

## ORIGINAL

# Relación entre el estrés oxidativo y la pérdida de masa muscular en la posmenopausia temprana: estudio exploratorio



Mariano Zacarías-Flores<sup>a</sup>, Martha A. Sánchez-Rodríguez<sup>b,\*</sup>,  
Oswaldo Daniel García-Anaya<sup>b</sup>, Elsa Correa-Muñoz<sup>b</sup> y Víctor Manuel Mendoza-Núñez<sup>b</sup>

<sup>a</sup> División de Ginecología y Obstetricia, Hospital Gustavo Baz Prada, Instituto de Salud del Estado de México, Nezahualcóyotl, Estado de México, México

<sup>b</sup> Unidad de Investigación en Gerontología, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM, Ciudad de México, México

Recibido el 23 de agosto de 2017; aceptado el 23 de enero de 2018

Disponible en Internet el 9 de abril de 2018

### PALABRAS CLAVE

Estrés oxidativo;  
Sarcopenia;  
Masa muscular;  
Posmenopausia;  
Lipoperóxido

### Resumen

**Antecedentes:** Los cambios endocrinológicos debidos a la menopausia se han asociado al estrés oxidativo y la pérdida de masa muscular. El objetivo fue determinar la relación entre ambas variables en la posmenopausia temprana.

**Material y métodos:** Estudio transversal exploratorio con 107 mujeres pre- y posmenopáusicas (40-57 años). Como marcadores de estrés oxidativo se midieron los niveles de lipoperóxidos plasmáticos y ácido úrico sérico, las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa, y la capacidad plasmática antioxidante total. También se midió la masa muscular por impedancia bioeléctrica y la fuerza por dinamometría, y se calculó masa músculo-esquelética, índice de masa esquelética, masa libre de grasa e índice de masa corporal.

**Resultados:** Más del 90% de las participantes fueron diagnosticadas de sobrepeso u obesidad. En las mujeres posmenopáusicas los marcadores de masa y fuerza muscular eran más bajos, con correlación negativa entre el nivel de lipoperóxidos y el índice de masa esquelética ( $r = -0,326$ ,  $p < 0,05$ ), y positiva entre el ácido úrico ( $r = 0,295$ ,  $p < 0,05$ ) y el mismo índice. En un modelo multivariante que incluye los marcadores de estrés oxidativo, edad y circunferencia de cintura, se encontró que el nivel de lipoperóxidos es el que más contribuye a explicar la disminución de la masa esquelética en la posmenopausia; por cada aumento de  $0,1 \mu\text{mol/l}$  de lipoperóxidos hay un decremento del índice de masa esquelética de 3,03 unidades.

**Conclusión:** Nuestros hallazgos sugieren una asociación entre el aumento del estrés oxidativo y la pérdida de masa muscular en la posmenopausia temprana.

© 2018 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [masanrod@yahoo.com.mx](mailto:masanrod@yahoo.com.mx) (M.A. Sánchez-Rodríguez).

**KEYWORDS**

Oxidative stress;  
Sarcopenia;  
Muscle mass;  
Postmenopause;  
Lipid peroxide

**Relationship between oxidative stress and muscle mass loss in early postmenopause: an exploratory study****Abstract**

**Background:** Endocrine changes due to menopause have been associated to oxidative stress and muscle mass loss. The study objective was to determine the relationship between both variables in early postmenopause.

**Material and methods:** An exploratory, cross-sectional study was conducted in 107 pre- and postmenopausal women (aged 40-57 years). Levels of serum lipid peroxides and uric acid and enzymes superoxide dismutase and glutathione peroxidase, as well as total plasma antioxidant capacity were measured as oxidative stress markers. Muscle mass using bioelectrical impedance and muscle strength using dynamometry were also measured. Muscle mass, skeletal muscle index, fat-free mass, and body mass index were calculated.

**Results:** More than 90% of participants were diagnosed with overweight or obesity. Postmenopausal women had lower values of muscle mass and strength markers, with a negative correlation between lipid peroxide level and skeletal muscle index ( $r = -0.326$ ,  $p < .05$ ), and a positive correlation between uric acid and skeletal muscle index ( $r = 0.295$ ,  $p < .05$ ). A multivariate model including oxidative stress markers, age, and waist circumference showed lipid peroxide level to be the main contributor to explain the decrease in skeletal muscle mass in postmenopause, since for every  $0.1 \mu\text{mol/l}$  increase in lipid peroxide level, skeletal muscle index decreases by 3.03 units.

**Conclusion:** Our findings suggest an association between increased oxidative stress and muscle mass loss in early postmenopause.

© 2018 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

La menopausia, ocasionada por la pérdida de la actividad folicular ovárica con la consecuente disminución en la secreción de esteroides sexuales, principalmente estrógenos, afecta diversos tejidos y provoca diferentes trastornos<sup>1</sup>. De acuerdo al consenso del Taller de Etapas del Envejecimiento Reproductivo (STRAW por sus siglas en inglés), la posmenopausia se inicia a partir del último sangrado menstrual, denominándose temprana cuando abarca los siguientes 4 años después de este evento<sup>2</sup>.

En la posmenopausia se sustituye masa magra por grasa en todo el cuerpo, principalmente en la zona abdominal, incrementando el peso y la pérdida de masa muscular (MM), por lo que se puede manifestar obesidad sarcopénica<sup>1,3</sup>.

La sarcopenia es la disminución de la masa muscular esquelética (MME) y la fuerza (FM) que se produce de forma generalizada y gradual, acompañada de ganancia de grasa, cuyas alteraciones se intensifican con el envejecimiento<sup>4,5</sup>. Se ha propuesto que en las mujeres hay una disminución acelerada de MM y FM en la época de la menopausia que puede estar alineada con la deficiencia estrogénica<sup>6</sup>. La pérdida de músculo durante el envejecimiento es debida a un desequilibrio entre la síntesis de proteínas musculares, su degradación y el aumento de los factores catabólicos como el estrés oxidativo (EO), la inflamación y la disfunción mitocondrial, cuya interacción induce apoptosis por diferentes vías de señalización. En la mujer parece que la disminución estrogénica lleva a un incremento en las citosinas

proinflamatorias que aceleran esta pérdida inducida por el EO<sup>7</sup>.

El EO es el desequilibrio bioquímico propiciado por el exceso de especies reactivas de oxígeno (ERO) y radicales libres que oxidan a las biomoléculas, sin efecto de los sistemas antioxidantes fisiológicos<sup>8</sup>, que se incrementa conforme avanza la edad. En la mujer, las diversas alteraciones funcionales que se presentan por la deficiencia de estrógenos tienen un papel importante en el aumento del EO, debido muy probablemente a que estas hormonas pueden funcionar como antioxidantes por diferentes mecanismos<sup>9,10</sup>.

A nivel muscular se ha demostrado que la deficiencia de estrógenos lleva a una acumulación de daño oxidativo en el tejido que contribuye a la pérdida de la homeostasis tisular, produciendo aumento en la generación de radicales libres y daño celular que podría inducir apoptosis, mecanismo clave para el desarrollo de sarcopenia<sup>11</sup>; sin embargo, los estudios sobre la función muscular y articular en la posmenopausia se han enfocado a síntomas clínicos, como el dolor debido a los cambios hormonales presentes en esta etapa<sup>12</sup>. Así mismo, las investigaciones sobre la pérdida de MM y prevalencia de sarcopenia en la posmenopausia son escasas, ya que se han enfocado a las mayores de 60 años<sup>13</sup>; por otra parte, la relación entre pérdida de MM y EO se ha referido principalmente en modelos animales<sup>14,15</sup>. Por todo ello, el objetivo de este trabajo fue determinar la relación entre el EO y la disminución de la MM en mujeres con posmenopausia temprana.

## Material y método

### Diseño y participantes

Para el reclutamiento se invitó a participar en el proyecto «Menopausia y estrés oxidativo» a residentes de la zona oriente de la ciudad de México durante los años 2015 y 2016. Asistieron un total de 132 mujeres; fueron candidatas para el grupo de premenopáusicas las que aún presentaban menstruación, y para el grupo de posmenopáusicas aquellas que tuvieron amenorrea espontánea de al menos 12 meses y/o niveles séricos de estradiol menor a 25 pg/ml y FSH mayor a 50 mU/ml. Del total de asistentes, 19 no desearon participar, 2 eran menores de 40 años y 4 eran mayores de 57 años, por lo que se conformó una muestra a conveniencia de 107 mujeres entre 40 y 57 años para llevar a cabo un estudio transversal exploratorio. Se formaron dos grupos, uno con 51 mujeres premenopáusicas y otro con 56 mujeres posmenopáusicas con un promedio de posmenopausia de  $2,7 \pm 1,5$  años. En ambos grupos se incluyeron participantes sin enfermedad cardiovascular, renal, hepática, cáncer o antecedentes depresivos, de nivel socioeconómico medio, sin terapia hormonal previa ni ingesta de suplementos antioxidantes o algún otro fármaco en los últimos 6 meses, y que firmaron el consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM (acuerdo 28/04/SO/3.4.1).

### Medición de masa y funcionalidad muscular

A todas las participantes se les realizó un análisis de impedancia bioeléctrica (Quantum III, RJL Systems; Michigan, EE. UU.) obteniendo el resultado de la resistencia en ohms, la grasa total y el porcentaje de grasa. Las mediciones del cuerpo entero se tomaron entre la muñeca y el tobillo derecho en posición supina y tras ayuno de 8 h. La FM fue obtenida con un dinamómetro hidráulico (Jamar; Illinois, EE. UU.). Se obtuvo también el peso con las participantes en ropa interior, ayuno y después de evacuar, en una báscula Torino (Tecnológica Mexicana, TLM; México) calibrada antes de cada medición, y la estatura con un estadímetro de aluminio graduado en mm. Se calculó el índice de masa corporal dividiendo el peso (kg) por la estatura (metros y mm) al cuadrado. Se midió el perímetro de la cintura con una cinta métrica graduada en 0,5 cm rodeando la cintura a la altura del ombligo y sin hacer presión sobre la piel. Todas las mediciones fueron realizadas por personal técnico capacitado y supervisado para evitar sesgo.

La MME se calculó usando el dato de la impedancia bioeléctrica en la ecuación propuesta por Janssen et al.<sup>16</sup> para mujeres:

$$MME \text{ (kg)} = \left[ \left( \frac{\text{estatura}^2 \text{ (cm)}}{\text{resistencia (ohm)}} \right) \times 0,401 \right] + (\text{edad (años)} \times -0,071) + 5,102$$

La masa muscular absoluta se calculó con el índice de masa esquelética (IME) normalizando MME por la estatura al cuadrado<sup>16</sup>:

$$IME = \frac{MME \text{ (kg)}}{\text{estatura}^2 \text{ (m)}}$$

Se estimó la masa libre de grasa usando la ecuación propuesta por Sun et al.<sup>17</sup>:

$$MLG \text{ (kg)} = -9,53 + \left( 0,69 \frac{\text{estatura}^2 \text{ (cm)}}{\text{resistencia (ohms)}} \right) + 0,17\text{peso} + 0,02\text{resistencia}$$

### Estado de salud

El estado de salud fue evaluado por un médico ginecólogo a través del expediente clínico abreviado orientado por problemas, y los resultados de la biometría hemática y la medición de glucosa, colesterol, triglicéridos, c-HDL y c-LDL. Estos resultados fueron interpretados respecto a los valores de referencia obtenidos para población mexicana<sup>18</sup>. Para confirmar el estado pre/posmenopáusicas, se midieron los niveles de estradiol por radioinmunoensayo (Siemens; Pennsylvania, EE. UU.) y FSH por quimioluminiscencia (Siemens), con una precisión intraensayo de 3,1 y 7,4%, respectivamente, y sensibilidad analítica para el estradiol de 5 pg/ml.

### Medición del estrés oxidativo

Se tomaron muestras sanguíneas en tubos al vacío con heparina como anticoagulante y sin anticoagulante (Becton-Dickinson; México), entre 7-9 am tras un ayuno mínimo de 8 h.

Se midió el nivel de lipoperoxidos plasmáticos (LPO) cuantificando las sustancias reactivas de ácido tiobarbitúrico (TBARS)<sup>19</sup>, método validado en nuestro laboratorio con precisión intraensayo de 6,0%. La formación artificial de TBARS en las muestras fue prevenida adicionando 10 µL de butiril-hidroxitolueno 2 mM en etanol al 95% inmediatamente después de la separación del plasma.

También se midió la actividad eritrocitaria de las enzimas superóxido dismutasa por el método de xantina oxidasa, y glutatión peroxidasa a través de la oxidación del glutatión; además se valoró la capacidad plasmática antioxidante total midiendo la cinética de formación del radical 2,2-azino-bis (3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfónico (ABTS<sup>+</sup>). Los ensayos se hicieron con estuches comerciales (Randox Laboratories, Ltd., Crumlin Co., UK). Los métodos fueron validados previamente, con precisión intraensayo de 3,8%, 4,6%, y 4,3%, respectivamente. Todas las mediciones fueron realizadas en un espectrofotómetro Shimadzu UV-1601 UV-Vis (Kioto, Japón).

Con las muestras sin anticoagulante se midieron los niveles de ácido úrico y albúmina utilizando un analizador Cobas C111 (Roche Diagnostics; Basilea, Sw), con coeficientes de variación intraensayo menores al 5%. Se calculó la brecha antioxidante<sup>9,20</sup>.

Como complemento se aplicó un cuestionario estructurado sobre factores prooxidantes, considerando: tabaquismo ( $\geq 2$  cigarrillos/d), consumo de alcohol y bebidas con cafeína ( $\geq 2$  copas o tazas/día), sedentarismo ( $< 30$  min ejercicio/d) e insomnio ( $\leq 6$  h sueño/d).

**Tabla 1** Mediciones antropométricas y perfil bioquímico-hematológico en los grupos de estudio

Variable	Premenopáusicas (n = 51)	Posmenopáusicas (n = 56)
Edad (años)	48 ± 2	54 ± 2*
Estradiol (pg/ml) <sup>a</sup>	70 (431)	5 (25)
FSH (mU/ml) <sup>a</sup>	22 (32)	51 (105)
Peso (kg)	72,2 ± 10,4	72,5 ± 13,7
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	30,15 ± 4,53	31,62 ± 5,61
Circunferencia de la cintura (cm)	97,4 ± 1,1	100,7 ± 11,6
Grasa total (kg)	23,0 ± 8,3	25,4 ± 9,4
Porcentaje de grasa	31 ± 6	34 ± 7**
Hemoglobina (g/dl)	13,8 ± 1,6	14,2 ± 1,1
Hematocrito (%)	42 ± 4,1	43 ± 3,4
Leucocitos (cel/mm <sup>3</sup> )	6069 ± 1323	6068 ± 1386
CMHC (%)	32,47 ± 1,38	32,76 ± 1,09
Glucosa (mmol/l)	5,22 ± 1,16	5,77 ± 2,39
Colesterol (mmol/l)	5,10 ± 0,91	5,43 ± 0,99
Triglicéridos (mmol/l)	1,62 ± 1,13	1,87 ± 1,04
c-HDL (mmol/l)	1,30 ± 0,34	1,33 ± 0,39
c-LDL (mmol/l)	3,07 ± 0,75	3,20 ± 0,86

<sup>a</sup> Mediana (rango), prueba U de Mann Whitney  $p < 0,0001$ . Se presenta media ± desviación estándar, prueba t para grupos independientes.

\*  $p < 0,0001$ .

\*\*  $p < 0,05$ .

## Análisis estadístico

Se estableció una disminución de MM si la mujer tenía un IME  $< 6,42 \text{ kg/m}^2$  y de la FM cuando la presión de la mano fue  $< 20 \text{ kg}$ , de acuerdo al Consenso Europeo sobre Sarcopenia<sup>4</sup>.

Fue calculada la media y desviación estándar para las variables cuantitativas con distribución normal o mediana, y rango para las de libre distribución; se establecieron frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Los resultados cuantitativos se compararon con la prueba de t para grupos independientes o U de Mann Whitney, según correspondía a la distribución de los datos; y los categóricos con  $\chi^2$  de Pearson. Para establecer la asociación, se calculó la regresión lineal simple entre los marcadores de MM y FM como variable dependiente y los de EO como independiente, totales y estratificados por estado menopáusico. Se construyeron modelos con regresión lineal múltiple por el método saturado. Para el modelo final se incluyeron como variables independientes todos los marcadores de EO, la edad por estar relacionada con la pérdida de MM y la circunferencia de la cintura como indicador de adiposidad central ya que se asocia con el EO; y como variable dependiente el IME. Los demás marcadores musculares no mostraron asociación significativa en los modelos múltiples. Se utilizó el programa SPSS V. 20,0 (IBM SPSS Statistics, Armonk, NY, EE. UU) para el procesamiento. Se consideró un valor de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

## Resultados

### Características de las participantes

Los grupos de estudio fueron semejantes en las mediciones antropométricas y bioquímico-hematológicas; solo

resultaron diferentes en la edad, estradiol, FSH y porcentaje de grasa ( $p < 0,05$ ) (tabla 1). Se observó que 46 (90%) de las premenopáusicas y 52 (93%) de las posmenopáusicas tuvieron sobrepeso/obesidad (IMC  $\geq 25,00 \text{ kg/m}^2$ ).

De los marcadores de EO, los LPO y los marcadores de antioxidantes plasmáticos fueron más altos en las mujeres posmenopáusicas, así como la actividad de la superóxido dismutasa fue más baja en ese grupo. Con relación a los factores prooxidantes, no hay diferencia entre los grupos (tabla 2).

### Cambios a nivel muscular

Cuatro (7%) mujeres posmenopáusicas presentaron sarcopenia y obesidad, y en las premenopáusicas la MM fue normal. Se observó que 25 (45%) mujeres posmenopáusicas y 11 (22%) participantes premenopáusicas tuvieron pérdida de FM ( $p < 0,05$ ). De los marcadores musculares, la MME y FM fueron estadísticamente más bajas en las posmenopáusicas (tabla 3), encontrándose una relación negativa entre MME y la edad ( $r = -0,245$ ,  $p < 0,05$ ).

### Estrés oxidativo y masa muscular

En las mujeres posmenopáusicas se observó una correlación negativa entre el nivel de LPO y el IME ( $r = -0,326$ ,  $r^2 = 0,11$ ,  $p < 0,05$ ), y positiva entre el ácido úrico y el mismo índice ( $r = 0,295$ ,  $r^2 = 0,09$ ,  $p < 0,05$ ).

En el modelo multivariante de este mismo grupo, el nivel de LPO es el que más contribuye a la explicación del valor del IME, teniendo una relación negativa e independiente, aún después de agregar la edad y la circunferencia de la cintura al modelo. El ácido úrico se mantiene como el antioxidante más relacionado, además de los antioxidantes no enzimáticos que se asocian levemente al IME; los

**Tabla 2** Mediciones de marcadores de estrés oxidativo y factores prooxidantes en los grupos de estudio

Variable	Premenopáusicas (n = 51)	Posmenopáusicas (n = 56)
Lipoperóxidos plasmáticos ( $\mu\text{mol/l}$ )	0,323 $\pm$ 0,06	0,350 $\pm$ 0,06*
Superóxido dismutasa (U/g Hb)	1,29 $\pm$ 0,18	1,23 $\pm$ 0,13*
Glutación peroxidasa (U/ g Hb)	68,3 $\pm$ 23,6	60,4 $\pm$ 21,6
Capacidad antioxidante total ( $\mu\text{mol/l}$ )	1106 $\pm$ 211	1219 $\pm$ 227*
Ácido úrico ( $\mu\text{mol/l}$ )	261 $\pm$ 58	294 $\pm$ 68*
Albúmina ( $\mu\text{mol/l}$ )	692 $\pm$ 63	692 $\pm$ 46
Brecha antioxidante ( $\mu\text{mol/l}$ )	366 $\pm$ 189	451 $\pm$ 204*
Tabaquismo ( $\geq$ 2 cigarrillos/d)	7 (17%)	4 (8%)
Ingesta de café ( $\geq$ 2 tazas/d)	15 (32%)	24 (50%)
Ingesta de alcohol ( $\geq$ 2 copas/d)	0	2 (4%)
Sedentarismo ( $<$ 30 min ejercicio/d)	21 (50%)	27 (56%)
Insomnio ( $\leq$ 6 h sueño/d)	18 (43%)	19 (40%)

Prueba t para grupos independientes.

\*  $p < 0,05$ . Se presenta media  $\pm$  desviación estándar para las variables cuantitativas y frecuencias (porcentaje) para las categóricas.

**Tabla 3** Marcadores de masa y función muscular en los grupos de estudio

Marcador	Premenopáusicas (n = 51)	Posmenopáusicas (n = 56)
Masa muscular esquelética (kg)	18,97 $\pm$ 2,12	17,78 $\pm$ 2,36*
Masa libre de grasa (kg)	43,71 $\pm$ 3,98	42,53 $\pm$ 4,65
Índice de masa esquelética ( $\text{kg/m}^2$ )	7,90 $\pm$ 0,8	7,75 $\pm$ 0,9
Fuerza muscular (kg)	22 $\pm$ 5	20 $\pm$ 5**

Prueba t para grupos independientes.

\*  $p < 0,01$ .

\*\*  $p < 0,05$ . Se presenta la media  $\pm$  desviación estándar.

**Tabla 4** Valores del coeficiente de  $\beta$  no estandarizado de los marcadores de estrés oxidativo, además de edad y circunferencia de la cintura como factores prooxidantes, en el modelo multivariante para el índice de masa esquelética en la posmenopausia

Variabes en el modelo	$\beta$ (EE)	$p$
Lipoperóxidos ( $\mu\text{mol/l}$ )	-3,03 (1,20)	0,014
Ácido úrico ( $\mu\text{mol/l}$ )	0,007 (0,002)	0,002
Capacidad antioxidante total ( $\mu\text{mol/l}$ )	-0,004 (0,002)	0,011
Brecha antioxidante ( $\mu\text{mol/l}$ )	0,004 (0,002)	0,022
Superóxido dismutasa (U/g Hb)	-0,503 (0,508)	0,325
Glutación peroxidasa (U/g Hb)	0,0001 (0,003)	0,963
Edad (años)	-0,030 (0,023)	0,185
Circunferencia de la cintura (cm)	0,021 (0,007)	0,002

R: 0,516;  $R^2$ : 0,267.

$p < 0,0001$ .

enzimáticos no mostraron asociación. Observamos así que por cada aumento de 0,1  $\mu\text{mol/l}$  de lipoperóxidos hay un decremento del IME en 3,03 unidades y por cada aumento de 1  $\mu\text{mol/l}$  de ácido úrico se incrementa 0,007 unidades este índice. De los factores prooxidantes, solo la circunferencia de la cintura se encontraba asociada (tabla 4).

## Discusión

Durante la transición menopáusica, la disminución de estrógenos contribuye a la pérdida de masa ósea y la redistribución de grasa subcutánea al área visceral. En este proceso, hay un menor depósito gluteofemoral con aumento de la

lipogénesis viscer abdominal y disminución del efecto competitivo de la progesterona con los glucocorticoides<sup>3,6</sup>, de ahí que el sobrepeso/obesidad sea un evento muy frecuente en las mujeres en esta etapa de la vida, lo cual corroboramos al encontrar una prevalencia de sobrepeso/obesidad muy alta en ambos grupos, concordante con lo reportado en mujeres norteamericanas y españolas<sup>21,22</sup>.

Por otro lado, la caída de estrógenos tiene un efecto directo sobre el tejido muscular. Algunos estudios señalan que la MM comienza a disminuir alrededor de los 45 años, coincidente en la mujer con el periodo perimenopáusico, con una tasa de decremento de masa de 1-2% por año y disminución de la fuerza de 1,5% por año entre los 50 y 60 años<sup>23,24</sup>. En nuestra investigación pudimos comprobar que

la MME disminuye notoriamente después de la menopausia, observando un 7% de posmenopáusicas sarcopénicas y 45% con pérdida de FM. En este sentido, se ha reportado una prevalencia de sarcopenia en la posmenopausia entre el 14 y 26% en personas de 50 a 70 años de edad<sup>25,26</sup>; la menor prevalencia observada en la presente investigación es debida a que el grupo de estudio fue de menor edad y en fase de posmenopausia temprana. Así mismo, resalta que la prevalencia de pérdida de la FM es mayor que la disminución de la MM, lo que sugiere que el daño muscular se inicia con la pérdida de la función en la premenopausia, aumentando en la posmenopausia.

Con la transición menopáusica hay un incremento del EO, como se señaló inicialmente. Al respecto, nuestro grupo de investigación reportó que la menopausia es un factor de riesgo para EO, probablemente debido a la disminución de los niveles estrogénicos<sup>9</sup>, lo cual es congruente con el incremento en los niveles de LPO y la disminución de los antioxidantes enzimáticos observados en este trabajo. Así mismo, se encontró una relación entre los cambios en la MM y el estrés oxidativo en la posmenopausia, asociación que ha sido analizada en modelos animales<sup>14,15</sup>, y en humanos solo en mayores de 60 años<sup>27</sup>; de ahí la importancia de este trabajo.

Al respecto, encontramos una correlación negativa entre el IME y el nivel de LPO, tanto en el modelo simple como el multivariante. En este último resulta relevante que los marcadores antioxidantes extracelulares tienen un aporte mínimo, por lo que se produce estrés oxidativo sin una respuesta antioxidante eficiente al disminuir la MM, independientemente de la edad y la circunferencia de la cintura. En este sentido, se ha propuesto que el EO es uno de los principales factores relacionados con la deficiencia muscular durante el envejecimiento con un incremento en el daño oxidativo a lípidos, proteínas y ADN<sup>28,29</sup>, como lo observado en este trabajo que muestra que por cada aumento de 0,1  $\mu\text{mol/l}$  de LPO disminuye el IME en 3,03 unidades. De hecho, en el músculo esquelético humano el nivel de peroxidación lipídica depende de la composición de la fibra muscular y la función del músculo<sup>30</sup>, sugiriéndose que el incremento de ERO es dañino para el mantenimiento del tamaño del músculo esquelético, pues activan importantes vías de señalización envueltas en su hipertrofia<sup>31</sup>. Es conocido que el tamaño de las fibras musculares está regulado por el balance entre la síntesis y el catabolismo de proteínas, y se señala que el EO favorece la proteólisis de las proteínas musculares de tres maneras: promoviendo la expresión génica de proteínas importantes envueltas en varios sistemas proteolíticos; incrementando el calcio libre del citosol que produce la activación de calpaina y caspasa-3; y modificando las proteínas miofibrilares aumentando su susceptibilidad al catabolismo proteolítico<sup>32</sup>, lo que lleva a la pérdida de MM.

Por otro lado, la relación positiva entre el ácido úrico y el IME es un hallazgo consistente con otros trabajos<sup>33-35</sup>. Estudios llevados a cabo en poblaciones orientales reportan una asociación positiva entre el IME y la FM con los niveles de ácido úrico séricos, destacando su papel protector contra el EO debido a su capacidad para remover ERO<sup>33</sup>, principalmente en mujeres<sup>35</sup>.

Finalmente, el diseño transversal y el pequeño tamaño de muestra son las limitaciones de este estudio; sin embargo,

la consistente asociación en los diferentes modelos matemáticos de la relación entre los cambios en la MM y el estrés oxidativo después de la menopausia nos permite sugerir que hay un incremento del EO asociado a la pérdida de MM en mujeres con posmenopausia temprana, situación que no ha sido reportada en otras investigaciones, y que deberá ser corroborado en estudios longitudinales.

## Financiación

Este trabajo fue apoyado por el programa PAPIIT-UNAM con clave de identificación IN224115.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocrin Rev.* 2009;30:465-93, <http://dx.doi.org/10.1210/er.2009-0006>.
2. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) Park City, Utah, July, 2001. *Menopause.* 2001;8:402-7.
3. Escobar FM. Rol de las hormonas ováricas en la obesidad. *Rev Endocrinol Nutr.* 2000;8:14-8.
4. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: consenso Europeo sobre su definición y diagnóstico. Informe del Grupo Europeo de trabajo sobre la sarcopenia en personas de edad avanzada. *Age Ageing.* 2010;39:412-23, <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afq034>.
5. Ali S, Garcia JM. Sarcopenia, cachexia and aging: diagnosis, mechanisms and therapeutic options - A mini-review. *Gerontology.* 2014;60:294-305, <http://dx.doi.org/10.1159/000356760>.
6. Maltais ML, Desroches J, Dionne IJ. Changes in muscle mass and strength after menopause. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2009;9:186-97.
7. Meng S-J, Yu L-J. Oxidative stress, molecular inflammation and sarcopenia. *Int J Mol Sci.* 2010;11:1509-26, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms11041509>.
8. Harman D. Free radical theory of aging. *Mutat Res.* 1992;275:257-66.
9. Sánchez-Rodríguez MA, Zacarías-Flores M, Arronte-Rosales A, Correa-Muñoz E, Mendoza-Núñez VM. Menopause as a risk factor for oxidative stress. *Menopause.* 2012;19:361-7, <http://dx.doi.org/10.1097/gme.0b013e318229977d>.
10. Kumar S, Lata K, Mukhopadhyay S, Mukherjee TK. Role of estrogen receptors in pro-oxidative and anti-oxidative actions of estrogens: A perspective. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1800:1127-35, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagen.2010.04.011>.
11. Buonocore D, Rucci S, Vandoni M, Negro M, Marzatico F. Oxidative system in aged skeletal muscle. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2011;1:85-90.
12. Blümel JE, Chedraui P, Baron G, Belzares E, Bencosme A, Calle A, et al. Menopause could be involved in the pathogenesis of muscle and joint aches in mid-aged women. *Maturitas.* 2013;75:94-100, <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2013>
13. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International

- Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing*. 2014;43:748–59, <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afu115>.
14. Powers SK, Smuder AJ, Criswell David S. Mechanistic links between oxidative stress and disuse muscle atrophy. *Antioxid Redox Signal*. 2011;15:2519–28, <http://dx.doi.org/10.1089/ars.2011.3973>.
  15. Sullivan-Gunn MJ, Lewandowski PA. Elevated hydrogen peroxide and decreased catalase and glutathione peroxidase protection are associated with aging sarcopenia. *BMC Geriatrics*. 2013;13:104, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2318-13-104>.
  16. Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol*. 2004;159:413–21.
  17. Sun SS, Chumlea WC, Heymsfield SB, Lukaski HC, Schoeller D, Friedl K, et al. Development of bioelectrical impedance analysis prediction equations for body composition with the use of a multicomponent model for use in epidemiologic surveys. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:331–40.
  18. Sánchez-Rodríguez MA, Mendoza-Núñez VM, García-Sánchez A, González-González B, Rodríguez-Torres E, González-Obregón A. Valores de referencia de poblaciones senecta y adulta de la ciudad de México. Parámetros bioquímicos y hematológicos. *Acta Bioquim Clin Latinoam*. 1998;32: 812–21.
  19. Jentzsch AM, Bachmann H, Fürst P, Biesalski HK. Improved analysis of malondialdehyde in human body fluids. *Free Radic Biol Med*. 1996;20:251–6.
  20. Miller NJ. Nonvitamin plasma antioxidants. En: Armstrong D, editor. *Free radical and antioxidant protocols*. New Jersey: Humana Press; 1998. p. 285–97.
  21. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008. *JAMA*. 2010;303:235–41, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.2014>.
  22. Villaverde-Gutiérrez C, Ramírez-Rodrigo J, Olmedo-Alguacil MM, Sánchez-Caravaca MÁ, Argente del Castillo-Lechuga MJ, Ruiz-Villaverde A. Overweight obesity and cardiovascular risk in menopausal transition. *Nutr Hosp*. 2015;32:1603–8, <http://dx.doi.org/10.3305/nh.2015.32.4.9380>.
  23. Janssen I, Ross R. Linking age-related changes in skeletal muscle mass and composition with metabolism and disease. *J Nutr Health Aging*. 2005;9:408–19.
  24. Von Haehling S, Morley JE, Anker SD. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2010;1:129–33.
  25. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 1998;147:755–63.
  26. Cheng Q, Zhu X, Zhang X, Li H, Du Y, Hong W, et al. A cross-sectional study of loss of muscle mass corresponding to sarcopenia in healthy Chinese men and women: reference values, prevalence, and association with bone mass. *J Bone Miner Metab*. 2014;32:78–88, <http://dx.doi.org/10.1007/s00774-013-0468-3>.
  27. Meng S-J, Yu L-J. Oxidative stress, molecular inflammation and sarcopenia. *Int J Mol Sci*. 2010;11:1509–26, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms11041509>.
  28. Pansarasa O, Castagna L, Colombi B, Vecchiet J, Felzani G, Marzatico F. Age and sex differences in human skeletal muscle: role of reactive oxygen species. *Free Rad Res*. 2000;33:287–93.
  29. Fanó G, Mecocci P, Vecchiet J, Belia S, Fulle S, Polidori MC, et al. Age and sex influence on oxidative damage and functional status in human skeletal muscle. *J Muscle Res Cell Motility*. 2001;22:345–51.
  30. Doria E, Buonocore D, Focarelli A, Marzatico F. Relationship between human aging muscle and oxidative system pathway. *Oxid Med Cell Longev*. 2012;2012:13 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2012/830257>.
  31. Mason SA, Morrison D, McConell GK, Wadley GD. Muscle redox signaling pathways in exercise. Role of antioxidants. *Free Radic Biol Med*. 2016;98:24–45, <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.022>.
  32. Powers SK, Morton AB, Ahn B, Smuder AJ. Redox control of skeletal muscle atrophy. *Free Radic Biol Med*. 2016;98:208–17, <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.021>.
  33. Macchi C, Molino-Lova R, Polcaro P, Guarducci L, Lauretani F, Cecchi F, et al. Higher circulating levels of uric acid are prospectively associated with better muscle function in older persons. *Mech Ageing Dev*. 2008;129:522–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mad.2008.04.008>.
  34. Dong X, Tian H, He J, Wang C, Qiu R, Chen Y. Elevated serum uric acid is associated with greater bone mineral density and skeletal muscle mass in middle-aged and older adults. *Plos One*. 2016;11(5):e0154692, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0154692>.
  35. Kawamoto R, Ninomiya D, Kasai Y, Kusunoki T, Ohtsuka N, Kumagi T, et al. Serum uric acid is positively associated with handgrip strength among Japanese community-dwelling elderly women. *Plos One*. 2016;11(4):e0151044, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0151044>.