas patologías, afectando principalmente a las biomoléculas.

#### IV.3.2 Daño a biomoléculas

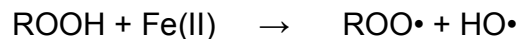
Las principales biomoléculas que se ven afectadas por el aumento de las concentraciones de RL son los lípidos, las proteínas, los carbohidratos y los ácidos nucleicos, pero pueden oxidar indiscriminadamente cualquier molécula orgánica.<sup>32,</sup>

<sup>34</sup>



a) Daño a lípidos.

Los ácidos grasos poliinsaturados (AGP), presentes en las membranas celulares son particularmente susceptibles al ataque de los RL mediante el proceso de peroxidación lipídica. Durante la fase de iniciación, el proceso se comienza cuando el RL quita un átomo de hidrógeno (H•) de un grupo metileno (-CH<sub>2</sub>-) para dar un RL(L•), el que después de un rearrreglo molecular (dieno conjugado), puede reaccionar con el oxígeno para originar el radical peroxilo (ROO•), este puede reaccionar con otros ácidos grasos de la membrana, formando más radicales lipídicos, mientras él mismo se transforma en hidroperóxido (ROOH), el que en presencia de varios complejos metálicos puede descomponerse en más radicales, incluyendo entre ellos al radical hidroxilo (HO•), lo que provoca un fenómeno de expansión del daño, en el que se considera que la peroxidación se ha propagado. (Figura IV.4) Por su parte, el hidroperóxido en presencia de algún metal como el hierro, puede descomponerse dando lugar a más RL que participarán en la cadena de la peroxidación lipídica:



En ausencia de iones metálicos los hidroperóxidos pueden acumularse en la membrana y con esto alterar su función, pueden transformarse en aldehídos, el más estudiado es el malondialdehído y es el marcador más importante para detectar la presencia de lipoperóxidos (LPO).<sup>42-44</sup>

La peroxidación lipídica provoca alteraciones en la membrana, tal como la permeabilidad ineficaz, la pérdida de la integridad de la misma y de los organelos celulares. Es un proceso degenerativo y está fuertemente vinculado al proceso de envejecimiento y la generación de enfermedades crónicas como la aterosclerosis.<sup>43</sup>

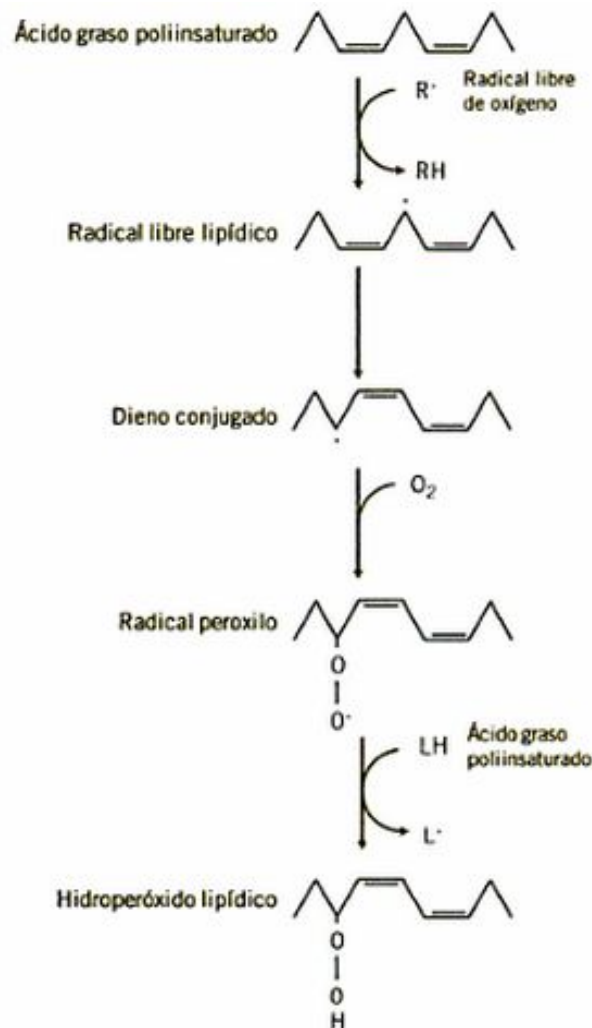


Figura IV.4. Reacciones en cadena de la peroxidación lipídica. (Tomado de Gil, 2010)<sup>44</sup>

b) Daño a proteínas.

El daño oxidativo a las proteínas no es tan agresivo como a los lípidos ya que las reacciones son más lentas, sin embargo, también tiene consecuencias perjudiciales. Casi todos los aminoácidos de las proteínas son blancos potenciales para la oxidación por ERO's. El radical hidroxilo (HO•) es muy reactivo con las proteínas y puede causar modificaciones en casi todos los residuos de aminoácidos, pero en particular ataca a la tirosina, fenilalanina, triptofano, histidina, metionina y cisteína, formando entrecruzamientos de tipo covalente e induce a la fragmentación de la cadena polipeptídica. Las proteínas oxidadas son

fácilmente degradadas por enzimas proteolíticas debido a la formación de grupos carbonilo, a la creación de nuevos grupos N-terminales, o a cambios conformacionales de la molécula. Algunos experimentos han mostrado que el radical peroxinitrito (ONOO-) oxida a las proteínas membranales y citoplásmicas, afectando su naturaleza física y química. La presencia del grupo carbonilo se ha utilizado como un parámetro para evaluar el daño en las proteínas. La oxidación de proteínas está implicada en el desarrollo de diversas enfermedades y el proceso de envejecimiento.<sup>43, 45-46</sup>

c) Daño a carbohidratos.

Los efectos de los RL sobre los carbohidratos, son poco conocidos, pero se ha establecido que el ácido hialurónico, la condroitina y el dermatán sulfato, son susceptibles a su degradación en presencia de las ERO's, particularmente a los radicales superóxido e hidroxilo, ello posiblemente altera la función de los proteoglicanos de los que forman parte, esto se ha relacionado con el proceso inflamatorio. Además, se ha relacionado con los RL y las proteínas ya que se forman productos de glicosilación conocidos como productos finales de glicosilación avanzada (AGE's, Advanced Glycosylation End-products)<sup>43, 47</sup>

d) Daño al ADN.

Cada parte del ADN es susceptible al ataque de los RL. La desoxirribosa al oxidarse puede inducir al rompimiento del enlace entre el azúcar y el grupo fosfato del siguiente nucleótido, mecanismo mediante el cual se forman rompimientos de cadena sencilla, los que son reparados por medio de las enzimas correspondientes. Cuando gran cantidad de radicales hidroxilo atacan una parte restringida de la molécula de ADN, se forman numerosos rompimientos de cadena sencilla, que podrían conducir a la formación de rompimientos de cadena doble, los que provocan daño permanente al material genético.<sup>45-48</sup>

Las bases nitrogenadas, por otra parte, reaccionan con los radicales hidroxilo, el tipo de alteración que se observa frecuentemente son las sustituciones que involucran al par de guanina-citosina. Es posible que el oxígeno reaccione con la guanina eliminándola del ADN, ocasionando el rompimiento de la cadena sencilla, o bien, que pueda generar un gran número de productos de reacción derivados de ella, que constituyen los sitios llamados sensibles al álcali. También se pueden observar deleciones y con menor frecuencia inserciones.<sup>45-48</sup>

Cuando el daño al ADN es reparado, se forma un compuesto de 8-hidroxiguanosina, la cual se encuentra en la orina humana y es utilizada como marcador de éste. La oxidación del ADN puede provocar mutagénesis y es un importante contribuyente al cáncer humano y el envejecimiento celular.<sup>45-48</sup>

#### IV.4 Sistema Antioxidante

Si bien los RL pueden causar daño a las biomoléculas, existe una defensa que ayuda a contrarrestar el efecto tóxico de los RL, se trata del sistema antioxidante. Un antioxidante se define como cualquier sustancia que se presenta a bajas concentraciones, comparado con el sustrato, y que previene la oxidación de éste.<sup>49</sup> Los sistemas de defensa antioxidante que utilizan los organismos aerobios protegen de los riesgos que pueden llevar al EOx. La defensa antioxidante se divide en antioxidantes enzimáticos y los no enzimáticos, principalmente.<sup>50-51</sup> También pueden clasificarse por el lugar donde se producen: intracelular, en la membrana celular o extracelular, o por el mecanismo en que actúan, los cuales son, prevenir la formación de RL (primarios) y capturar RL (secundarios) (Figura IV.5).<sup>42,8</sup>

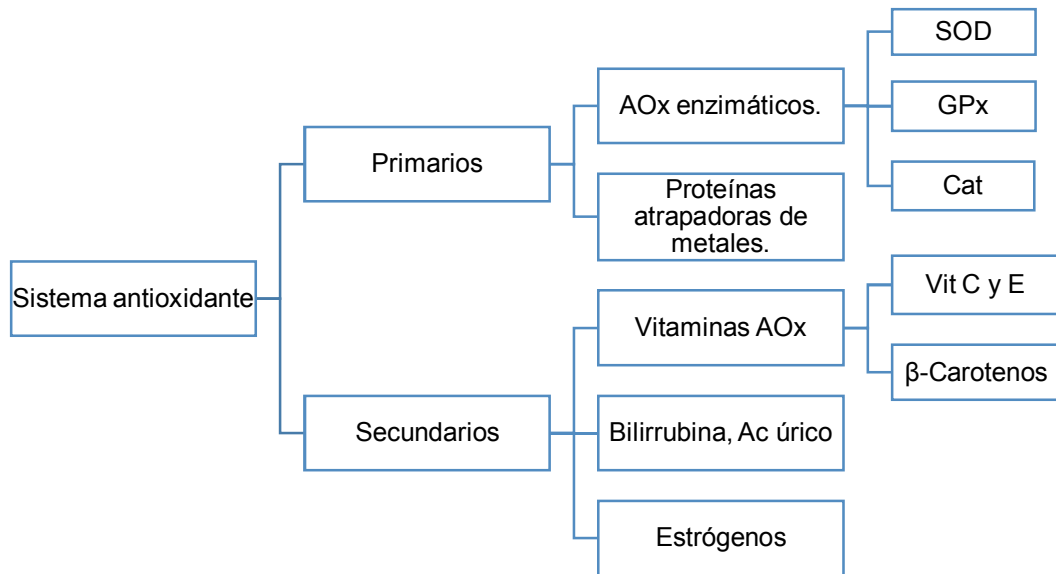
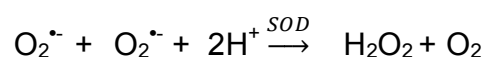


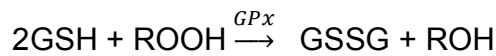
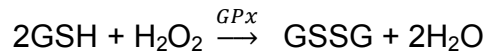
Figura IV.5. Clasificación de los sistemas antioxidantes. (Tomado y modificado de Sánchez-Rodríguez y Mendoza-Núñez 2003)<sup>8</sup>

Entre los antioxidantes más relevantes se encuentran los antioxidantes enzimáticos, estos son producidos dentro de la célula y son la superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx) y la catalasa (Cat). La SOD es capaz de llevar a cabo la dismutación del radical superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ) convirtiéndolo en peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) mediante la siguiente reacción:



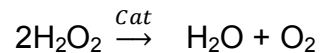
Existen varias formas de la SOD dependiendo del metal con el que se encuentra unida, Cu-SOD generada en el citoplasma, Mn-SOD que se produce en la mitocondria y la EC-SOD que es extracelular.<sup>49-50, 52</sup>

La GPx convierte el peróxido de hidrógeno en agua y los peróxidos lipídicos en moléculas inofensivas antes de que se puedan formar RL. Se compone de cuatro subunidades idénticas con un átomo de selenio cada una. Durante la reacción el glutatión es convertido a su forma oxidada (GSSG), como se observa a continuación:



En el humano se han descrito cuatro isoenzimas las cuales se han encontrado dentro y fuera de la célula.<sup>50, 52-53</sup>

Por último, la catalasa es una enzima tetramérica de subunidades proteicas, cada una contiene en su sitio activo un grupo hemo, se localiza en los eritrocitos y en los peroxisomas, en donde lleva a cabo su reacción.<sup>49, 53</sup>



Los antioxidantes no enzimáticos, a su vez los podemos dividir en hidrofílicos y lipofílicos. Entre los hidrofílicos se encuentra la vitamina C (ácido ascórbico), es considerado como el más importante antioxidante extracelular, ya que tiene una alta efectividad de atrapar radicales superóxido y peroxilo evitando así la iniciación de la peroxidación lipídica. La vitamina C además puede eliminar al oxígeno singulete, al peroxinitrilo, al dióxido de nitrógeno y al ácido hipocloroso. Otros componentes de este grupo son el ácido úrico, la bilirrubina y la albúmina.<sup>52-53</sup>

Entre los lipofílicos se encuentran la vitamina E, los carotenos y las ubiquinonas. La vitamina E es la de mayor importancia ya que destruye los radicales peroxilo principalmente, además actúa sobre radicales alcoxilo, superóxido, oxígeno singulete, ozono y es efectiva sobre las ERN's.<sup>53</sup>

Las mujeres además cuentan con otro antioxidante natural que son los estrógenos, en diversos estudios se ha mostrado que ejercen un papel protector principalmente en el proceso de la peroxidación lipídica. Esto está estrechamente

vinculado con su estructura molecular (Figura IV.6), que les permite atrapar los iones de hierro e interferir en el balance prooxidante ( $Fe^{2+}/Fe^{3+}$ ), e interrumpir la cadena de peroxidación lipídica debido a sus efectos atrapadores de RL. En general, los estrógenos están relacionados con la disminución de los marcadores de EOx.<sup>54-57</sup>

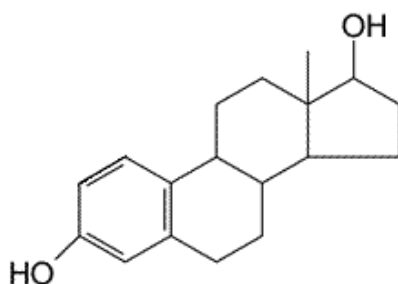


Figura IV.6. Estructura molecular de los estrógenos.

#### IV.5 Estrés Oxidativo

El EOx se define como el desequilibrio entre la generación de ERO's y la capacidad antioxidante del organismo para contrarrestarlos.<sup>58-60</sup> En otras palabras, es una situación en la que existe tanto un aumento en la velocidad de generación de especies oxidantes, RL, como una disminución en la actividad del sistema de defensa, antioxidantes, que da como resultado mayores concentraciones de ERO's causando daño a las biomoléculas como lípidos, proteínas, carbohidratos y ADN.<sup>61-62</sup>

La reducción de los niveles de ERO's por debajo del punto de ajuste homeostático puede interrumpir el papel fisiológico de los oxidantes en la proliferación celular y la defensa del individuo. Asimismo, el aumento de ERO's igualmente puede ser perjudicial y conducir a la muerte celular o al envejecimiento prematuro y a padecer enfermedades relacionadas con la edad por medio del EOx (Figura IV.7).<sup>63</sup>

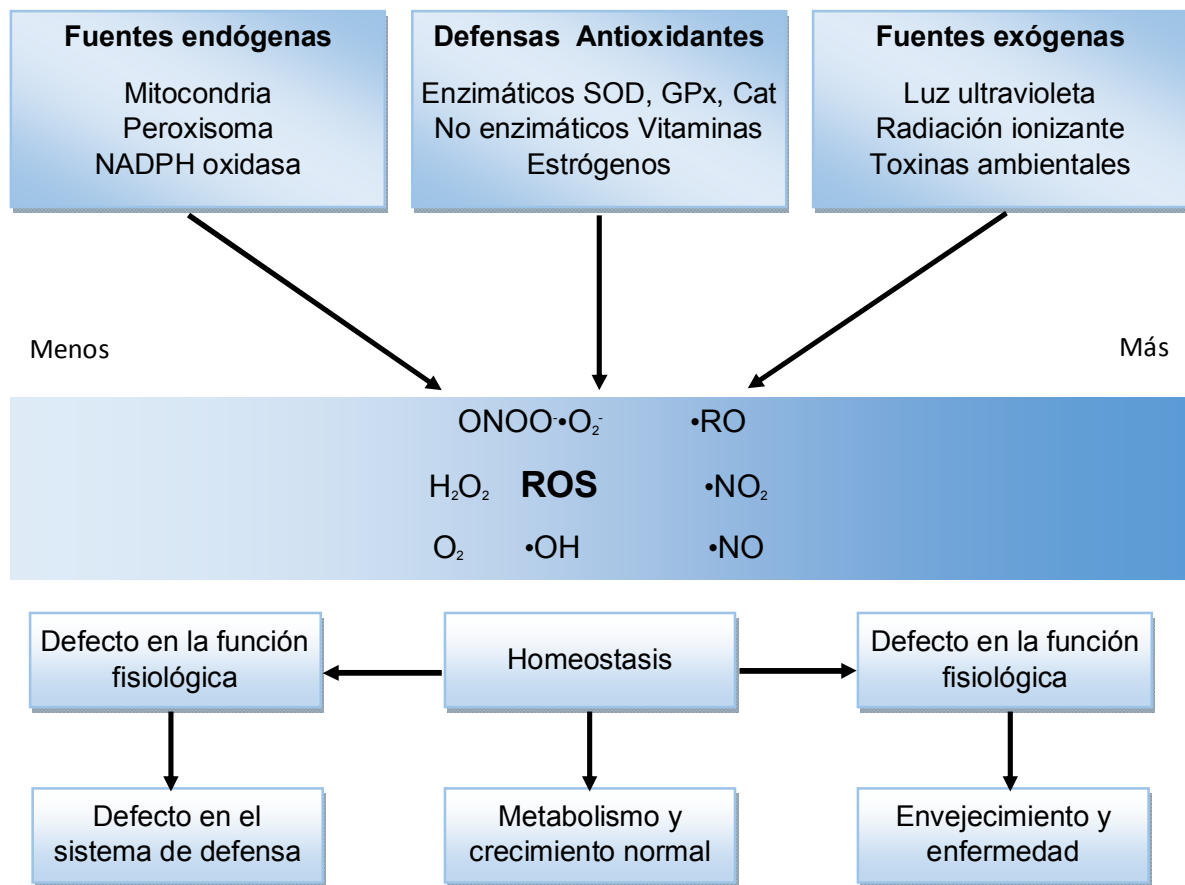


Figura IV.7. Generación de estrés oxidativo por el desequilibrio de especies oxidantes y especies antioxidantes. (Tomado y modificado del Finkel y Holbrook, 2000)<sup>63</sup>

El medir el estado del EOX es complejo, sobretodo en humanos, existen biomarcadores del EOX que deben considerarse para conseguir una valoración más precisa, ya que considerarlos de manera aislada no proporcionaría información significativa.<sup>64</sup>

Dichos biomarcadores se basan en el análisis de la oxidación de lípidos, proteínas y ADN.<sup>65</sup> De estas, las más susceptibles son los lípidos, su proceso de oxidación es conocido como lipoperoxidación o peroxidación lipídica y los productos son conocidos como lipoperóxidos (LPO), que son medidos a través de los productos del malondialdehído (MDA). Por otro lado, el daño al ADN puede ser medido a



través de los productos de oxidación de la guanosina: 8-hidroxi-2-desoxiguanosina (8OHdG) y su nucleótido 8-hidroxi-2-desoxiguanosina (8OHdG).<sup>42, 43, 62, 66</sup>

Por otro lado, el sistema de defensa antioxidante también propone a sus marcadores biológicos para el EOX, tradicionalmente con la medición de las enzimas SOD, GPX y Cat,<sup>67</sup> además de la capacidad sérica antioxidante total (CAT), que utiliza valores de ácido úrico y albúmina. Recientemente se ha añadido el GAP, conocido también como brecha antioxidante (antioxidant gap), que utiliza valores plasmáticos diferentes al ácido úrico y albúmina, como ácido ascórbico,  $\alpha$ -tocoferol, bilirrubina, transferrina, entre otros, que no son medidos. Además de la razón SOD/GPx que actúan de manera aditiva.<sup>62</sup>

El EOX está fuertemente asociado al envejecimiento, pero existen numerosas enfermedades que se asocian también a éste desequilibrio, como el cáncer, Parkinson, Alzheimer, enfermedad de Lou Gering, cataratas, diabetes mellitus, hipertensión arterial, aterosclerosis, insuficiencia renal, aguda y crónica, cirrosis, insuficiencia hepática, entre otras (Figura IV.8).<sup>64, 68-69</sup> En nuestro estudio las enfermedades de importancia son la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, ya que son criterios para clasificar el SM.

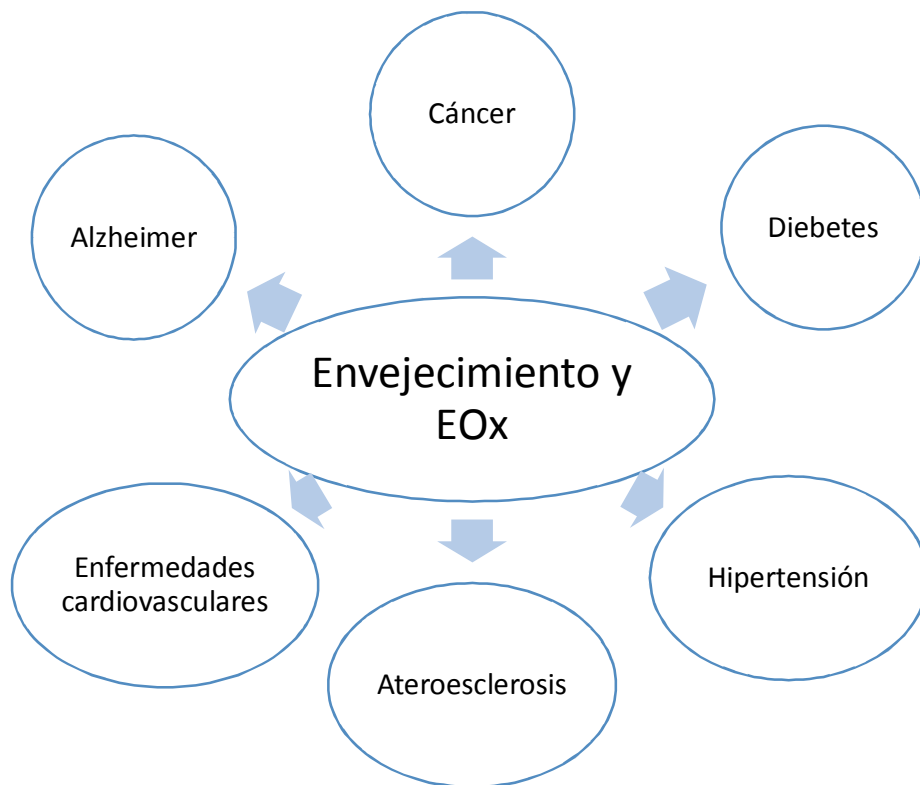


Figura IV.8. Principales enfermedades involucradas en el proceso del envejecimiento y el estrés oxidativo.

## IV.6 Síndrome Metabólico

En 1947 Vague realizó un trabajo donde encontró relación entre la distribución de grasa corporal con algunas anomalías metabólicas. Por su parte, en 1988, Reaven relacionó a algunas alteraciones (por ejemplo, enfermedades cardiovasculares) con la hipertensión arterial, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hiperglicemia, aumento de los triglicéridos y descenso de la fracción de colesterol de alta densidad (HDL), llamándolo Síndrome X.<sup>70-71</sup>

Se ha reportado que éste síndrome es un conjunto de desórdenes metabólicos que abarcan cuatro componentes que son obesidad, dislipidemia, resistencia a la insulina e hipertensión arterial. Actualmente es conocido como Síndrome Metabólico (SM).<sup>71</sup>

a) Obesidad.

Uno de los elementos de mayor fuerza que conduce al reconocimiento del SM es la presencia de la obesidad, la cual se puede definir como un aumento en el porcentaje de grasa corporal total, por encima de un valor estándar, que refleja a nivel celular un aumento en el número y/o tamaño de los adipocitos.<sup>72</sup> Este padecimiento es determinante en las apariciones de riesgos metabólicos y cardiovasculares, la obesidad de tipo androide, que es desarrollada sobre la circunferencia de la cintura, es la más útil para estudiar el SM. La acumulación del tejido adiposo visceral puede contribuir a la aparición de enfermedades metabólicas tales como la diabetes tipo 2, hipertensión y la dislipidemia.<sup>71</sup>

El tejido adiposo visceral, libera distintas sustancias como ácidos grasos libres (AGL), factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (FNT- $\alpha$ ), leptina, resistina, adiponectina, factor inhibidor de la activación de plasminógeno (PAI1), IL-6, cambios en el metabolismo de la apolipoproteína B, hipertrigliceridemia, disminución de colesterol-HDL, etc. Estos factores pueden favorecer la aparición de resistencia a la insulina, disfunción endotelial, aterosclerosis, acumulación de grasa e inflamación en el hígado y activación de la respuesta inmune inespecífica.<sup>70, 73-75</sup>

b) Dislipidemia.

La dislipidemia se refiere a las alteraciones del metabolismo de los lípidos, en el SM, se caracterizan por un aumento en los niveles de triglicéridos, disminución de

la fracción HDL-colesterol y las alteraciones cualitativas en las moléculas de LDL-colesterol.<sup>70</sup>

La dislipidemia también está fuertemente asociada a la resistencia a la insulina ya que el control de la lipogénesis en los adipocitos está regulado por las catecolaminas y por la insulina, la cual controla la disponibilidad de los AGL, regulando la lipoproteína lipasa. La dislipidemia asociada a la resistencia a la insulina se ha atribuido a la incapacidad de la insulina para inhibir la lipólisis a nivel del tejido adiposo, lo cual produce un aumento en la liberación de AGL y un mayor aporte de éstos al hígado, con un aumento en la producción de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las cuales son ricas en triglicéridos (TG).<sup>76</sup> La dislipidemia asociada al SM es altamente aterogénica y se caracteriza por hipertrigliceridemia (>150 mg/dL), HDL-colesterol bajo (H<40 mg/dL; M<50 mg/dL), moléculas de LDL pequeñas y densas, aumento de AGL en el plasma y aumento de la apolipoproteína-B. Los primeros dos, son indicadores de riesgo cardiovascular en pacientes con SM.<sup>72</sup>

c) Resistencia a la insulina.

La insulina es una hormona anabólica secretada por las células  $\beta$  del páncreas, que participa en la entrada de glucosa en los tejidos, favorece la glucogenólisis e inhibe la lipólisis. El metabolismo de los carbohidratos depende de la capacidad de la insulina para inhibir la producción de glucosa y de esta manera mejorar el aprovechamiento periférico y la capacidad de la glucosa para penetrar en las células aún en ausencia de insulina.<sup>77</sup>

La resistencia a la insulina (RI) depende de alteraciones de su receptor y defectos intracelulares (figura IV.9), cabe mencionar que la RI no es una enfermedad sino una anomalía fisiológica que en presencia de otras alteraciones desarrollan

varios trastornos en el metabolismo como de la glucosa y lípidos.<sup>78-79</sup> Para el diagnóstico de la RI se requieren estudios especializados como la pinza euglucémica, índice glucosa/insulina en ayuno, modelo mínimo o tolerancia a la insulina.<sup>80</sup>

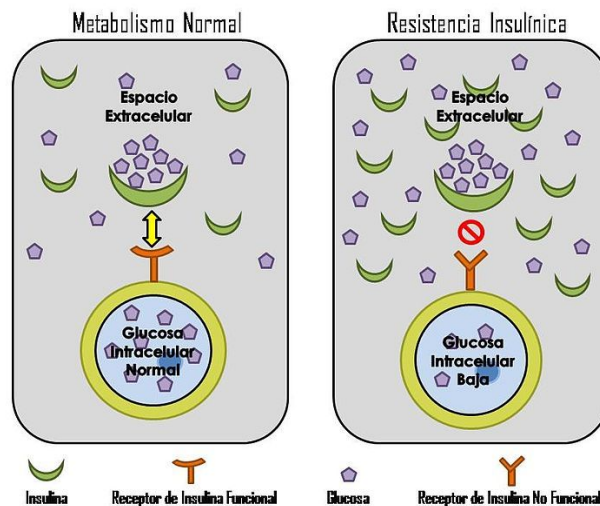


Figura IV.9. Resistencia a la insulina por alteraciones en su receptor.

d) Hipertensión arterial.

En la patogenia de la hipertensión arterial (HTA) intervienen múltiples factores: metabólicos, endocrinos, ambientales, etc. Pero en este contexto, cabe destacar aquellos que se relacionan con la RI: activación del sistema renina-angiotensina, efecto estimulador del sistema nervioso simpático, aumento del gasto cardíaco, incremento en la reabsorción de sodio y agua a nivel renal y la disminución de la acción vasodilatadora de la insulina.<sup>75</sup>

La HTA, a su vez, se asocia con la obesidad y a la RI. La hiperinsulinemia aumenta la reabsorción de sodio a nivel renal, lo más relevante es que provoca un desequilibrio en el balance óxido nítrico/endotelina I en las células del endotelio vascular que da como consecuencia disfunción endotelial, se estimula la producción de endotelina tipo I que induce a respuestas vasoconstrictoras, lo que

determinaría un estado de resistencia vascular periférica, este mecanismo está relacionado estrechamente con la HTA.<sup>70</sup>

Respecto al SM en la población mexicana un estudio de Carranza en 2008 mostró que los componentes más frecuentes del síndrome fueron: obesidad abdominal, tensión arterial elevada e hipertrigliceridemia. En las mujeres predominaron la obesidad central, las alteraciones del metabolismo de la glucosa, mientras que en los hombres predominó la hipertensión y el daño vascular.<sup>81</sup>

Las mujeres tienen factores biológicos que las predisponen a la obesidad, uno de ellos es la menopausia ya que conduce a un aumento en la presencia de obesidad entre los 40 y 60 años, y más aún si no se hacen los ajustes necesarios del balance energético.<sup>82</sup>

Respecto al diagnóstico, en la actualidad, se disponen de varios criterios para la detección del SM. Para fines del estudio se empleará la definición del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP-ATP-III) (*National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III*) (2001), el cual establece que deben cumplirse al menos tres condiciones para determinar el SM (Cuadro IV.1).<sup>70</sup> Esto debido a que estos criterios han demostrado que son los más adecuados para evidenciar el SM en México de acuerdo a un estudio de prevalencia.<sup>80</sup>

Cuadro IV.1 Criterios de NCEP-ATP-III (2001) para el diagnóstico de síndrome metabólico.

Marcador	Valor de corte
Perímetro abdominal	> 102 cm en hombres > 88 cm en mujeres

Triglicéridos	≥ 150 mg/dL.
Colesterol HDL	< 40 mg/dL en hombres < 50 mg/dL en mujeres.
Tensión arterial	≥ 130 mmHg presión diastólica ≥ 85 mmHg presión sistólica
Glucosa basal	≥ 110mg/dL.

#### IV.7 Relación del Síndrome Metabólico con el Estrés Oxidativo

El papel que desempeña el EOx en el SM ha evolucionado muy rápido, ya que se ha demostrado que a medida que el EOx aumenta los cambios en el metabolismo se reflejan en el sentido de que se desencadenan enfermedades tales como aterosclerosis, hipertensión y diabetes mellitus tipo 2, como se ha mencionado anteriormente, además de asociarse a la resistencia a la insulina y dislipidemias.<sup>84</sup> Así mismo, el SM está asociado con una sobreproducción de ERO's.<sup>85</sup>

La obesidad corporal, específicamente la circunferencia de la cintura, está altamente relacionada con el EOx, y disfunción endotelial, ésta es considerada como un factor determinante independiente de los componentes de SM. Además la obesidad y el SM se caracterizan por alterar el estado oxidativo/antioxidante, por ello están relacionados con un alto riesgo cardiovascular y aterosclerosis.<sup>86-87</sup> Se han realizado diversos estudios respecto al efecto de las variaciones en la dieta, como alta ingesta de grasa y azúcares refinados, observando que están fuertemente asociados a los niveles de EOx, donde se reportan altos niveles de sustancias TBARS, lipoperóxidos, 8-epi-prostaglandinF2α (8-epiPGF2α) y NADPH oxidasa, y por el contrario, niveles bajos de antioxidantes como SOD, GPx, vitaminas E y C.<sup>86</sup>

La hiperglicemia, componente del SM, incrementa la producción de ERO's, favoreciendo el aumento del EOx con sobreproducción de NADPH oxidasa y disminución de glutatión. La hiperglicemia es consecuencia de RI, que a su vez puede contribuir al desarrollo de DM tipo 2, la asociación del EOx y la RI es medido por 8-epiPGF2 $\alpha$ .<sup>86-87</sup> En los diabéticos, se observa un aumento en el EOx, sobretodo LPO, y una disminución del sistema antioxidante.<sup>84</sup> Los productos de oxidación de la glucosa como los AGE's inducen a la producción de ERO's que probablemente se deben a la activación de NADPH oxidasa.<sup>87</sup>

La RI, además, está señalada como la posible causante de la hipertensión ya que disminuye la biodisponibilidad de NO causando disfunción endotelial.<sup>88</sup> La hipertensión está asociada con el riesgo cardiovascular alto, y se ha observado mayor prevalencia en pacientes con SM.<sup>85</sup> La hipertensión muestra elevación del EOx (MDA, daño al ADN y glutatión oxidado/reducido) y la capacidad antioxidante deficiente (SOD, GPx y Cat).<sup>85-86</sup>

La dislipidemia se ha asociado frecuentemente con el EOx, en modelos animales se ha encontrado un aumento en NAPDH oxidasa, LDL, TG y EOx, en tanto el HDL-colesterol se ha visto disminuido.<sup>86-87</sup> También se han realizado estudios en humanos con hipertrigliceridemia con y sin SM, a los cuales se les suministró una carga de grasa (60g), observando un aumento en las concentraciones de colesterol, triglicéridos, LPO, proteínas carboniladas y glutatión oxidado, en contraste, una disminución de actividad antioxidante.<sup>86</sup> Los LPO y el radical superóxido están correlacionados negativamente con la concentración de HDL-colesterol.<sup>86-87</sup>

Todo lo anterior es evidencia de que en los pacientes con SM se encuentra elevado el EOx por una disminución en el sistema antioxidante, principalmente por



la disminución de la actividad enzimática de SOD y los niveles de vitaminas E y C, a la vez que la peroxidación lipídica y otros marcadores de EOx aumentan.<sup>84, 86</sup>

Aunado a esto, diversos estudios han encontrado que los niveles de EOx están más elevados en hombres que en mujeres, sin embargo, recientemente se ha encontrado que existe cierta vulnerabilidad en las mujeres después de la menopausia debido a la falta de estrógenos y más aún en presencia de SM.<sup>89-90</sup>

Lo cual es de importancia ya que dentro de la población de la tercera edad la mayoría son mujeres, las cuales cursan con alguna enfermedad crónica no transmisible, como obesidad, DM o HTA, es por ello que en la presente investigación, se pretende valorar la relación entre el EOx y el SM, en mujeres adultas mayores, con fin de impulsar programas que ayuden a la prevención y control del SM y con ello mejorar la calidad de vida de las adultas mayores. A continuación se presenta una serie de antecedentes, que dan respaldo a esta investigación.

Cuadro IV.2 Revisión sistemática de la relación del síndrome metabólico con el estrés oxidativo.

Autor/Año	Objetivo	Universo de estudio	Marcadores medidos	Hallazgos
Furukawa <i>et al.</i> (2004) <sup>91</sup>	Determinar el aumento de EOX en la obesidad y su impacto sobre el SM.	140 sujetos obesos Ratones obesos	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , ERO's SOD, GPx	La acumulación de grasa en los sujetos está fuertemente relacionada con el EOX. El aumento de EOX en la grasa acumulada podría ser un indicador temprano de SM asociado a la obesidad.
Hansel <i>et al.</i> (2004) <sup>92</sup>	Evaluar la capacidad de las subfracciones de HDL de los sujetos con SM para proteger las LDL contra el EOX.	10 sujetos con SM 11 sujetos sanos normolipidémicos	EOx, LDL HDL (3a, 3b, 3c) CAT	La actividad antioxidante de las pequeñas subfracciones de HDL se alteran en el SM y están asociadas con el EOX elevado y RI.
Sharma <i>et al.</i> (2005) <sup>93</sup>	Examinar el estado antioxidante y el EOX en sujetos no diabéticos con y sin SM.	279 sujetos sin SM 100 sujetos con SM Todos sin DM	Vit. A, E y C EOx	Los sujetos con SM reflejaron niveles significativamente más bajos de antioxidantes y más elevados de EOX, en comparación con aquellos sin SM.
Ali <i>et al.</i> (2006) <sup>94</sup>	Explorar la asociación entre el EOX y envejecimiento por género.	Ratones C57BL6	ERO's SOD, GPx	Las diferencias en la homeostasis de ERO's contribuyen a la diferencia por género, siendo más resistentes las hembras que los machos. Pero en las hembras viejas se observaron concentraciones menores de SOD y GPx.

Cuadro IV.2 Revisión sistemática de la relación del síndrome metabólico con el estrés oxidativo. *Continuación*

Autor/Año	Objetivo	Universo de estudio	Marcadores medidos	Hallazgos
Esposito <i>et al.</i> (2006) <sup>95</sup>	Evaluar si el EOX aumenta con el SM.	100 sujetos con SM 50 sujetos sin SM	Nitrosina RI, CC, TAS, TG y HDL-colesterol	El EOX que acompaña al SM está asociado con la RI y la disfunción endotelial, proporcionando un conexión, la cual es altamente perjudicial para las funciones vasculares.
Fortuño <i>et al.</i> (2006) <sup>96</sup>	Investigar si existe una relación entre la actividad de la NADPH oxidasa fagocítica y el EOX y la aterosclerosis en pacientes con SM.	56 sujetos con SM 99 sujetos con RCV 28 sujetos sanos	NADPH oxidasa Insulina LDL oxidasa	La hiperactividad fagocítica de la NADPH oxidasa está implicada en el EOX en pacientes con SM. Además, la hiperinsulinemia contribuye al EOX en pacientes con SM a través de la NADPH oxidasa.
Fujita <i>et al.</i> (2006) <sup>97</sup>	Investigar la asociación del EOX sistémico con la acumulación de grasa visceral y el SM.	44 hombres 61 mujeres	8-epi-PGF2 $\alpha$ (EOX) TG, Glu, HTA, HDL	El EOX sistémico está fuertemente asociado con la acumulación de grasa visceral y el SM.
Roberts <i>et al.</i> (2006) <sup>98</sup>	Probar que el EOX en el SM es debido a la regulación positiva de la NADPH oxidasa y la regulación baja de las enzimas antioxidantes.	244 ratas Fischer	SOD, GPx, Cat y Hemo-oxidasa ERO's, NO NADPH oxidasa	El EOX y la disfunción endotelial en el SM acompañados por una regulación positiva de NADPH oxidasa, apunta a un aumento en la producción de ERO's y la baja regulación en el sistema antioxidante.

Cuadro IV.2 Revisión sistemática de la relación del síndrome metabólico con el estrés oxidativo. Continuación

Autor/Año	Objetivo	Universo de estudio	Marcadores medidos	Hallazgos
Cardona <i>et al.</i> (2008) <sup>99</sup>	Examinar la influencia de un exceso de grasa sobre los marcadores de EOx y establecer su asociación con el SM.	80 sujetos con SM 13 sujetos sin SM	LPO, grupos carbonil proteínas, glutatión SOD, GPx y Cat	Los paciente con SM tienen más EOx que la gente sana, la variación en los marcadores de un exceso de grasa fue más pronunciado en pacientes con SM.
González <i>et al.</i> (2009) <sup>100</sup>	Determinar la relación existente entre el SM y el EOx además de la fuerza de asociación de sus diversas variables constitutivas.	30 sujetos con SM 25 sujetos sin SM	MDA Glutacion reducido	En los pacientes con SM se observó una disminución de la capacidad antioxidante.
Sánchez-Rodríguez <i>et al.</i> (2010) <sup>101</sup>	Determinar la relación entre los componentes del SM y el EOx.	Adultos mayores de México 63 sujetos con SM 50 sujetos sin SM	LPO SOD, GPx, TAS y razón SOD/GPx	El SM está vinculado al EOx severo, el número de componentes de SM es un factor de riesgo importante para el desarrollo de EOx, siendo la HTA la más importante.
Chen <i>et al.</i> (2012) <sup>102</sup>	Investigar la relación entre los niveles de inflamación, adipopectina y EOx en sujetos con SM.	105 sujetos sanos 72 sujetos con SM	PCR, IL-6 Adipopectina MDA, Cat, SOD, Gpx	Los sujetos que tienen SM pueden tener un estado de inflamación más alto y un mayor nivel de EOx. Éste estado se relacionó con la disminución de enzimas antioxidantes y aumento del riesgo de SM.

## V. Planteamiento de problema

El SM es un problema que está relacionado con enfermedades crónicas no transmisibles como la hipertensión, la diabetes mellitus y el riesgo cardiovascular, patologías que en los últimos años han aumentado su prevalencia considerablemente en los adultos mayores, lo que provoca que en los ancianos el riesgo de presentar SM sea mayor. Debido a su gran prevalencia, sus consecuencias y su asociación a las principales causas de mortalidad en nuestro país, el SM se ha convertido en un serio problema de salud pública.

En este sentido, se ha observado que las personas con SM tienen un riesgo mayor de presentar EOx. Aunque varios estudios demuestran que las mujeres tienen cierta protección contra el EOx, debido a la presencia de estrógenos, aunque al disminuir dichas hormonas durante el climaterio las hace más vulnerables al daño oxidativo, lo que provocaría que las mujeres ancianas con SM presenten mayores repercusiones fisiopatológicas. Sin embargo, los estudios sobre la relación del SM y el EOx en mujeres adultas mayores, son escasos, por lo que nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál será la relación del síndrome metabólico con el estrés oxidativo en mujeres adultas mayores?

## VI. Hipótesis

Acorde con lo reportado en la literatura científica sobre la relación del síndrome metabólico con el estrés oxidativo, suponemos que las adultas mayores con dicha alteración presentarán mayor frecuencia y severidad de estrés oxidativo en comparación con las mujeres sanas.

## VII. Objetivos

### VII.1 Objetivo general

- ✓ Determinar la relación del estrés oxidativo con el síndrome metabólico en una población de mujeres senectas sanas y con SM.

## VIII. Material y métodos

### VIII.1 Tipo de estudio

El diseño del estudio fue de tipo transversal analítico.

### VIII.2 Universo de estudio

Se trabajó con una población de 55 mujeres adultas mayores divididas en dos grupos, bajo los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Grupo I. Mayores de 60 años, sin síndrome metabólico, sin enfermedades crónicas no transmisibles como diabetes mellitus, hipertensión arterial, aterosclerosis. Sin ingesta de antioxidantes. Que firmaran el consentimiento informado.

Grupo II. Mayores de 60 años, con síndrome metabólico pero sin enfermedades crónicas como aterosclerosis, hipotiroidismo o cáncer. Sin ingesta de antioxidantes. Que firmaran el consentimiento informado.



## VIII.3 Variables

### VIII.3.1 Clasificación de variables

➤ Independientes:

Diagnóstico:

-Sanas

-Con Síndrome metabólico (de acuerdo a los criterios de la ATPIII)

➤ Dependientes:

Estrés oxidativo, medido a través de:

-Concentración de Lipoperóxidos (LPO)

-Actividad enzimática de Superóxido dismutasa (SOD)

- Actividad enzimática de Glutación peroxidasa (GPx)

-Razón SOD/GPx

-Capacidad Antioxidante total (CAT)

-Brecha antioxidante (GAP)

### VIII.3.2 Operacionalización de variables

Cuadro VIII.1 Operacionalización de variables dependientes.

Variables	Definición	Nivel de Medición	Categoría
Estrés oxidativo	Desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno y la respuesta antioxidante en favor de las primeras.	Cualitativa nominal	Sin EOx EOx
		Cualitativa ordinal	Sin EOx Leve Moderado Severo
Medido a través de:			
LPO	Concentración de lipoperóxidos plasmáticos medidos a través de TBARS.	Cuantitativa continua	µmol/L
SOD	Actividad enzimática de superóxido dismutasa en eritrocitos.	Cuantitativa discreta	UI/L
GPx	Actividad enzimática de glutatión peroxidasa en eritrocitos.	Cuantitativa discreta	UI/L
CAT	Actividad total de antioxidantes plasmáticos.	Cuantitativa continua	µmol/L
GAP	Actividad de todos los antioxidantes no medidos como	Cuantitativa discreta	µmol/L

	ácido ascórbico, $\alpha$ -tocoferol, bilirrubina, transferrina, entre otros.		
SOD/GPx	Cociente de la actividad de SOD y GPx.	Cuantitativa continua	Sin unidades

Cuadro VII.2 Operacionalización de variables independientes.

<b>Variables</b>	<b>Definición</b>	<b>Nivel de Medición</b>	<b>Categoría</b>
Diagnóstico	Condición de salud en la que se encuentra el paciente en el momento del estudio.	Cualitativa nominal	Sanos SM

## VIII.4 Técnicas

### ➤ Medidas antropométricas

Para obtener el perímetro de la cintura se realizaron las medidas a nivel de la cicatriz umbilical, se utilizó una cinta métrica sin hacer ninguna presión sobre el cuerpo. Se consideró como riesgo mayor a 88cm.

### ➤ Tensión arterial

La tensión arterial se basa en el método establecido en el apéndice B de la NOM-030-SSA2-1999 para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial.

Se determinó con el paciente sentado con un buen soporte para la espalda, con el brazo descubierto y flexionado a la altura del corazón. Se realizó con un esfigmomanómetro mercurial. Se colocó el brazalete situando el mango sobre la arteria humoral y mientras se palpa la arteria humoral, se infló rápidamente el mango hasta que el pulso desapareciera a fin de determinar por palpación la tensión arterial sistólica (TAS), se desinfla nuevamente el mango y se colocó la cápsula del estetoscopio sobre la arteria humoral, se infló rápidamente el mango 30 ó 40mm Hg por arriba del nivel palpatorio de la presión sistólica, se desinfló a una velocidad de 2 mmHg/seg. La aparición del primer ruido de Korotkoff indicó el nivel de la tensión arterial sistólica (TAS) y el quinto la tensión arterial diastólica (TAD).

➤ Muestras biológicas

*Colección de muestras sanguíneas*

Previo consentimiento informado, se tomaron muestras sanguíneas por venopunción entre 7-9 am con un ayuno de 10 horas, en tubos al vacío (Vacutainer, Beckton-Dickinson), sin anticoagulante para la determinación de química sanguínea de 5 elementos (glucosa, triglicéridos, colesterol y lipoproteínas de alta densidad [HDL]), como pruebas de tamizaje clínico. Además se extrajo en tubo con heparina como anticoagulante, para la determinación de los marcadores de EOX (SOD, GPx, AOX y LPO).

*Parámetros bioquímicos*

Se centrifugaron las muestras a 3500 rpm durante 10 min y se realizó la separación del suero.

La determinación de glucosa, colesterol, triglicéridos, y HDL se llevaron a cabo con un analizador automatizado (Selectra Junior). Todos estos se llevaron a cabo con estuches comerciales Randox.

- Marcadores de estrés oxidativo.

### Lipoperóxidos

Principio. Los lipoperóxidos fueron determinados por el método de Jentsch, et al. (1995)<sup>103</sup> modificado, el cual consiste en medir las sustancias reactivas con el ácido tiobarbitúrico (TBARS), en donde una molécula de malondialdehído (MDA) reacciona con dos moléculas de ácido tiobarbitúrico produciendo un compuesto que da coloración rosa y se absorbe a 535 nm.

Procedimiento. Las muestras fueron obtenidas del tubo con heparina, centrifugando a 3000rpm por 10 minutos para separar el plasma. Se tomaron 500µL de plasma y se añadieron 5µL de butiril-hidroxitolueno (BHT 2mM) para evitar la auto-oxidación.

La reacción se llevó a cabo en tubos de ensayo de vidrio de 12x75mm a donde se tomaron 400µL de la mezcla de plasma, y se agregaron 50µL de BHT (12.6mM) y 400µL de ácido ortofosfórico 0.2M (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>). Posteriormente se adicionaron 50µL de reactivo de ácido tiobarbitúrico 0.11M (TBA) y se mezcló. A continuación se colocaron en un baño de agua a 90°C por 45 minutos. Cumplido este tiempo, los tubos se colocaron en baño de hielo para que la reacción se detuviera. Para la extracción de las TBARS se agregaron 1200µL de butanol y 100µL de solución saturada de NaCl, después se centrifugó a 5000 rpm durante 2 minutos. La fase superior fue leída en el espectrofotómetro a 535 y 572nm. Los equivalentes de MDA fueron calculados por la diferencia de absorción en las dos longitudes de

onda y la cuantificación se realizó mediante la interpolación de las absorbancias en la curva de calibración.

Cálculos. La curva de calibración se realizó conforme al cuadro VIII.3, a partir de la solución patrón, 1,1,3,3-tetrametoxipropeno (TMP), a los cuales se le dio el mismo tratamiento que a las muestras.

Cuadro VIII.3 Preparación de curva de calibración para lipoperóxidos.

Tubo	TMP (0.2mM) Solución de trabajo	H <sub>2</sub> O (mL)	MDA ( $\mu$ mol/L)
B	0	1000	0
1	5	995	0.2
2	10	990	0.4
3	20	980	0.8
4	30	970	1.2
5	50	950	2.0
6	70	930	2.8
7	100	900	4.0

#### Superóxido dismutasa (SOD)

Principio. La actividad enzimática de SOD, se determinó por medio de un kit comercial RANSOD (RANDOX Laboratories, Ltd) el cual se basa en la función de la SOD es acelerar la dismutación de un radical tóxico, el radical superóxido ( $O_2^-$ ), este método emplea xantina y xantin oxidasa (XOD) para formar radicales

superóxido, los cuales reaccionan con cloruro de 2-(4-yodofenil)-3-(4-nitrofenol)-5-feniltetrazoilo (I.N.T.) para formar un colorante formazán rojo. Se mide la actividad de la SOD por el grado de inhibición de esta reacción.

Procedimiento. Utilizando una muestra de 500µL sangre total heparinizada se llevaron a cabo tres lavados de eritrocitos agregando 3mL de solución de NaCl 0.9% p/v, se agitó vigorosamente hasta resuspender el botón eritrocitario, inmediatamente se centrifugaron durante 10 minutos a 3000rpm, al cabo de esto se desechó el sobrenadante. Una vez lavado el botón eritrocitario se agregaron 2mL de agua destilada fría a 4°C, se agitó ligeramente hasta resuspender y se dejó reposando por 15 minutos a 4°C.

Del lisado de eritrocitos se tomaron 100µL y se diluyeron con 1.9mL de buffer de fosfatos 0.01mM a pH 7. De este se tomaron 30µL y se colocaron en baño de agua a 37°C, se adicionó 1mL de sustrato mixto (xantina 0.05mmol/L, I.N.T. 0.025mmol/L), posteriormente se adicionó a la reacción 150µL de xantina oxidasa (80U/L) y simultáneamente se cronometró la reacción, se mezcló para que quede homogéneo y la absorbancia 1 ( $A_1$ ) se leyó a los 30 segundos y la absorbancia 2 ( $A_2$ ) transcurriendo 3 minutos más, en total se siguió la reacción por 3:30min. La reacción se leyó en espectrofotómetro UV a 505nm a una temperatura de 37°C.

Cálculos. El porcentaje de inhibición se calculó de la siguiente manera:



$$\Delta m = \frac{A2 - A1}{3}$$

$$\Delta b = \frac{A2 - A1}{3}$$

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - \frac{\Delta m(100)}{\Delta b}$$

Para determinar la actividad enzimática de la SOD en U/L se utilizó la siguiente ecuación:

$$\text{Actividad enzimática SOD} = [1.21 + (0.01 * \% \text{ de inhibición})] * 100$$

#### Glutación peróxidasa (GPx)

Principio. La actividad enzimática de GPx fue determinada por medio de kit comercial RANSEL (RANDOX Laboratories, Ltd) este método se basa en que la GPx cataliza la oxidación de Glutation (GSH) por el hidroperóxido de cumeno, el Glutation oxidado (GSSG) en presencia de Glutation Reductasa (GR) y NADPH es inmediatamente convertido en su forma reducida con una reducción concomitante de NADPH en NADP<sup>+</sup>.

Procedimiento. Se utilizaron 50µL de sangre total heparinizada que fueron diluíos con 1mL de diluyente, según proveedor, e incubados por 5 minutos. Transcurrido este tiempo, se añadió de reactivo Drabkin a doble concentración, tomando en cuenta que una vez agregado el reactivo de Drabkin las muestras debieran ser

analizadas en los próximos 20 minutos. A continuación, se separaron 20µL de esta mezcla y se colocaron en baño de agua a 37°C, en seguida se agregó 1mL de reactivo de trabajo (Glutation 4mmol/L, Glutation Reductasa ≥0.5U/L, NADPH 0.28mmol/L). Posteriormente se agregaron 40µL de hidroxiperóxido de cumeno, el cual se agitó vigorosamente antes de agregarlo. Simultáneamente se cronometró y se leyó la A<sub>1</sub> transcurrido 1 minuto, la A<sub>2</sub> al minuto 2 y la A<sub>3</sub> al minuto 3, en total se siguió la reacción por 3 minutos. La reacción se leyó en espectrofotómetro UV a 340nm a una temperatura de 37°C.

Cálculos. La actividad enzimática de GPx en U/L se calculó de la siguiente manera:

$$\Delta m = A_1 - A_3$$

$$\Delta b = A_1 - A_3$$

$$\bar{x}b = \frac{\Delta b_1 - \Delta b_2}{2}$$

$$\text{Actividad enzimática GPx} = [(\Delta m - \Delta \bar{x}b) * 8412] * 41$$

### Razón SOD/GPx

Principio. El cálculo de la razón SOD/GPx ofrece un mejor estimador del equilibrio entre las dos enzimas antioxidantes que el valor de la actividad enzimática de cada una de ellas por separado.

Cálculo. La razón SOD/GPx se obtuvo del cociente entre los valores de la actividad enzimática de SOD y GPx en U/L.

#### Capacidad antioxidante total (CAT)

Principio. La capacidad antioxidante total se determinó por medio de un kit comercial Total Antioxidant Status (TAS) (RANDOX Laboratories, Ltd), el método se basa en la reacción del 2,2'-acino-di-[3-etilbenzotiazolin sulfonato] (ABTS<sup>®</sup>) con la peroxidasa (metamioglobina) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> para dar el radical catión ATBS<sup>®+</sup>. Este radical presenta una coloración verde-azulada relativamente estable, que se mide a 600nm. La presencia de antioxidantes en la muestra produce una suspensión de esta coloración, siendo esta supresión, proporcional a la concentración de antioxidantes.

Procedimiento. Se colocó a baño de agua 20µL de plasma heparinizado a 37°C y subsiguientemente se agregó 1mL de cromógeno (Metamioglobina 6.1mmol/L, ABTS<sup>®</sup> 610mmol/L) y se mezcló. Se leyó la A<sub>1</sub>, tiempo cero, una vez pasado el tiempo, se adicionaron 200µL de sustrato (peróxido de hidrogeno estabilizado 250mmol/L), mezclando suavemente y se leyó la A<sub>2</sub> al cabo de 3 minutos. La reacción se leyó en espectrofotómetro UV a 340nm a una temperatura de 37°C.

Cálculos. Primeramente se obtuvo el  $\Delta$  de las absorbancias de la muestra, el blanco y el estándar mediante la siguiente fórmula:

$$\Delta = A2 - A1$$

Después se calculó el factor de la siguiente manera:

$$\text{Factor} = \frac{\text{conc. del estándar}}{(\Delta b - \Delta \text{estándar})}$$

Los antioxidantes totales presentes en el plasma en mmol/L, se obtuvieron mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Antioxidantes totales} = \text{Factor} * (\Delta b - \Delta m)$$

#### *Brecha antioxidante total (GAP)*

Principio. Los principales antioxidantes del plasma humano son la albúmina y el ácido úrico, estos conforman más del 50% de la actividad antioxidante total. La actividad residual, o también conocida como brecha antioxidante, refleja la actividad de los antioxidantes plasmáticos diferentes a la albúmina y ácido úrico, entre los cuales se encuentran: ácido ascórbico,  $\alpha$ -tocoferol, bilirrubina, transferrina, haptoglobulina,  $\beta$ -caroteno, etc.

Cálculo. La GAP se calculó mediante la siguiente fórmula que permite determinar los antioxidantes diferentes a albúmina y ácido úrico:

$$\text{GAP} = \text{CAT} - [(\text{Albúmina} * \text{TEAC}) + (\text{Ácido úrico} * \text{TEAC})]$$

El TEAC de albúmina es 0.69 y el TEAC del ácido úrico es 1.00.

➤ Estrés oxidativo.

Para determinar el grado de EOx se dicotomizó el valor de los resultados obtenidos en los marcadores de EOx, dando un puntaje de cero a los que estén dentro del valor de corte y un puntaje de uno a los que estén fuera del valor de corte. Los valores de corte se presentan en el siguiente cuadro.

Cuadro VIII.4 Valores de corte para los marcadores de estrés oxidativo.

Marcador de EOx	Valor normal
LPO ( $\mu\text{mol/L}$ )	<0.340
SOD (UI/L)	>170
GPx (UI/L)	>5500
SOD/GPx	<0.023
CAT (mmol/L)	>0.90
GAP ( $\mu\text{mol/L}$ )	>190

La clasificación de conformó de la siguiente manera:

Dicotómico

- 0-2 pts. Sin EOx.
- 3-6 pts. Con EOx.

Gradual

- 0 pts. Sin EOx.
- 1-2 pts. EOx leve.
- 3-4 pts. EOx moderado.
- 5-6 pts. EOx severo.

### VIII.5 Análisis estadístico.

Los datos fueron analizados utilizando medidas descriptivas, promedio y desviación estándar (DE), como prueba de comparación, t de Student, además de razón de momios (RM). Para todas las pruebas se consideró un valor de p menor de 0.05 como significancia estadística. Para tal efecto se utilizó el programa estadístico SPSS 15.0.

## IX. Resultados

En el cuadro IX.1 se presentan los datos de los parámetros bioquímicos, clínicos y antropométricos de los grupos de adultas mayores con y sin síndrome metabólico.

Se observó una concentración significativamente más alta de LPO en el grupo con SM (sanas,  $0.249 \pm 0.066$  vs. SM,  $0.352 \pm 0.076$ ,  $\mu\text{mol/L}$   $p < 0.001$ ) aunada a una actividad significativamente menor de la SOD (sanas,  $176 \pm 22$  vs. SM,  $163 \pm 17$  UI/L,  $p < 0.05$ ) (Cuadro IX.2). Asimismo, el 66% de las personas con SM mostraron niveles altos de LPO en contraste el 8% del grupo de sanas, cuya diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ). Igualmente se encontró una frecuencia significativamente mayor de personas con actividad antioxidante de SOD baja en el grupo con SM (sanas, 39% vs. SM, 72%,  $p < 0.05$ ) (Cuadro IX.3). Con estos marcadores se determinó que el 72% del grupo con SM presentaba EOx en contraste con el 35% del grupo de sanas ( $p < 0.01$ ) (Cuadro IX.4).

Respecto a la relación del SM como factor de riesgo para niveles altos de LPO, se encontró una RM de 22.8 (IC<sub>95%</sub> 4.45-116.73,  $p < 0.0001$ ), aunado con una RM de 4.2 (IC<sub>95%</sub> 1.35-13.06) para la actividad de SOD baja (Cuadro IX.5).

Con relación a los componentes del SM como factores de riesgo EOx, se encontró una RM de 4.4 (IC<sub>95%</sub> 1.41-13.97,  $p < 0.01$ ) en el grupo de personas con triglicéridos altos ( $>150\text{mg/dL}$ ), una RM de 4.0 (IC<sub>95%</sub> 1.19-13.46,  $p < 0.05$ ) en el grupo de personas con HDL bajas ( $<50\text{mg/dL}$ ) y una RM de 3.8 (IC<sub>95%</sub> 1.24-12.04,  $p < 0.05$ ) en el grupo de personas con un perímetro de la cintura alto ( $>88\text{cm}$ ) (Cuadro IX.6). Asimismo, se observó una correlación positiva entre los niveles de LPO con el perímetro de la cintura ( $r=0.26$ ,  $p < 0.05$ ), presión arterial sistólica ( $r=0.38$ ,  $p < 0.01$ ), concentración de glucosa ( $r=0.28$ ,  $p < 0.05$ ), concentración de triglicéridos ( $r=0.57$ ,  $p < 0.001$ ), y una correlación negativa con la concentración de HDL ( $r= - 0.45$ ,  $p < 0.001$ ), aunado a una correlación positiva entre la actividad de la SOD con la concentración de HDL ( $r=0.30$ ,  $p < 0.05$ ) (Cuadro IX.7).

Cuadro IX.1 Marcadores bioquímicos y antropométricos por grupo de estudio.

Variable	Sanas (n=26)	SM (n=29)
Edad (años)	68±5	66±5
Glucosa (mg/dL)	94±9	127±46*
Triglicéridos (mg/dL)	101±27	208±73*
Colesterol-HDL (mg/dL)	66±12	49±11*
TAS (mmHg)	111±11	135±14*
TAD (mmHg)	74±7	82±10*
Cintura (cm)	82±5	96±10*

\*Prueba t de Student, p<0.001. TAS: Tensión Arterial Sistólica, TAD: Tensión Arterial Diastólica.

Cuadro IX.2 Marcadores de estrés oxidativo por grupo de estudio.

Variable	Sanas (n=26)	SM (n=29)
LPO (µmol/L)	0.249±0.066	0.352±0.076*
SOD (u/L)	176±22	163±17**
GPx (u/L)	10456±4679	10197±5092
Razón SOD/GPx	0.021±0.012	0.022±0.013
CAT (mmol/L)	0.910±0.276	0.896±0.151
GAP (µmol/L)	334±224	200±119**

Prueba t de Student, p<0.0001, \*\*p<0.02. LPO: Lipoperóxidos, SOD: Superóxido Dismutasa, GPx: Glutación peroxidasa, CAT: Capacidad Antioxidante Total, GAP: Brecha antioxidante.



Cuadro IX.3 Frecuencias de marcadores de estrés oxidativo anormales por grupo de estudio.

Variable	Sanas n (%)	SM n (%)
LPO ( $\geq 0.340 \mu\text{mol/L}$ )	2 (8)	19 (66)*
SOD ( $\leq 170 \text{u/L}$ )	10 (39)	21 (72)**
GPx ( $\leq 5500 \text{u/L}$ )	4 (15)	8 (28)
Razón SOD/GPx ( $\geq 0.023$ )	9 (35)	10 (35)
CAT ( $\leq 0.90 \text{mmol/L}$ )	13 (50)	17 (59)
GAP ( $\leq 190 \mu\text{mol/L}$ )	5 (22)	17 (59)**

Prueba  $\chi^2$ , \* $p < 0.0001$ , \*\* $p = 0.01$ . LPO: Lipoperóxidos, SOD: Superóxido Dismutasa, GPx: Glutación peroxidasa, CAT: Capacidad Antioxidante Total, GAP: Brecha antioxidante.

Cuadro IX.4 Frecuencia y grado de estrés oxidativo por grupo de estudio.

Variable	Sanas n (%)	SM n (%)
Dicotómico		
Sin Eox	17 (65)	8 (28)*
Con Eox	9 (35)	21 (72)*
Ordinal		
Sin Eox	6 (23)	0 (0)
Leve	11 (42)	8 (28)
Moderado	9 (35)	19 (65)*
Severo	0 (0)	2 (7)

\*Prueba  $\chi^2$ ,  $p = 0.005$ . Eox: Estrés oxidativo.

Cuadro IX.5 Presencia de síndrome metabólico como factor de riesgo para los marcadores de estrés oxidativo anormales.

Variable	RM	IC <sub>95%</sub>	Valor de p*
LPO ( $\geq 0.340 \mu\text{mol/L}$ )	22.80	4.45-116.73	<0.0001
GAP ( $\leq 190 \mu\text{mol/L}$ )	4.82	1.39-16.66	0.010
SOD ( $\leq 170 \text{u/L}$ )	4.20	1.35-13.06	0.011
GPX ( $\leq 5500 \text{u/L}$ )	2.10	0.55-8.01	0.274
CAT ( $\leq 0.90 \text{mmol/L}$ )	1.42	0.49-4.12	0.356
Razón SOD/GPx ( $\geq 0.023$ )	0.99	0.32-3.03	0.992

Regresión logística. RM: Razón de momios, IC<sub>95%</sub>: intervalo de confianza al 95%; \*prueba de  $\chi^2$ . LPO: Lipoperóxidos, GAP: Brecha antioxidante SOD: Superóxido Dismutasa, GPx: Glutatión peroxidasa, CAT: Capacidad Antioxidante Total.

Cuadro IX.6 Presencia de componentes de síndrome metabólico como factores de riesgo de estrés oxidativo.

Variable	RM	IC <sub>95%</sub>	Valor de p*
TG ( $> 150 \text{mg/dL}$ )	4.44	1.41-13.97	0.009
HDL ( $< 50 \text{mg/dL}$ )	4.00	1.19-13.46	0.021
Cintura ( $> 88 \text{cm}$ )	3.86	1.24-12.04	0.018
Glucosa ( $> 110 \text{mg/dL}$ )	2.63	0.71-9.74	0.142
TAS ( $\geq 130 \text{mmHg}$ )	1.86	0.62-5.61	0.269
TAD ( $\geq 85 \text{mmHg}$ )	1.83	0.41-8.23	0.992

RM: Razón de momios, IC<sub>95%</sub>: intervalo de confianza al 95%; \*prueba de  $\chi^2$ . TG: Triglicéridos, HDL: Colesterol-HDL, TAS: Tensión Arterial Sistólica, TAD: Tensión Arterial Diastólica.

Cuadro IX.7 Relación entre los marcadores de estrés oxidativo con los componentes del síndrome metabólico.

	Cintura	TAS	TAD	Glucosa	TG	HDL
Valor de r						
LPO	0.268	0.382	0.144	0.282	0.574	-0.452
SOD	-0.111	-0.171	-0.137	-0.015	-0.022	0.309
Gpx	-0.077	-0.023	-0.098	0.166	-0.236	0.146
AOx	-0.035	-0.146	-0.159	-0.258	-0.061	0.061
SOD/GPx	-0.005	-0.013	0.087	-0.064	0.260	-0.184
GAP	-0.210	-0.213	-0.179	-0.323	-0.197	0.206
Valor de p						
LPO	0.029	0.003	0.157	0.022	0.000	0.000
SOD	0.220	0.115	0.170	0.457	0.440	0.014
Gpx	0.297	0.437	0.246	0.122	0.048	0.153
AOx	0.405	0.153	0.132	0.034	0.336	0.334
SOD/GPx	0.486	0.465	0.273	0.328	0.033	0.098
GAP	0.070	0.067	0.105	0.010	0.083	0.074

LPO: Lipoperóxidos, SOD: Superóxido Dismutasa, GPx: Glutación peroxidasa, CAT: Capacidad Antioxidante Total, GAP: Brecha antioxidante, TAS: Tensión Arterial Sistólica, TAD: Tensión Arterial Diastólica, TG: Triglicéridos, HDL: Colesterol-HDL.

## X. Discusión

La humanidad está atravesando un fenómeno demográfico sin precedentes, lo cual implica un gran reto a nivel mundial, como consecuencia del aumento de la esperanza de vida, esto se ha visto reflejado con más intensidad en países en vías de desarrollo. En México se estima que para el año 2050 habrá más de 150 millones de habitantes según la CONAPO, de los cuales cerca del 21% tendrá 60 años o más, que comparados con el 9% que había en 2010 es un cambio significativo. Además, la vejez tiene rostro femenino, ya que los hombres tienen mayor mortalidad en cada una de las etapas del ciclo biológico, aumentando así el número de mujeres que llegan a edades avanzadas.<sup>1</sup>

En este sentido, es de gran importancia estudiar esta población que se vuelve vulnerable debido a que es más frecuente la presencia de enfermedades crónicas no transmisibles, como el SM, aunado a esto, las mujeres pierden su “ventaja” después de la menopausia porque los estrógenos juegan un papel importante en el metabolismo de la glucosa y los lípidos, también el efecto beneficioso de estrógeno puede ser atestiguado por aumento de la prevalencia de resistencia a la insulina y un perfil lipídico pro aterogénico con la pérdida de éstos.<sup>104-105</sup> Así mismo, los estrógenos están ligados a una protección contra los RL, es decir, tienen acción antioxidante.<sup>57</sup> Por ello fue de nuestro interés determinar la relación del EOx y el SM en mujeres de la tercera edad para poder ayudar a establecer programas de prevención y control del SM y así mejorar la calidad de vida en esta etapa de la vida.

Para este fin se trabajó con dos grupos de mujeres de la tercera edad, un grupo de sanas y otro con SM, a las cuales se les realizaron mediciones antropométricas y bioquímicas, en las cuales se observó diferencia significativa, estos resultados están de acuerdo con lo reportado en la literatura puesto que en el SM, se ve afectado el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, acompañados de hipertensión arterial y obesidad androide, medida por la circunferencia de la cintura. Todos están estrechamente relacionados entre sí.<sup>71</sup> El aumento de la glucosa se relaciona con la resistencia a la insulina (RI), se ha observado que ésta aumenta los niveles de glucosa en el tejido muscular así como en el torrente sanguíneo, lo que conlleva a la hiperglucemia, que a su vez da lugar al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2.<sup>72</sup> La RI está relacionada también con la obesidad tipo androide, ya que se ha observado una disminución del colesterol-HDL y un aumento de los triglicéridos, que a su vez también se relacionan con los ácidos grasos libres, la IL-6, FNT- $\alpha$ , entre otros, que se liberan en el tejido adiposo visceral.<sup>70, 73-74</sup>

Del mismo modo, en ambos grupos se realizaron las mediciones de los marcadores de EOx, en donde se observó una concentración estadísticamente significativa mayor en los LPO, así como concentración menor de la actividad de la SOD y la GAP, en las mujeres con SM, y aunque la CAT y la actividad de la enzima GPx no presentaron diferencias estadísticamente significativas, en éste grupo, se observan concentraciones menores, lo que sugiere que en las mujeres

con SM hay mayor producción de RL y una deficiencia del sistema antioxidante. Estos hallazgos concuerdan con lo reportado en otros estudios, en donde se ha relacionado al EOx con el SM y se observa un aumento en la producción de ERO's acompañado de una disminución del sistema antioxidante.<sup>86, 98, 102, 100, 106</sup>

Con relación a la razón SOD/GPx se mostró igual en ambos grupos manifestando que existe un trabajo adecuado entre estas dos enzimas, aunque esta razón es sólo una representación parcial del sistema antioxidante, pues aún se necesita complementar con los otros antioxidantes incluso los no enzimáticos.<sup>62</sup>

Así mismo, se observó que en el grupo de mujeres con SM un mayor porcentaje de mujeres con marcadores de EOx anormales, siendo estadísticamente significativa la diferencia en LPO, SOD y GAP. Estos resultados están de acuerdo con lo reportado en la literatura se observa una disminución en el sistema antioxidante y un aumento en los LPO, que son las principales biomoléculas en el daño oxidativo y las más utilizadas como marcadores de EOx.<sup>42-43, 98.</sup>

En las últimas décadas se ha relacionado al EOx con diversas enfermedades crónicas no transmisibles, por ejemplo, la diabetes mellitus, la hipertensión, el Alzheimer, SM, entre otras. Con relación al SM se ha encontrado que aumentan significativamente los niveles de EOx. En este sentido, los resultados que se obtuvieron en esta investigación apoyan este hecho, en donde se encontró mayor

prevalencia de EOx en las mujeres con SM (72%) comparadas con las mujeres sanas (65%), siendo esta una diferencia estadísticamente significativa. Cuando se estratificaron los resultados para observar el grado de EOx, se encontró que en la mayoría de las mujeres sanas no tienen este padecimiento o tienen EOx leve, en cambio las mujeres con SM presentaron EOx moderado y grave. Aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos concuerdan con lo reportado en otros estudios.<sup>92-93, 101</sup>

La mayoría de los estudios sobre la prevalencia de EOx en el SM, relacionan la disminución del sistema antioxidante y el aumento en la producción de RL o bien de ERO's, sobretodo los LPO, con la obesidad, la dislipidemia, la hiperglicemia y la hipertensión.<sup>84-88</sup> En nuestro estudio, la presencia de SM en mujeres adultas mayores, afectó principalmente a los LPO, la SOD y a la GAP como se mencionó anteriormente. Respecto al SM como factor de riesgo para EOx observamos que el padecer SM es un factor de riesgo para presentar niveles altos de LPO (RM=22.80, IC<sub>95%</sub>=4.45-116.73, p<0.0001), así como GAP (RM=4.82, IC<sub>95%</sub>=1.39-16.66, p=0.010) y SOD más bajas (RM=4.20, IC<sub>95%</sub>=1.35-13.06, p=0.011).

Al analizar cada uno de los componentes del SM como factor de riesgo para EOx, se encontró que la dislipidemia, medida a través los triglicéridos y el colesterol-HDL, aumenta 3 veces el riesgo de alterar los niveles de EOx, con RM=4.44, IC<sub>95%</sub>=1.41-13.97, p=0.009 y RM=4.00, IC<sub>95%</sub>=1.19-13.46, p=0.021,

respectivamente. En este sentido, los estudios han reportado que en la dislipidemia se observa un aumento de los triglicéridos y una disminución del colesterol-HDL, predisponiendo a la aparición de enfermedades cardiovasculares.<sup>86</sup> Un estudio realizado por Hansel y cols. (2004), demostró que la alteración del HDL y sus subfracciones se alteran con la presencia de SM aumentando los niveles de EOX.<sup>92</sup> En este sentido, González y cols. (2012) en un estudio con adultos con SM encontraron una relación significativa con el EOX.<sup>100</sup>

Por otra parte, la obesidad está considerada como la más importante con relación al aumento de EOX en pacientes con SM.<sup>97-99</sup> Furikawa y cols (2004) encontraron que la acumulación de grasa está fuertemente asociada con el aumento de EOX y a su vez este es un indicador temprano de SM asociado con la obesidad.<sup>91</sup> Fujita y cols. (2006), encontraron que la grasa visceral acumulada y el SM están fuertemente asociados con el EOX.<sup>97</sup> Van Guilder y cols. (2006) realizaron un estudio con sujetos sanos comparados con sujetos obesos con SM, el cual reveló que el SM intensifica los niveles de EOX en adultos obesos aumentando el riesgo cardiovascular.<sup>107</sup> En este sentido, en nuestro estudio observamos que la circunferencia de la cintura representa un riesgo de casi 3 veces de presentar el EOX en esta población (RM=3.86, IC<sub>95%</sub>=1.24-12.04, p=0.018).

Los niveles de glucosa plasmática y la tensión arterial, en este estudio no mostraron significancia estadística por lo que estos no se pueden asociar al



aumento de EOx en las pacientes con SM, al respecto Abdilla y cols. (2007) señalan que los componentes del SM no influyen directamente en el aumento del EOx ni en la deficiencia del sistema antioxidante, en sus resultados encontraron que sólo la HTA contribuye al aumento mínimo del EOx en estos pacientes.<sup>108</sup> Sin embargo, existen evidencias que también están fuertemente asociados a éste en presencia del SM. En 2010 Sánchez-Rodríguez y cols. realizaron un estudio con adultos mayores para determinar la relación del EOx y el SM, en donde encontraron que el SM está asociado al EOx grave y que dependiendo del número de componentes el riesgo es mayor, siendo la HTA fue el componente del SM que más contribuye para la presencia de EOx en estos pacientes que participaron en este estudio.<sup>101</sup> Con los hallazgos encontrados en esta investigación, se refuerza de idea de que los componentes del SM tienen que ver con el incremento de EOx, si bien no todos mostraron significancia estadística, se puede observar que existe cierta tendencia a ser factor de riesgo, como en el caso de la HTA y la hiperglucemia.

En cuanto a la relación de los componentes del SM con los marcadores de EOx encontramos una correlación positiva entre los niveles de LPO con la circunferencia de la cintura, la TAS, los niveles de glucosa y de los triglicéridos, así como una correlación negativa con los niveles de HDL-colesterol. Mientras que en los componentes del sistema antioxidante observamos una correlación negativa entre la GPx y los triglicéridos, al contrario de la razón SOD/GPx en donde la correlación fue positiva, la CAT y la GAP presentaron con la glucosa una

correlación negativa. En este sentido, varios autores han encontrado resultados que coinciden con nuestros hallazgos, sobre todo en relación a la circunferencia de la cintura, los triglicéridos y el HDL-colesterol.<sup>86-88</sup>

Por último, es importante mencionar que existen diferentes estudios, que involucran el papel antioxidante de los estrógenos, los cuales han descrito que existe una protección natural contra el EOx, dando mayor longevidad a las mujeres.<sup>109, 110</sup> En nuestro estudio, se observó que la edad *per se*, junto con la pérdida de estrógenos en las mujeres, no es un determinante para el aumento de EOx, ya que las mujeres sanas mostraron niveles mejores en todos los marcadores de EOx comparadas con las mujeres con SM, por lo que se puede decir que las enfermedades crónicas no transmisibles como la hipertensión, la diabetes mellitus, entre otras, son las que tienen un papel más importante para el desarrollo de EOx. Por ello es de gran relevancia que se empleen programas de prevención y control de estas enfermedades, para que el SM no sea tan frecuente en esta población en las generaciones que están por venir.

## XI. Conclusiones

De acuerdo a la hipótesis planteada:

### **Hipótesis**

*Acorde con lo reportado en la literatura científica sobre la relación del síndrome metabólico con el estrés oxidativo, suponemos que las adultas mayores con dicha alteración presentarán mayor frecuencia y severidad de estrés oxidativo en comparación con las mujeres sanas.*

### **Conclusiones:**

- El incremento de LPO aunado a una concentración menor significativa de la actividad antioxidante de la SOD, son los principales marcadores bioquímicos alterados en el EOx vinculado con el síndrome metabólico en mujeres adultas mayores.
- Los componentes del SM con mayor peso para el desarrollo de EOx son los niveles altos de triglicéridos, la concentración baja de HDL y el perímetro de la cintura por arriba del punto de corte recomendado.

Nuestros hallazgos sugieren que la presencia de síndrome metabólico es un factor de riesgo de relevancia bioquímica y clínicas para el estrés oxidativo en mujeres adultas mayores.

## XII. Perspectivas

- Es conveniente llevar a cabo estudios longitudinales y aumentar el tamaño de muestra para confirmar nuestros hallazgos.
- Es necesario evaluar otros marcadores de EOx, como daño oxidativo al ADN, 8-hidroxiguanosina, proteínas carboniladas, etcétera, para tener más elementos y mejorar la visión e interpretación del EOx.
- Evaluar otros componentes del sistema antioxidante como la enzima catalasa y las vitaminas A, C y E, para tener más elementos sobre las alteraciones del sistema antioxidante en el SM y mejorar su interpretación.

### XIII. Referencias

1. Consejo Nacional de Población (CONAPO) [Internet]. México: CONAPO; c2015 [actualizada 1 abril 2015; consultado 12 abril 2015]. Disponible en: [http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Proyecciones\\_Datos](http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Proyecciones_Datos)
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) [Internet]. México: INEGI; c2015 [actualizada 15 abril 2015; consultado 29 abril 2015]. Disponible en: <http://www3.inegi.org.mx/sistemas/sisept/Default.aspx?t=mdemo132&s=est&c=23599>
3. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) [Internet]. México: INEGI; c2015 [actualizada 15 abril 2015; consultado 29 abril 2015]. Disponible en: <http://www3.inegi.org.mx/sistemas/sisept/Default.aspx?t=mdemo129&s=est&c=23598>
4. González CA y Ham-Chande R. Funcionalidad y salud: una tipología del envejecimiento en México. *Salud Publica Mex.* 2007;49 Suppl 4:S448-S458.
5. Grimaldi Herrera, C. [Internet]: *Etapas evolutivas del ser humano*, en *Contribuciones a las Ciencias Sociales*; c2009. Disponible en <http://www.eumed.net/rev/cccss/06/cgh13.htm>
6. Pérez N, Navarro I. *Psicología del desarrollo humano: del nacimiento a la vejez*. España: Editorial Club Universitario; 2011.
7. Mendoza-Núñez VM, Martínez-Maldonado M, Vargas-Guadarrama LA. *Envejecimiento activo y saludable. Fundamentos y estrategias desde la gerontología comunitaria*. México: FES Zaragoza, UNAM; 2013.
8. Sánchez-Rodríguez MA, Mendoza-Núñez VM. *Envejecimiento, enfermedades crónicas y antioxidantes*. México: FES Zaragoza, UNAM; 2003.
9. Mishara BL, Riedel RG. *El proceso de envejecimiento*. 3ª ed. Madrid: Morata; 2000.
10. Macías JF. *Geriatría desde el principio*. 2ª ed. España: Editorila Glosa; 2005.
11. Aréchiga H. *Conceptos. Homeostasis*. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2000.
12. McEwen BS and Wingfield, JC. What is in a name? Integrating homeostasis, allostasis and stress. *Horm Behav.* 2010;57(2): 105-11.
13. McEwen, BS. Sex, stress and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process. *Neurobiol Aging.* 2002;23;921-39.

14. Seeman TE, McEwen BS, Rowe JW, Singer BH. Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur studies of successful aging. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(8):4770-5.
15. Hoyd MT. Envejecimiento biológico. Disponible en <http://www.elgotero.com/Archivos%20PDF/Envejecimiento%20Biol%C3%B3gico.pdf>
16. Hernando MV. El fenómeno del envejecimiento. Disponible en <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2756876>
17. Rocha D. L. La vejez en movimiento. Un enfoque integral. Argentina: Editorial Dunken; 2011.
18. Troen BR. The biology of aging. *Mt Sinai J Med*. 2003;70:7-13.
19. Jiménez R. Restricción calórica, ¿un camino para la prevención y tratamiento de la diabetes tipo 2? *Rev Chil Nutr*. 2012;39(5):88-93.
20. Pampola R. Restricción calórica y envejecimiento en humanos. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009;44(4):225-230.
21. Harman D. Free radical theory of aging. *Free Radicals. Basic Science to Medicine Molecular and Cell Biology Updates*. 1993;124-143.
22. Harman D. Free radical theory of aging. *Elsevier Science*. 1992;275:257-266.
23. Ashok, BT, Ali R. The aging paradox: free radical theory of aging. *Exp Gerontol*. 1999;34:293-303.
24. Harman D. Free radical theory of aging. *Antioxid Redox Signal*. 2003;5(5):557-561.
25. Harman D. Free-Radical Theory of Aging. Increasing the Functional Life Span. *Ann NY Acad Sci*. 1994;717:1-15.
26. Harman D. Free-Radical Theory of Aging: A update. Increasing the Functional Life Span. *Ann NY Acad Sci*. 2006;1067:10-21. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1196/annals.1354.003/pdf>
27. Barja G. Radicales libres y antioxidantes. Universidad Complutense de Madrid. Disponible en: <http://www.analesranf.com/index.php/mono/article/viewFile/367/384>
28. Elvir JR. Radicales libres, alcoholismo y daño hepático. *Rev Med Hondur*. 1994;62:76-82.
29. Korc I, Bidegain M, Martell M. Radicales libres. Bioquímica y sistemas antioxidantes en la patología neonatal. *Rev Med Uruguay*. 1995;11:121-135.

30. Venéreo G. J. Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. *Rev Cubana Med Milit.* 2002;31(2):126-133.
31. Valko M, Rhodes CD, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem-Biol Interact.* 2006;160:1-40.
32. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin M, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell B.* 2007;39:44-84.
33. Devasagayam TPA, Tilak JC, Bloor KK, Sane Katagi, Ghaskabdi SS, Lele RD. Free radicals and antioxidants in human health: Current status and future prospects. *Japi.* 2004;52:794-804. Disponible en: <http://www.panelamonitor.org/media/docrepro/document/files/free-radicals-and-antioxidants-in-human-health.pdf>
34. Hernández-Saavedra D, McCord JM. Evolución y radicales libres. Importancia del estrés oxidativo en la patología humana. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2007;45(5):477-84.
35. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev.* 2002;87:47-95.
36. Chesseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull.* 1993;49:481-93.
37. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source biochemistry, and role in human. *Am J Med.* 1991;91 Suppl 3C:14S-22S.
38. Guzmán AM, Velázquez A, Sierra M. Óxido nítrico, estrés nitrosante y función mitocondrial. *Rev Endocrinol Nutr.* 2006;14(4):227-32.
39. Turrens J. Fuentes intracelulares de especies oxidantes en condiciones normales y patológicas. *Antioxid calid vida.* 1994;1:16-9.
40. Rodríguez JM, Menéndez JR, Trujillo Y. Radicales libres en la biomedicina y estrés oxidativo. *Rev Cubana Med Milit.* [revista en la Internet]. 2001; 30(1):15-20. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65572001000100007&lng=es.](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572001000100007&lng=es)
41. Cadenas E, Davies KJ. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Radical Bio Med.* 2000;29(3/4):222-30.

42. Gutteridge JMC, Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clin Chem. 1995;41(12):1819-28.
43. González-Torres MC, Betancourt-Rule M, Ortiz-Muñiz R. Daño oxidativo y antioxidantes. Bioquímica. 2000;25(1):3-9.
44. Gil A. Tratado de Nutrición. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. 2ª ed. Madrid: Médica Panamericana. 2010.
45. Sohal RS. Role of oxidative stress and protein oxidation in the aging process. Free Radical Bio Med. 2002;33(1):37-44.
46. Bokov A, Chaudhuri A, Richardson A. The role of oxidative damage and stress in aging. Mech Ageing Devel. 2004;125:811-26.
47. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. Diabetologia. 2001;44:129-46.
48. Finaud J, Lac G, Filaire E. Oxidative stress. Relationship with exercise and training. Sports Med. 2006;36(4):327-58.
49. Montero M. Los radicales libres y las defensas antioxidantes. An Fac Med. 1996; 57(4):278-81.
50. Adiazola A, Olivera P. Enzimas antioxidantes eritrocitarias en sujetos de altura [tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Farmacia y Bioquímica; 2005.
51. Hidalgo ME, Fernández E, Cabello A, Rivas C, Fontecilla F, Morales L, et al. Evaluación de la respuesta antioxidante en *Chiton granosus* Fremby, 1028 (Mollusca: Polyplacophora) a contaminantes oxidativos. Rev Biol Mar y Ocean. 2006; 41(2):155-165.
52. Céspedes T, Sánchez D. Algunos aspectos sobre el estrés oxidativo, el estado antioxidante y la terapia de suplementación. Rev Cubana Cardiol. 2000;14(1):55-60.
53. Mendoza-Núñez VM, Retana-Ugalde R. Estrés oxidativo e inflamación. Medición e interpretación diagnóstica. México: UNAM; 2009.
54. Pérez Y, Menéndez R, Gámez R, González RM, Mas R. Efectos de la administración oral de D-004 (400mg/kg) sobre la peroxidación lipídica en ratas ovariectomizadas. Revista CENIC Ciencias Biológicas. 2005;36(especial):1-6.
55. Calderón D, Bratoeff E, Ramírez EG, Cabeza M, Osnaya N, García R, et al. Efecto antioxidante de nuevo esteroide sintético (4-cloro-17 $\alpha$ -acetoxi-4-pregnen-3,20-diona) en cerebro de ratas adultas. Arch Neurocién. 2007;12(2):95-9.



56. Lopera F, Sánchez F. Estrógenos, envejecimiento y enfermedad de Alzheimer. *latreia*. 1999;12(3):120-9.
57. Sánchez-Rodríguez MA, Zacarías-Flores M, Arronte-Rosales A, Mendoza-Núñez VM. Efecto de la terapia hormonal con estrógenos en el estrés oxidativo y la calidad de vida en mujeres posmenopáusicas. *Ginecol Obstet Mex*. 2013;81:11-22.
58. West IC. Radicales y estrés oxidativo en Diabetes. *Diabet Med*. 2000;17:171-81 Disponible en:  
<http://www.encolombia.com/medicina/materialdeconsulta/vicitamedicavirtual/radicalesyestresendiabetes/>
59. Junquera VBC, Barros SBM, Chan SS, Rodrigues L, Giavarotti L, Abud RL, et al. Aging and oxidative stress. *Mol Aspects Med*. 2004;25:5-16.
60. Pepe H, Balci SS, Revan S, Akalin PP, Kurtoglu F. Comparison of oxidative stress and antioxidant capacity before and after running exercises in both sexes. *Gend Med*. 2009;6(4):587-95.
61. Lucesoli F, Fraga C. Evaluación del estrés oxidativo. *Antioxid calid vida*. 1995;1(4):8-13.
62. Sánchez-Rodríguez MA, Santiago-Osorio E, Vargas LA, Mendoza-Núñez VM. Propuesta de un constructo para evaluar integralmente el estrés oxidativo. *Bioquímica*. 2004;29(3):81-90.
63. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*. 2000;408:239-47.
64. Elejalde JI. Estrés oxidativo, enfermedades crónicas y tratamientos antioxidantes. *An Med Interna*. 2001;18(6):326-335.
65. Barbosa K, Bressan J, Zulet M, Martínez J. Influencia de la dieta sobre los marcadores plasmáticos de estrés oxidativo en humanos. *An Sist Sanit Navar*. 2008; 31(2):259-280.
66. Yoshikawa T, Naito Y. What is oxidative stress? *JMAJ*. 2002;45(7):271-6.
67. Kasapoglu M, Özben T. Alterations of antioxidant enzymes and oxidative stress markers in aging. *Exp Gerontol*. 2001;36:209-20.
68. Zorrilla A. El envejecimiento y el estrés oxidativo. *Rev Cubana Invest Biomed*. 2002;21(3):178-85.
69. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci*. 1993;90:7915-22.

70. Moreno A, Baluja R. Síndrome metabólico. *Ed Cont Lab Clín.* 2009;12:36-46.
71. Crepaldi G, Maggi S. El síndrome metabólico: contexto histórico. *Diabetes Veice.* 2006;51:8-10.
72. Pineda CA. Síndrome metabólico: definición, historia, criterios. *Colomb Med.* 2008;39:96-106.
73. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *MBC Medicine.* 2011;9:48-61.
74. Wachter-Rodarte N. Epidemiología del síndrome metabólico. *Gac Méd Méx.* 2009;145(5):384-91.
75. PLM. Guía síndrome metabólico. Colombia. Thomson PLM. 2009.
76. Acosta E. Vigencia del Síndrome Metabólico. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2011;45(3):423-430.
77. Carrasco F, Galgani JE, Reyes M. Síndrome de resistencia a la insulina. Estudio y manejo. *Rev Med Clin Condes.* 2013;24(5):827-37.
78. Carrillo R, Sánchez MDJ, Elizondo S. Síndrome metabólico. *Rev Fac Med UNAM.* 2006;49(3):98-104.
79. Laclaustra M, Bergua C, Pascual I, Casanovas JA. Síndrome metabólico. Conceptos y fisiopatología. *Rev Esp Cardiol.* 2005;5 Supl:3D-10D.
80. González A. Consenso mexicano de resistencia a la insulina y síndrome metabólico. *Medigraphic.* 1999;10(1):3-19.
81. Carranza J, López SM. El síndrome metabólico en México. *Med Int Mex.* 2008;24(4):251-61.
82. Grupo académico para el estudio, la prevención y el tratamiento de la obesidad y el síndrome metabólico de la Comisión Coordinadora de los Institutos Nacionales de Salud y Hospitales Federales de Referencia y Hospitales de Alta Especialidad. La obesidad y el síndrome metabólico como un problema de salud pública. Una reflexión. *Salud Públ Méx.* 2008;50(6):530-47.
83. González-Chávez A, Simental L, Elizondo-Argueta S, Sánchez J, Gutiérrez G, Guerrero-Romero F. Prevalencia del síndrome metabólico entre adultos mexicanos no diabéticos, usando las definiciones de la OMS, NCEO-ATPIII e IDE. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 2008;71(1):11-19.
84. Roberts CK, Sindhu KK. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sciences.* 2009; 84:705-712.

85. Ando K, Fujita T. Metabolic syndrome and oxidative stress. *Free radical Bio Med.* 2009;47:213-18.
86. Hopps E, Noto D, Aversa MR. A novel component of the metabolic syndrome: The oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovas.* 2010; 20:72-77.
87. Hutcheson R, Rocic P. The metabolic syndrome, oxidative stress, environment, and cardiovascular disease: The great exploration. *Exp Diabetes Res.* 2012:1-13.
88. Grattagliano 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.
89. Azadbakht L, Kimiagar M, Mehrabi Y, Esmailzadeh A, Hu FB, Willett WC. Dietary soya intake alters plasma antioxidant status and lipid peroxidation in postmenopausal women with the metabolic syndrome. *Brit J Nutr.* 2007; 98:807-813.
90. Sartori-Valinotti JC, Iliescu R, Fortepiani LA, Yanes LL, Reckelhoff JF. Sex differences in oxidative stress and the impact to blood pressure control and cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol P.* 2007; 34: 938-945.
91. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2004;114(12):1752-61.
92. Hansel B, Giral P, Nobecourt E, Chantepie EB, Bruckert E, Chapman MJ, et al. Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(10):4963-71.
93. Sharma P, Mishra S, Ajmera P, Mathur S. Oxidative stress in metabolic syndrome. *Indian J Clin Biochem.* 2005;20(1):145-9.
94. Ali SS, Xiong C, Lucero J, Behrens MM, Dugan LL, Quick KL. Gender differences in free radical homeostasis during aging: shorter-lived female C57BL6 mice have increased oxidative stress. *Aging Cell.* 2006;5:565-74.
95. Esposito K, Citola M, Schisano B, Misso L, Giannetti G, Ceriello A, et al. Oxidative stress in the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2006;29:791-5.

96. Fortuño A, San José G, Moreno MU, Beloqui O, Díez J, Zalba G. Phagocytic NADPH oxidase overactivity underlies oxidative stress in metabolic syndrome. *Diabetes*. 2006;55:209-15.
97. Fujita K, Nishizawa H, Funahashi T, Shimomura I, Shimabukuru M. Systemic oxidative stress is associated with visceral fat accumulation and the metabolic syndrome. *Circ J*. 2006;70:1437-42.
98. Roberts CK, Bernard RJ, Sindhu RK, Jurczak M, Ehdaie A, Vaziri ND. Oxidative stress and dysregulation of NAD(P)H oxidase and antioxidant enzymes in diet-induced metabolic syndrome. *Metabolism*. 2006;55:928-34.
99. Cardona F, Túnez I, Tasset I, Montilla P, Collantes E, Tinahones FJ. Fat overload aggravates oxidative stress in patients with the metabolic syndrome. *Eur J of Clin Invest*. 2008;38(7):510-15.
100. González O, Arpa A, González M, Pérez JL. Valoración del estrés oxidativo en pacientes con síndrome metabólico. *Rev Cub de Med Milit*. 2009;38(3-4):40-52.
101. 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;56:302-7.
102. Chen SJ, Yen CH, Huang YC, Lee BJ, Hsia S, Lin PT. Relationships between inflammation, adiponectin, and oxidative stress in metabolic syndrome. *Plos One*. 2012;7(9):1-5. Disponible en <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0045693>
103. Jentzsch AM, Bachmann H, Fürst P, Biesalski HK. Improved analysis of malondialdehyde in human body fluids. *Free Radical Bio Med*. 1996; 20(2):251-256.
104. Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Mahmoodzadeh S. Gender aspects of role of metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular disease. *Gend Med*. 2007;4 Suppl B:S162-S77.
105. Ren J, Kelley RO. Cardiac health in women with metabolic syndrome: Clinical aspects and pathophysiology. *Obesity*. 2009;17(6):1114-23.
106. Chen SJ, Yen CH, Huang YC, Lee BJ, Hsia S, Lin PT. Relationships between inflammation, adiponectin, and oxidative stress in metabolic syndrome. *Plos One*. 2012;7(9):1-5.

107. Van Guilder GP, Hoetzer GL, Greiner JJ, Stauffer BL, DeSouza CA. Influence of metabolic syndrome on biomarkers of oxidative stress and inflammation in obese adults. *Obesity*. 2006;14(12):2127-31.
108. Abdilla N, Tormo MC, Fabia MJ, Chaves FJ, Saez G, Redon J. impact of the components of metabolic syndrome on oxidative stress and enzymatic antioxidant activity in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2007;21:68-75.
109. Viña J, Sastre J, Pallardó FV, Borrás C. Possible mechanisms through which women live longer than men. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2004;39(6):381-4.
110. Mendoza-Núñez VM, Beristain-Pérez A, Pérez-Vera SP, Altamirano-Lozano MA. Age-related sex differences in glutathione peroxidase and oxidative DNA damage in a healthy mexican population. *J Womens Health*. 2010;19(5):919-26.