

Efectos del sexo y el estatus menopáusico en la longitud del telómero y la rigidez aórtica

La longitud del telómero fue similar en hombres y mujeres y se correlacionó inversamente con la edad

RAYMOND AR, NORTON GR, WOODIWISS AJ, BROOKSBANK RL.

Impact of gender and menopausal status on relationships between biological aging, as indexed by telomere length, and aortic stiffness. Am J Hypertens. November 19, 2014. [Epub ahead of print].

Nivel de evidencia: III

Resumen. Los investigadores evaluaron la relación entre la longitud relativa de los telómeros de leucocitos (determinada mediante ensayos cuantitativos en tiempo real de reacción en cadena de la polimerasa) y la velocidad de la onda de pulso (VOP; la determinaron utilizando aplicación y tonometría de carótida y femoral) de la carótida-femoral (aórtica) en 580 participantes reclutados aleatoriamente entre negros descendientes de africanos.

Las longitudes del telómero fueron similares en hombres y mujeres y estuvieron inversamente correlacionadas con la edad antes y después del ajuste para los factores de confusión. No hubo interacción entre la longitud de los telómeros y el sexo o el estado de la menopausia asociada de forma independiente con la VOP. La longitud de los telómeros se correlacionó de forma independiente con la VOP en las mujeres y en los hombres. Los investigadores llegaron a la conclusión de que el sexo y el estado premenopáusico no afectan disminuciones relacionadas con la edad en la longitud de los telómeros y las asociaciones entre la longitud de los telómeros y la VOP.

Comentario. En 2009, Elizabeth Blackburn, Carol Greider y Jack Szostak lograron el Premio Nobel por el descubrimiento de cómo los cromosomas están protegidos por los telómeros y la enzima telomerasa. Se cree que la longitud de los telómeros es un marcador del estrés oxidativo y la senescencia celular y, por lo tanto, se ha postulado que es un marcador de envejecimiento humano.

Múltiples estudios han examinado la longitud del telómero en diversos fenotipos. Dentro de cualquier persona individual, existe variabilidad en la longitud de los telómeros de un tejido a otro. Los resultados más consistentes han sido con la edad, el sexo y la raza. En general, el aumento de edad muestra disminución de la longitud de los telómeros.

El sexo masculino y la raza blanca se asocian con una longitud del telómero varios cientos de pares de bases más corta que en las mujeres o los descendientes negro-africanos, respectivamente. Los resultados están empíricamente presentes, pero las explicaciones mecanicistas de estas relaciones en la actualidad no se conocen. Marcadores de telómeros de enfermedad cardiovascular subclínica han sido inconsistentes. Los estudios de engrosamiento de la carótida o de la íntima-media femoral, índice tobillo-brazo, calcio coronario, y la VOP, tenían todas relaciones conflictivas con la longitud del telómero.

En este trabajo, Raymond y colegas se propusieron discernir el efecto del estado sexual y la menopausia en las relaciones entre el envejecimiento y la rigidez aórtica como un índice por longitud de los telómeros de los leucocitos en los participantes de origen negro-africano.

Su conclusión, después de una metodología muy detallada y ajustes por muchos factores de confusión, fue que en este estudio relativamente grande, de corte transversal, en el que la longitud de los telómeros no fue diferente según el sexo, las disminuciones relacionadas con la edad en la longitud de los telómeros fueron similares en hombres y mujeres. Por otra parte,

independientemente de la edad cronológica, las relaciones entre la edad biológica, como un índice de longitud relativa de los telómeros de leucocitos, y la rigidez aórtica (VOP carótido-femoral) no estaban reducidas en las mujeres, incluidas las premenopáusicas, en comparación con los hombres.

Al considerar las diferencias entre hombres y mujeres, es evidente que las mujeres tienen una mayor longevidad. Esto se ha asociado con el alargamiento de los telómeros. La regulación de los telómeros transcriptasa inversa por el elemento de respuesta de estrógeno se ha ofrecido como un mecanismo del aumento en la actividad de la telomerasa en las células y la preservación de longitud del telómero asociada con BOP.¹

La hipertrofia de los adipocitos, la obesidad y la diabetes mellitus han sido fuertemente asociadas con el acortamiento de la telomerasa. Se cree que el estrés oxidativo en estas condiciones provoca daños en el telómero por los radicales libres, lo cual resulta en el acortamiento del telómero.²

El rango de edad de quienes se consideran en la menopausia fue de 44 ± 18 años, y la medida de la hormona folículo-estimulante fue de $25,6 \pm 28,6$ UI / l, lo cual indica claramente grandes variaciones en el estado de la menopausia y en la producción de estrógenos. Por lo tanto, sería imposible diferenciar las mujeres menopáusicas de las mujeres premenopáusicas en esta muestra.

La marcada diferencia en el índice de masa corporal entre los hombres y las mujeres ($24,6 \pm 4,8$ vs. $30,5 \pm 7,3$), además de la menor incidencia de diabetes en los hombres, plantea la cuestión de si estas mujeres, en la cara de su incremento en el estrés oxidativo de la obesidad y la diabetes, tendría un motivo de confusión definitiva para acortamiento de los telómeros. Por lo tanto, la capacidad de hacer comparaciones se borra.

En su revisión excelente y exhaustiva de cientos de estudios de los telómeros, Sanders y Newman discuten muchas variables y asociaciones, pero no diferencias menopáusicas.³

En su opinión, Pines concluye que a pesar de que se ha demostrado que el estrógeno aumenta la longitud de los telómeros y modifica la actividad de la telomerasa, la menopausia en sí (y si el estrógeno se da de forma exógena) no afecta a este proceso.⁴

Es evidente que la cuestión de si la menopausia acorta los telómeros o telómeros acortados conducen a la menopausia más temprano es importante. Igualmente significativa es la relación con la enfermedad cardiovascular y los mecanismos de las diferencias sexuales. Desafortunadamente, este documento de Raymond y colaboradores hace poco para responder a esta pregunta, aunque es de esperar que conducirá a una mayor búsqueda de respuestas.⁵

Lila E. Nachtigall, MD, NCMP
Professor of Obstetrics and Gynecology
NYU School of Medicine
New York, NY

Referencias

1. Bayne S, Liu JP. Hormones and growth factors regulate telomerase activity in ageing and cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2005; 240(1-2): 11-22.
2. Monickaraj F, Gokulakrishnan K, Prabu P, et al. Convergence of adipocyte hypertrophy, telomere shortening and hypoadiponectinemia in obese subjects and in patients with type 2 diabetes. *Clin Biochem.* 2012; 45(16-17): 1432-1438.
3. Sanders JL, Newman AB. Telomere length in epidemiology: a biomarker of aging, age-related disease, both, or neither? *Epidemiol Rev.* 2013; 35(1): 112-131.
4. Pines A. Telomere length and telomerase activity in the context of menopause. *Climacteric.* 2013; 16(6): 629-631.
5. NAMS spotlights selections from the most recent issue of the Society's official journal, *Menopause*, chosen by its editor in chief, Isaac Schiff, MD.