

MEJORA DE DEFENSAS ANTIOXIDANTES MEDIANTE EJERCICIO AERÓBICO EN MUJERES CON SÍNDROME METABÓLICO

MANUEL ROSETY-RODRÍGUEZ¹, ANTONIO DÍAZ-ORDOÑEZ², IGNACIO ROSETY², GABRIEL FORNIELES¹, ALEJANDRA CAMACHO-MOLINA³, NATALIA GARCÍA², MIGUEL ANGEL ROSETY², FRANCISCO J. ORDOÑEZ²

¹Departamento de Medicina, Universidad de Cádiz, ²Escuela de Medicina del Deporte, Universidad de Cádiz, Cádiz, ³Servicio Medicina Interna, Hospital SAS Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

Resumen En la actualidad se acepta que el daño oxidativo juega un papel esencial en la patogénesis del síndrome metabólico. Estudios recientes proponen al daño oxidativo como diana terapéutica frente al síndrome metabólico. Precisamente nuestro objetivo fue mejorar el estatus total antioxidante (TAS) de mujeres con síndrome metabólico mediante ejercicio aeróbico. Participaron voluntariamente 100 mujeres con síndrome metabólico de acuerdo con los criterios del *National Cholesterol Educational Program (Adult-Treatment-Panel-III)* distribuidas aleatoriamente en grupo experimental (n = 60) y control (n = 40). El grupo experimental desarrolló un programa de entrenamiento aeróbico sobre tapiz rodante de intensidad ligera/moderada de 12 semanas (5 sesiones/semana). La determinación del TAS plasmático se realizó mediante espectrofotometría utilizando kits comercializados por *Randox Lab*. Este protocolo fue aprobado por un Comité de Ética Institucional. Tras completar el programa de entrenamiento se incrementó significativamente el TAS (0.79 ± 0.05 vs. 1.01 ± 0.03 mmol/l; $p = 0.027$). No hubo cambios en grupo control. El ejercicio aeróbico de intensidad ligera/moderada aumenta las defensas antioxidantes en mujeres con síndrome metabólico. Son necesarios futuros estudios longitudinales para conocer su impacto en la evolución clínica.

Palabras clave: síndrome metabólico, actividad física, daño oxidativo, antioxidantes, tratamiento

Abstract *Aerobic training improves antioxidant defense system in women with metabolic syndrome.* A 12-week training protocol increased antioxidant defense system in young adult women with metabolic syndrome. It is generally accepted that oxidative stress is implicated in the pathogenesis of metabolic syndrome. Furthermore, recent studies have reported that stress may be acting as a therapeutic target in metabolic syndrome. Consequently, this study was designed to explore whether aerobic training may increase plasmatic total antioxidant status in women with metabolic syndrome. A total of 100 young adult women with metabolic syndrome according to the criteria reported by the National Cholesterol Education Program (Adult-Treatment-Panel-III) volunteered for this study. Of them, 60 were randomly included in the experimental group to enter a 12-week aerobic training program, 5 days/week, at low/moderate intensity. The control group included 40 age, sex and body mass index (BMI)-matched women with metabolic syndrome who did not enter any training program. Total antioxidant status (TAS) was assayed in plasma using colorimetric Randox kits. This protocol was approved by an Institutional Ethics Committee. When compared to baseline, plasmatic TAS was significantly increased (0.79 ± 0.05 Vs 1.01 ± 0.03 mmol/l; $p = 0.027$). No changes were found in controls. A 12-week aerobic training program increased plasmatic TAS in adult women with metabolic syndrome. Further long-term well-conducted studies are required in order to highlight the potential clinical benefits of TAS improvement.

Key words: metabolic syndrome, exercise, oxidative stress, antioxidants, therapy

El síndrome metabólico es un trastorno complejo que combina obesidad, dislipemia, hipertensión y resistencia a la insulina, por lo que es responsable de una alta morbilidad y un enorme gasto para los sistemas de salud. Recibe cada vez una mayor atención en la literatura especializada, y también en la actividad asistencial que se presta en nuestro entorno geográfico más cercano, como es Andalucía, por su creciente prevalencia¹.

En la actualidad sus criterios diagnósticos siguen siendo discutidos, como demuestra la existencia de diferentes clasificaciones propuestas por diferentes grupos como *World*

Health Organisation (WHO), *American College of Endocrinology (ACE)*, *International Diabetes Foundation (IDF)* y *National Cholesterol Education Program (ATP-III NCEP)*^{2,3}.

Existe consenso en aceptar la importancia del síndrome metabólico en la fisiopatología del daño oxidativo, como sugieren los mayores niveles circulantes de LDL-oxidadas que muestran sus pacientes en comparación con controles sanos⁴.

El mayor estrés oxidativo ha sido propuesto como diana terapéutica en el manejo clínico de estos pacientes⁵. En este sentido se ha publicado que el uso de inhibidores de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima-A-reductasa (estatinas), además de mejorar el perfil lipídico, reduce el daño oxidativo⁶. También se recomienda el ejercicio físico aunque, hasta la fecha, ha recibido menor atención en este grupo de pacientes⁷. El ejercicio físico de tipo aeró-

Recibido: 10-III-2011

Aceptado: 28-IX-2011

Dirección postal: Dr. Francisco J. Ordóñez, Escuela de Medicina del Deporte, Pza. Fragela s/n, 11003 Cádiz, España.

Fax: +34 956 01 52 54 e-mail: franciscojavier.ordonez@uca.es

bico ha conseguido mejorar las defensas antioxidantes en otros grupos poblaciones que también presentan un mayor daño oxidativo^{8,9}.

Por las razones anteriormente expuestas, se diseñó este trabajo para conocer la influencia de un programa de actividad física de tipo aeróbico de 12 semanas en la capacidad antioxidante plasmática total de mujeres con síndrome metabólico.

Materiales y métodos

En este estudio participaron voluntariamente 100 mujeres adultas jóvenes con diagnóstico de síndrome metabólico, de acuerdo con los criterios previstos en el *National Cholesterol Educational Program Adult Treatment Panel III (ATP-III)*. Los criterios de exclusión fueron: haber participado en programas de entrenamiento regular en los últimos 6 meses, tratamiento farmacológico con estatinas, consumo de hábitos tóxicos, ingesta de suplementos antioxidantes o no haber superado un reconocimiento médico de aptitud médico-deportiva. Para evitar sesgos debidos a diferencias nutricionales, se realizaron encuestas nutricionales de 3 días que no mostraron diferencias significativas cuantitativas y/o cualitativas.

Las participantes se distribuyeron aleatoriamente en un grupo experimental ($n = 60$) que desarrolló un programa de entrenamiento aeróbico de intensidad ligera/moderada (55-65% frecuencia cardíaca máxima incrementando 5% cada 4 semanas) de 12 semanas (3 sesiones/semana) en tapiz rodante con pendiente al 1%. Cada sesión se estructuró en calentamiento (10 minutos) parte principal (35-45 minutos, incrementando 5 minutos cada 4 semanas) y vuelta a la calma (10 minutos). Los incrementos progresivos de duración e intensidad coinciden con los propuestos por el panel de expertos del *American College of Sports Medicine*¹⁰. Precisamente, para controlar que la intensidad de trabajo durante cada sesión era la adecuada se utilizaron cardiofrecuenciómetros (*Polar Sport Tester PE3000*).

Por otra parte, las participantes en el grupo control ($n = 40$), ajustadas a sexo, edad e índice de masa corporal (IMC) no desarrollaron el programa de entrenamiento. Las muestras de sangre venosa antecubital se obtuvieron 72 h antes del inicio y 72 h después de completar el programa de entrenamiento, determinándose los niveles plasmáticos de estatus total antioxidante (TAS) mediante espectrofotometría utilizando kits comercializados por *Randox Lab*.

De manera más detallada este procedimiento contempla la generación de radicales mediante la formación de ABTS+ (2,2'-azino-di-[3-ethylbenzthiazoline sulphonate]) a través de reacción de Fenton, generando una coloración verde-azulada. Precisamente, la adición del plasma que contiene antioxidantes tanto enzimáticos como no enzimáticos suprime la formación de dichos radicales, alterando la coloración, lo que aporta una medida eficaz de la capacidad total antioxidante del plasma de ese paciente. De hecho este método colorimétrico, rápido, sencillo y con una buena relación coste/efectividad es

ampliamente utilizado en clínica¹¹⁻¹³, y también cuando se aplican programas de intervención basados en ejercicio físico para la promoción de la salud¹⁴.

Desde un punto de vista cineantropométrico, el porcentaje de masa grasa se determinó mediante impedanciometría utilizando un bioimpedanciómetro Tanita de 8 electrodos. Para determinar el consumo máximo de oxígeno (VO_{2max}) se sometió a las participantes a una prueba de esfuerzo máxima sobre tapiz rodante siguiendo el clásico protocolo de Bruce.

Antes de iniciar la experiencia se desarrolló una sesión informativa con las participantes, quienes entregaron firmada la correspondiente hoja de consentimiento. Nuestro estudio ha respetado escrupulosamente las recomendaciones internacionales sobre investigación clínica recogidas en la Declaración de Helsinki, así como lo dispuesto en la ley 14/2007 de Investigación Biomédica, habiendo sido aprobado por un Comité de Ética.

Los resultados se expresaron como media \pm DE e intervalo de confianza 95%, utilizando un test de Student de dos colas independiente para comparar los niveles de TAS entre las participantes que cumplían, y las que no, cada uno de los 5 criterios diagnósticos NCEP-ATP-III previstos para mujeres. Para conocer la correlación entre los niveles plasmáticos de TAS y el número de criterios diagnósticos de síndrome metabólico de las participantes (3 y/o 4 y/o 5) se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman. Finalmente, para la comparación de medias entre el grupo experimental que completó el programa de entrenamiento y el grupo control, se aplicó el test t de Student para datos apareados. En todo caso, el nivel de significación se situó en $p < 0.05$. Se utilizó el *software* SPSS versión 11.0 para Mac.

Resultados

Las características basales epidemiológicas, bioquímicas y cineantropométricas de las participantes en el grupo experimental y control se resumen en la Tabla 1. En la Tabla 2 se realiza un análisis comparativo de los niveles plasmáticos de defensas antioxidantes (TAS) atendiendo a si cumplían o no cada uno de los criterios diagnósticos de síndrome metabólico. El coeficiente de correlación de Spearman mostró una asociación débil y de naturaleza negativa, aunque estadísticamente significativa, entre los niveles de TAS y el número de criterios diagnósticos de síndrome metabólico que cumplían las pacientes ($r = 0.21$; $r = 0.011$).

Por su parte, los niveles plasmáticos del TAS de pacientes con síndrome metabólico participantes en el programa de entrenamiento, y del grupo control, se enumeran en la Tabla 3. Tras completar el programa de tipo aeróbico, el TAS se incrementó significativamente (0.79 ± 0.05 vs. 1.02 ± 0.03 mmol/l; $p = 0.027$).

Paralelamente, en el grupo experimental se observó una reducción significativa del porcentaje de masa grasa tras completar el programa de entrenamiento ($31.9 \pm 4.7\%$ vs. $30.2 \pm 3.6\%$; $p = 0.042$). De igual modo, encontramos una mejora significativa de su capacidad aeróbica máxima

TABLA 1.— Características epidemiológicas, bioquímicas y cineantropométricas basales de mujeres jóvenes adultas con síndrome metabólico incluidas en el grupo experimental (n= 60) y control (n = 40)

	Experimental	Control
Edad (años)	39.3 ± 3.6	38.8 ± 3.1
Caucásicas	100%	100%
HDL-C (mg/dl)	47.2 ± 6.0	46.8 ± 6.7
LDL-C (mg/dl)	163.1 ± 14.8	165.1 ± 15.4
Trigliceridemia (mg/dl)	154.5 ± 13.7	156.0 ± 14.9
Glucemia (mg/dl)	114.6 ± 11.2	116.2 ± 12.3
PAS (mm Hg)	136.2 ± 20.3	134.7 ± 19.6
PAD (mm Hg)	86.8 ± 9.5	85.6 ± 9.8
Masa grasa (%)	34.9 ± 4.7	34.1 ± 4.3
IMC (kg/m ²)	31.8 ± 3.9	31.3 ± 4.0
Perímetro cintura (cm)	86.8 ± 9.6	87.4 ± 9.9

HDL: lipoproteína de alta densidad. IMC: Índice de Masa Corporal. LDL: lipoproteína de baja densidad. PAD: presión arterial diastólica. PAS: presión arterial sistólica; Resultados expresados como media ± DE (desvío estándar).

TABLA 2.— Estudio comparativo de los niveles plasmáticos de estatus total antioxidante (TAS) de mujeres que cumplían y no cumplían cada uno de los criterios diagnósticos de síndrome metabólico de acuerdo con la clasificación NCEP-ATPIII

	Media	DE	Valor p
PC			
> 88 cm (n = 36)	0.72	0.05	0.029
< 88 cm (n = 64)	0.85	0.07	
HDL			
< 50 mg/dl (n = 31)	0.78	0.06	0.178
> 50 mg/dl (n = 69)	0.83	0.08	
TGL			
> 150 mg/dl (n = 40)	0.75	0.03	0.014
< 150 mg/dl (n = 60)	0.84	0.05	
PAS/PAD			
> 130/85 mmHg (n = 28)	0.80	0.08	0.356
< 130/85 mmHg (n = 72)	0.81	0.09	
Glucemia en ayunas			
> 110 mg/dl (n = 26)	0.79	0.06	0.207
< 110 mg/dl (n = 74)	0.82	0.08	

PC: Perímetro de la cintura. HDL: lipoproteína de alta densidad. LDL: lipoproteína de baja densidad. TGL: Triglicéridos. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. Nivel de significación para p < 0.05. DE: Desvío estándar.

que se tradujo en un mayor consumo de oxígeno máximo (28.3 ± 2.1 vs. 30.7 ± 1.6ml/kg/min; p < 0.039).

Por el contrario, en el grupo control no se observó modificación alguna de los parámetros ensayados (Tabla 3).

TABLA 3.— Valoración comparativa de los niveles plasmáticos de estatus total antioxidante (TAS) de mujeres jóvenes adultas con síndrome metabólico incluidas en el grupo experimental (n = 60) y control (n = 40) al inicio y al final de la experiencia

	Media	DE	IC 95%
Experimental (pre-test)	0.79	0.05	[0.71-0.85]
Experimental (post-test)	1.02	0.03	[0.94-1.09]
Control (pre-test)	0.81	0.08	[0.75-0.82]
Control (post-test)	0.82	0.06	[0.73-0.86]

Grupo experimental que desarrolló programa de entrenamiento (n = 45). Grupo control (n = 15). IC95%: Intervalo de confianza 95%. DE: Desviación estándar. Todos los resultados se expresan como mmol/l.

Discusión

El intenso debate existente sobre los criterios diagnósticos del síndrome metabólico, va a dificultar la comparabilidad y discusión de nuestros resultados. En este estudio se utilizó la clasificación NCEP-ATP-III por ser la más utilizada a nivel asistencial en nuestro entorno. Además, un reciente trabajo que comparó los criterios diagnósticos de la IDF y del NCEP-ATP-III en Alemania, Italia y España, encontró una mayor prevalencia en una misma población si aplicamos los criterios IDF¹⁵. Por consiguiente, estos autores recomiendan criterios diagnósticos NCEP-ATP-III para evitar un excesivo diagnóstico de casos que, entre otras consecuencias, generaría una gran presión a los ya debilitados presupuestos de los sistemas públicos de salud.

Existe un mayor acuerdo en la implicación del daño oxidativo en su fisiopatología y en la necesidad de considerarlo una diana terapéutica. Precisamente se ha publicado que la atorvastatina a dosis de 80 mg/día, además de mejorar el perfil lipídico, reduce significativamente marcadores de daño oxidativo, como es el caso de los niveles circulantes de LDL-oxidadas en pacientes con síndrome metabólico⁶. De manera similar se ha publicado que la rosuvastatina reduce el daño oxidativo en pacientes con dislipemia e hipertensión¹⁶.

Esta reducción del daño oxidativo como respuesta al tratamiento con estatinas podría explicarse, al menos en parte, por el aumento de las defensas antioxidantes, especialmente de la actividad óxido nítrico sintetasa (eNOS)¹⁷.

Sin embargo, no existe consenso sobre la utilización de altas dosis de estatinas para conseguir reducir ese daño oxidativo porque aparecen efectos secundarios. Entre éstos se destacan los de naturaleza músculoesquelética, que podrían ir desde elevación asintomática de creatinina sérica (CK) hasta la rabdomiolisis¹⁸.

Precisamente, el riesgo de exacerbar este tipo de manifestaciones justificaría que algunos autores no recomienden a pacientes en tratamiento con estatinas, la realización de ejercicio físico¹⁹. Sin llegar a ese extremo, otros trabajos refieren que la práctica de actividad física sería mal tolerada, ya que las estatinas reducen signi-

ficativamente la actividad de las enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial²⁰.

Por el contrario, otros autores han concluido que la ingesta de estatinas no se asocia a un empeoramiento de la capacidad aeróbica²¹. Por consiguiente, podrían llegar a ser compatibles en el manejo clínico de estos pacientes, lo que podría asociarse a una disminución de la dosis, reduciendo finalmente costes farmacéuticos y efectos secundarios⁷.

Para confirmar la utilidad del ejercicio como coadyuvante en el manejo de estos pacientes, sería necesaria una mayor atención en la literatura, que en el momento actual no existe.

Nuestros resultados sugieren que un programa de entrenamiento aeróbico de intensidad ligera/moderada de 12 semanas mejoró de manera significativa el estatus total antioxidante (TAS) de las participantes. En esta misma línea se ha publicado que un programa de ejercicio aeróbico de 6 meses, consiguió aumentar las defensas antioxidantes enzimáticas en pacientes obesos con diabetes tipo II⁸. Merece ser destacado que nuestro programa también consiguió aumentar las defensas antioxidantes en tan solo 12 semanas, lo que podría aumentar la motivación y adhesión de las participantes y evitar abandonos. Y aunque en nuestro estudio no se han evaluado biomarcadores de daño oxidativo, los resultados de estudios previos²² sugieren que existe una correlación negativa entre los niveles plasmáticos de TAS y los de lipoproteína de baja densidad oxidada (ox-LDL). Precisamente este marcador de lipoperoxidación se ha asociado a un mayor riesgo cardiovascular en mujeres con síndrome metabólico²³.

Durante nuestra experiencia no se registraron abandonos ni lesiones, por lo que este programa no solo fue eficaz sino también seguro y fácil de seguir por los participantes. Este hecho podría ser explicado, al menos en parte, por el carácter progresivo de las cargas de trabajo y la monitorización de la frecuencia cardiaca a tiempo real durante las sesiones¹⁰.

Podemos concluir que un programa de 12 semanas de ejercicio aeróbico de intensidad ligera/moderada aumenta las defensas antioxidantes en mujeres con síndrome metabólico. Aún son necesarios estudios longitudinales para conocer el posible impacto de esta mejora en la evolución clínica de estos pacientes.

Conflictos de interés: No existen conflictos de interés.

Bibliografía

- López Suárez A, Elvira González J, Beltrán Robles M, et al. Prevalence of obesity, diabetes, hypertension, hypercholesterolemia and metabolic syndrome in over 50-year-olds in Sanlúcar de Barrameda, Spain. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61: 1150-8.
- Vicario A. Syndrome X. A paradoxically anonymous identity. *Medicina (B Aires)* 2005; 65: 154-8.
- Daskalopoulou SS, Athyros VG, Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Mikhailidis DP. Definitions of metabolic syndrome: Where are we now? *Curr Vasc Pharmacol* 2006; 4: 185-97.
- Holvoet P. Relations between metabolic syndrome, oxidative stress and inflammation and cardiovascular disease. *Verh K Acad Geneesk Belg* 2008; 70: 193-219.
- Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome: prevalence, pathogenesis and management. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20: 140-6.
- Singh U, Devaraj S, Jialal I, Siegel D. Comparison effect of atorvastatin (10 versus 80 mg) on biomarkers of inflammation and oxidative stress in subjects with metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2008; 102: 321-5.
- Tota-Maharaj R, Defilippis AP, Blumenthal RS, Blaha MJ. A practical approach to the metabolic syndrome: review of current concepts and management. *Curr Opin Cardiol* 2010; 22: 502-12.
- Lazarevic G, Antic S, Cvetkovic T, Djordjevic V, Vlahovic P, Stefanovic V. Effects of regular exercise on cardiovascular risk factors profile and oxidative stress in obese type 2 diabetic patients in regard to SCORE risk. *Acta Cardiol* 2008; 63: 485-91.
- Ordóñez FJ, Rosety I, Rosety MA, et al. Aerobic training at moderate intensity reduced protein oxidation in adolescents with Down syndrome. *Scand J Med Sci Sports* 2010 Jul 29. [Epub ahead of print]
- Jonas S, Phillips EM. ACSM's Exercise is Medicine: A clinician's guide to exercise prescription. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
- Kar P, Laight D, Rooprai HK, Shaw KM, Cummings M. Effects of grape seed extract in Type 2 diabetic subjects at high cardiovascular risk: a double blind randomized placebo controlled trial examining metabolic markers, vascular tone, inflammation, oxidative stress and insulin sensitivity. *Diabet Med* 2009; 26: 526-31.
- Kwak HK, Yoon S. Relation of serum total antioxidant status with metabolic risk factors in Korean adults. *Nutr Res Pract* 2007; 1: 335-40.
- Prior SL, Tang TS, Gill GV, Bain SC, Stephens JW. Adiponectin, total antioxidant status, and urine albumin excretion in the low-risk "Golden Years" type 1 diabetes mellitus cohort. *Metabolism* 2011; 60: 173-9.
- Günendi Z, Sepici Dinçel A, Erdoğan Z, et al. Does exercise affect the antioxidant system in patients with ankylosing spondylitis? *Clin Rheumatol* 2010; 29: 1143-7.
- Scholze J, Alegria E, Ferri C, et al. Epidemiological and economic burden of metabolic syndrome and its consequences in patients with hypertension in Germany, Spain and Italy; a prevalence-based model. *BMC Public Health* 2010; 10: 529.
- Gómez-García A, Martínez Torres G, Ortega-Pierres LE, Rodríguez-Ayala E, Alvarez-Aguilar C. Rosuvastatin and metformin decrease inflammation and oxidative stress in patients with hypertension and dyslipidemia. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 1242-9.
- Cangemi R, Loffredo L, Carnevale R, Pignatelli P, Violi F. Statins enhance circulating vitamin E. *Int J Cardiol* 2008; 123: 172-4.
- Raal FJ. Pathogenesis and management of the dyslipidemia of the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2009; 7: 83-8.
- Meador BM, Huey KA. Statin-associated myopathy and its exacerbation with exercise. *Muscle Nerve* 2010; 42: 469-79.
- Päivä H, Thelen KM, Van Coster R, et al. High-dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: a randomized, controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 60-8.
- Traustadóttir T, Stock AA, Harman SM. High-dose statin use does not impair aerobic capacity or skeletal muscle function in older adults. *Age (Dordr)* 2008; 30: 283-91.
- Belo L, Caslake M, Santos-Silva A, et al. LDL size, total antioxidant status and oxidised LDL in normal human pregnancy: a longitudinal study. *Atherosclerosis* 2004; 177: 391-9.
- Park SH, Kim JY, Lee JH, Park HY. Elevated oxidized low-density lipoprotein concentrations in postmenopausal women with the metabolic syndrome. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 435-40.