

DISTRÉS OXIDATIVO Y SÍNDROME CLIMATÉRICO. EFECTO DEL TRATAMIENTO CON RESVERATROL

El climaterio es la época de tránsito desde la madurez sexual hasta la senectud, desde el período fértil de la vida de la mujer al no fértil, de duración variable, en el que aparecen los primeros síntomas de déficit de estrógenos y progesterona y que se prolonga hasta después del cese de la menstruación, es decir de la menopausia.

El estudio del climaterio por el endocrinólogo se realiza de forma globalizada dentro del estudio del envejecimiento, ya que en el climaterio no sólo se produce una involución de los ovarios, sino además involucionan otras glándulas de secreción interna (pineal, tiroides, suprarrenal...) y asimismo coincide con que en esta etapa de la vida hay una mayor aparición de enfermedades autoinmunes, aumentan las tiroiditis, incrementándose los casos de hipotiroidismo e hipertiroidismo y asimismo se hacen aparentes manifestaciones del síndrome plurimetabólico (obesidad, HTA, dislipemia, resistencia a la insulina, etc.). Todo ello disminuye de forma aparente la calidad de vida, pero además hemos de incluir y encuadrar el estudio de la menopausia (climaterio) dentro del estudio globalizado del envejecimiento, una situación fisiológica de estrés oxidativo consustancial a cualquier forma de vida. Por tanto hay que relacionarlo con una mayor formación de radicales libres y con ello con el impacto del estrés oxidativo y el estado de los sistemas protectores antiradicales.

Está plenamente aceptado que la formación constante de RLO es un factor determinante en el envejecimiento que conduce progresivamente a la muerte celular (Junod et al. Intensive Care Med., 1989).

En la menopausia la ausencia de estrógenos y progesterona o la disminución de las concentraciones normales constituyen una situación de riesgo, ya que estas hormonas a concentraciones fisiológicas ejercen efecto antiradicalar demostrado. Asimismo existen numerosas enfermedades que producen un aumento de los RLO ya sea como causa o efecto de la enfermedad, por ej.: obesidad, procesos inflamatorios y reumáticos, diabetes, etc., que como hemos dicho son prevalentes en esta etapa de la vida.

Pues bien, de todos estos acontecimientos que ocurren en el climaterio vamos a referirnos solamente al estrés oxidativo y la capacidad antioxidante porque es evidente que la valoración del estrés oxidativo tiene gran trascendencia práctica en la clínica, tanto desde el punto de vista diagnóstico como también para valorar la eficacia del tratamiento con antiRLO.

Repasemos brevemente, aunque todos ustedes saben

¿Qué es un radical libre?

Un radical libre es cualquier átomo o molécula con un electrón desapareado en su órbita externa. Los RL necesitan ceder o compartir el electrón desapareado para intentar estabilizarse con cualquier molécula vecina, con lo cual la molécula atacada se convierte a su vez en RL pudiéndose originar una reacción en cadena.

Entre los múltiples RL, los RLO son los más conocidos y estudiados.

El organismo tiene una absoluta necesidad de consumir oxígeno para llevar a cabo las reacciones energéticas, por lo que la mayoría del oxígeno consumido durante la respiración se une al hidrógeno generando agua. Sin embargo, el 4-5% del oxígeno del Metabolismo oxidativo no se transforma en agua sino en Radicales Libres.

Por tanto, nos encontramos con la denominada paradoja del oxígeno, por un lado es beneficioso e indispensable para la vida, pero por otro lado da lugar a los RLO que son extremadamente peligrosos.

RLO:

- Anión superóxido
- Radical hidroxilo
- Oxígeno singulete

Atacan a moléculas vitales para las células, los lípidos de membranas, proteínas y ac. nucleicos. (Sies Am J. Med, 1991).

Afortunadamente los seres vivos disponen de mecanismos biológicos que contrarrestan dicho riesgo.

Así existen mecanismos biológicos que evitan la formación de RLO, otros que neutralizan los generados y otros de reparación del daño molecular producido.

Entre los mecanismos de protección frente a RLO existen sistemas no enzimáticos y enzimáticos.

NO ENZIMÁTICOS:

- GSH (glutation reducido): Tripéptido fundamental en la detoxificación de compuestos electrofilicos directa o indirectamente a través de la GST (glutation S transferasa) o como sustrato de la GPx (glutation peroxidasa)
- Ubiquinona (Co Q)
- Tocoferoles
- Vit C
- Ac. úrico
- Beta-caroteno
- Oligoelementos: Se y otros para el correcto funcionamiento de los sistemas enzimáticos implicados.

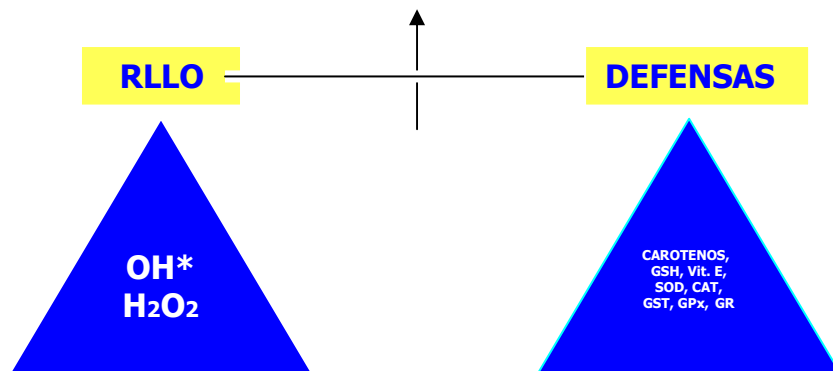
ENZIMÁTICOS:

- GST (glutation S transferasa)
- GPx (glutation peroxidasa)
- CAT (catalasa) que descompone el peróxido de hidrogeno en H₂O y oxígeno molecular.

- SOD (superóxido dismutasa) que transforma el anion superóxido en peróxido de H.
- GR (glutation reductasa) que regenera el glutatión oxidado GSSG proporcionando nuevas moléculas de GSH (glutatión reducido).

Del equilibrio entre la producción de RLO y la capacidad protectora de los sistemas antiRL se establecerá la situación de riesgo relativo para cada individuo.

Un exceso de producción de RLO junto con un agotamiento o saturación de los sistemas de defensa conduce a una situación denominada distrés oxidativo.





O son extremadamente inestables. Los lípidos de la membrana y intracelulares son las dianas habituales de los RLO, dando lugar a lesiones importantes o incluso irreparables de la célula tras la reacción de los RL o sobre los lípidos de membrana se liberan restos moleculares que son los Lipoperóxidos, los Dienes conjugados... y el Malondialdehído entre otros muchos de los cuales reaccionan con el Ac. Tiobarbitúrico. A estas sustancias se les conoce como TBARS (Thiobarbituric acid reactive substances).

La determinación de TBARS es un método de valoración para cuantificar indirectamente la cantidad de RLO generados.

Pueden determinarse TBARS en eritrocitos, en plasma, en fluido seminal, cultivos celulares, o sea en muchas muestras biológicas.

- Incremento de TBARS
- Incremento de Malondialdehído
- Incremento de Hidroxinoneales

Es indicativo de estrés oxidativo.

Los ac. nucleicos son también moléculas diana de los RLO.

El daño sobre los ac. nucleicos puede también valorarse.

DERIVADOS hidroxilos de la guanosina (ARN): 8OH GUANOSINA

DERIVADOS hidroxilos de la desoxiguanosina (ADN): 8OH DESOXIGUANOSINA

Teniendo en cuenta que en las mitocondrias existe ADN la determinación de 8OH desoxiguanosina sirve de marcador de daño y envejecimiento mitocondrial (útil para la pat. del músculo).

Otro grupo de moléculas diana de RLO son las proteínas.

Determinación de grupos carbonilo es indicativo de estrés oxidativo.

Las consecuencias de este ataque de RLO y sus consecuencias dependerán del equilibrio con los sistemas de defensa anti-RLO.

Las situaciones en que el estrés oxidativo puede tener trascendencia son dos grandes grupos:

- Situaciones fisiológicas
- Situaciones patológicas

Dentro de las situaciones que podemos considerar normales o habituales en las que incide negativamente el estrés oxidativo es el envejecimiento fisiológico consustancial con cualquier forma de vida que conduce progresivamente a la muerte del sujeto.

Otra situación fisiológica es la menopausia

Es evidente que la valoración del estrés oxidativo tiene una gran trascendencia en la práctica clínica desde el punto de vista diagnóstico y como mecanismo para valorar la eficacia del tratamiento anti-RLO.

Dado que no es posible determinar directamente los RLO porque tienen una vida tan efímera, nos basamos en métodos indirectos ya sea valorando incrementos de los indicadores de daño molecular: TBARS, HIDROXINONENALES, 8OH DESOXIGUANOSINA, MOLONDIALDEHIDO, PROTEÍNAS CARBONILADAS, DIENOS, o bien dado que existe una interrelación entre algunos sistemas de defensa enzimáticos y no enzimáticos y que estos sistemas son capaces de adaptarse según la cantidad de RLO generados, un incremento de la producción de RLO determina cambios en estos sistemas.

Por tanto valorando las concentraciones de algunos de estos factores defensivos y las actividades de las enzimas implicadas en la defensa antiRLO podemos valorar la situación de ESTRÉS OXIDATIVO.

Existen diversos indicadores que nos informan indirectamente de la producción de RLO, pero la mayoría de trabajos se limitan a describir cambios de la concentración de algún indicador o algún enzima, pero no se establece un método analítico para valorar de forma cuantitativa el grado de estrés oxidativo.

Tampoco hay estudios que describan valores normales de los parámetros relacionados con los RLO. Con la idea de disponer de un método analítico sencillo y económico que aporte información real sobre estrés oxidativo se propuso un Met. de Puntuación del Estrés Oxidativo.

Para poder evaluar el Estrés Oxidativo, el Prof. Jordi Mallol de la U.R.V. y su equipo (Dra. Nogués...) han publicado diversos trabajos en los que han podido evaluar la influencia de la edad y el sexo en el balance oxidativo de la población sana y con diversas patologías. Nosotros colaboramos en la determinación de los valores de estrés oxidativo de pacientes menopáusicas.

El método se basa en la determinación de factores y enzimas implicados en la defensa de RLO.

Muchos de los sistemas antiRLO están íntimamente relacionados entre sí y con la cantidad de RLO producidos y existen cambios previsibles de estos sistemas en función del estrés oxidativo.

Parámetros que se incluyen:

En eritrocitos:

- GSH (glutathion reducido)
- GSSG (glutathion oxidado)
- TBARS (thiobarbituric acid reactive substances)
- GPx (glutathion peroxidasa)
- GST (glutathion S transferasa)
- GR (glutathion reductasa)
- CAT (catalasa)
- SOD (superóxido dismutasa)
- % Hemolisis

Se hacen las determinaciones en eritrocito por ser un modelo excelente para valorar los cambios de RLO (células sin núcleo, importante actividad óxido-reducido, y están presentes los sistemas de defensa antiRLO). Cuando el eritrocito está sujeto a una situación de estrés oxidativo se hemolizan más fácilmente ante la presencia de peróxido de hidrógeno.

Por tanto una tasa de hemolisis aumentada nos da la determinación de estrés oxidativo:

- Actividad GST total (glutathion transferasa)
- Actividad GST residual
- Cociente GSSG (glutathion oxidado)/GSH (glutathion reducido)

En Plasma:

- TBARS
- GSH
- GSSG y el cociente GSSG/GSH

Para determinar los valores normales se determinaron 64 sujetos de 22 a 80 años. Con los intervalos de confianza de todas las variables.

Rangos de Normalidad de los Parámetros relacionados con el Distrés Oxidativo, n=64

Parámetros	95% de la población	
	Límite inferior	Límite superior
Eritrocitos		
GST total (micromol/min/g Hb)	0,51	2,55
GST termoestable (micromole/min/g Hb)	0,09	1,23
GST residual (%)	10,40	70,67
GSH (micromol/g Hb)	2,36	7,47
GSSG (micromol/g Hb)	0,17	1,66
GSSG/GSH	0,038	0,42
TBARS (micromol/g Hb)	0,84	14,11
CAT (micromol/min/g Hb)	148	323
GPx (micromol/min/g Hb)	9,2	36,3
GR (micromol/min/g Hb)	2,01	8,51
SOD (U/g Hb)	928	3115
Hemólisis (%)	3,50	20
Plasma		
GSH (nmol/ml)	9,25	52,36
GSSG (nmol/ml)	12,09	35,26
GSSG/GSH	0,38	3,46
TBARS (nmol/ml)	0,53	5,68

Fuente: datos propios sobre una muestra de 64 sujetos

PUNTUACIÓN:

Cuando el resultado de un parámetro es normal se puntúa con 0 puntos.

Cuando es indicativo de estrés oxidativo: +1

Cuando es indicativo de reposo oxidativo: -1

Se hizo contraste de resultados con pacientes con insuficiencia renal.

Análisis de discriminantes

Este método permite establecer diferencias según la edad del individuo:

Se hizo con 107 individuos, divididos en tres grupos por edades:

21-50 años

51-65 años

+65 años

Se vió que en varones la GSH es inferior en el grupo >65 años que en el grupo de 51-65 años y en <50 años y que el GSSG/GSH y los TBARS plasmáticos aumentan de manera progresiva con la edad y en las mujeres la GST y el cociente GSSG/GSH es mayor en el grupo >65años.

La GSH plasmática disminuye en mujeres mayores de 65 años y el cociente GSSG/GSH y GR aumentan con la edad.

Siendo los valores más altos en el hombre que en la mujer.

Puntuación Estrés Oxidativo:

Estrés: +1

Equilibrio: 0

Distrés: -1

Un parámetro aislado no nos da información suficiente, no da suficiente información siendo necesario una batería

La utilidad de conocer el grado de distrés oxidativo sirva para valorar posibles situaciones de distrés oxidativo y además para valorar la eficacia de un tratamiento antioxidante específico.

Si el distrés oxidativo es 0 ó -1, repetimos la analítica al año y si es +1, a los seis meses.

Hemos utilizado a lo largo de los años diversas terapias con antioxidantes especialmente vit. E.

Los agentes antioxidantes son aquellas sustancias que en bajas cantidades actúan frenando o retrasando la oxidación de materiales fácilmente oxidables tales como las grasas (Ghipault 1962).

En países del área mediterránea como Portugal, España, Francia, Italia y Grecia, el vino se consume de manera habitual; el consumo de vino de forma moderada (22-32 gr. De alcohol), especialmente el tinto, se ha visto que produce efectos beneficiosos sobre la salud, principalmente en la prevención de enfermedades crónicas asociadas al estrés oxidativo (arterioesclerosis, artritis, cáncer). Las uvas son probablemente la fuente más importante de Resveratrol para el consumo humano. Se encuentra localizado en la piel, pero no en la pulpa, siendo los vinos tintos los que tienen más alta concentración, aunque también en los rosados.

El Resveratrol se comercializa para la investigación médica estando disponible como complemento nutricional en forma de extracto seco purificado. Se desaconseja en pacientes con trastornos mentales y hepáticos graves, embarazadas, en período de lactancia, siendo producto reservado para adultos.

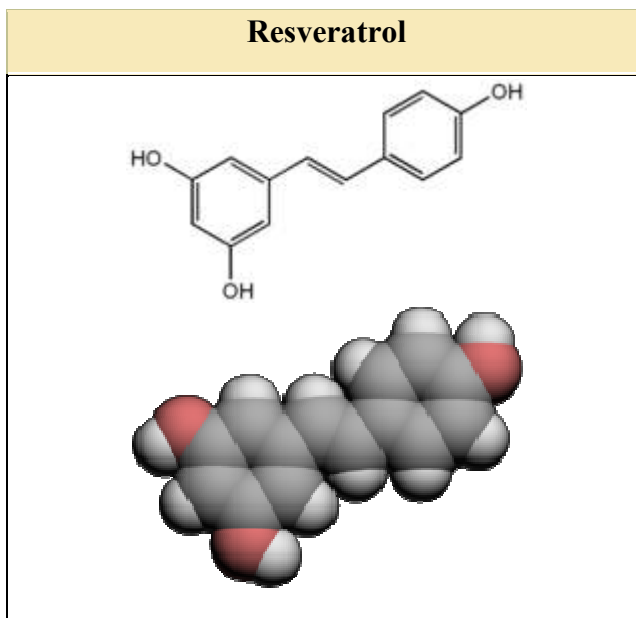
El Resveratrol es uno de los componentes del vino que más interés ha despertado, ya que ha demostrado importantes efectos biológicos, acción antiinflamatoria, efectos antifibrinógeno y efectos antioxidantes.

Por ello decidimos utilizarlo en un grupo de mujeres climatéricas primero y también en hombres andropáusicos y ver los cambios que aparecen antes y después del tratamiento en nuestro sistema de evaluación del estrés oxidativo.

FORMULA: Existen dos formas isoméricas:

El **resveratrol** es una **fitoalexina** presente en las **uvas** y en productos derivados como **vino**, **mosto**, etc., y en otros alimentos como el **maní** y las **nueces**.

Posee propiedades **antioxidantes** y anticancerígenas. Por tanto, los alimentos y bebidas que contienen esta sustancia se consideran como saludables o recomendables para la salud.



General

Nomenclatura IUPAC	n/d
Otros nombres	trans-3,5,4'-trihidroxistilbeno 3,4',5-stilbenetriol trans-resveratrol (E)-5-(p-hidroxistiril)resorcinol
Fórmula semidesarrollada	n/d
Fórmula molecular	C ₁₄ H ₁₂ O ₃
Número CAS	501-36-0

Propiedades físicas

Apariencia	polvo blanco con un leve tono amarillo
Masa molecular	228.25 uma
Punto de fusión	? K (? °C)
Punto de ebullición	? K (? °C)

Propiedades químicas

Solubilidad en agua	0,03 g/L
KPS	n/d
Momento dipolar	n/d D

Valores en el SI y en condiciones normales (0 °C y 1 atm), salvo que se indique lo contrario.

[Exenciones y referencias](#)

Actualmente se están realizando numerosos estudios sobre las propiedades del resveratrol tanto in vitro como in vivo.

- Protección de las lipoproteínas de baja densidad frente a la oxidación (Wu et al, 2001).
- Inhibición de la síntesis de eicosanoides a partir del ac. araquidónico, es decir evitan la agregación plaquetaria (Wu et al, 2001). Reg. Met. lípidos (Siegan y Creasy 1992).
- Protección cardiovascular como fitoestrógeno. La estructura del resveratrol y el dietilestilbestol, un estrógeno sintético, ha promovido la investigación de la actividad como estrógeno del resveratrol y su efecto protector cardioprotector (Wu et al 2001).
- Acción anticancerígeno: inhibe la proteintiro....kinasa, enzima implicada en la alteración células tumorales (Jang 1997)
- Efectos citoprotectores sobre el riñón

En nuestro estudio hemos utilizado comprimidos de 100 mg de trans-resveratrol, 2 comprimidos al día durante 6 meses