

Resumen

La menopausia acelera el envejecimiento biológico

“Menopause accelerates biological aging”

Morgan E. Levine, Ake T. Lu, Brian H. Chen, Dena G. Hernandez, et al. PNAS August 16, 2016.

113 (33) 9327-9332; published ahead of print July 25, 2016.

<https://doi.org/10.1073/pnas.1604558113>

Aunque los procesos epigenéticos se han relacionado con el envejecimiento y la enfermedad en otros sistemas, aún no se sabe si se relacionan con el envejecimiento reproductivo. Recientemente el grupo de Levine y colaboradores del Departamento de Genética Humana de la Universidad de California, desarrollaron un biomarcador de edad epigenética de alta precisión (conocido como el "reloj epigenético"), que se basa en los niveles de metilación del ADN. Se llevó a cabo un análisis del “reloj epigenético” en sangre, saliva y epitelio bucal usando datos de 4 grandes estudios: the Women’s Health Initiative (n = 1.864); Invecchiare nel Chianti (n = 200); Parkinson’s disease, Environment, and Genes (n = 256); y United Kingdom Medical Research Council National Survey of Health and Development (n = 790). Se encontró que el aumento de la aceleración epigenética de la edad (AgeAccel) en la sangre se asocia significativamente con la menopausia temprana (p = 0,00091), la ooforectomía bilateral (p = 0,0018) y un tiempo más prolongado desde la menopausia (p = 0,017). Por el contrario, la AgeAccel en el epitelio bucal y la saliva no se relacionan con la edad en la menopausia. Sin embargo observaron una mayor edad epigenética en la saliva en mujeres que se sometieron a ooforectomía bilateral (p = 0.0079), y una menor edad epigenética en el epitelio bucal en mujeres que recibieron terapia hormonal de reemplazo (p = 0.00078). Encontraron que dos polimorfismos nucleotídicos únicos (SNP de su sigla en inglés *single nucleotide polymorphism*) que están altamente asociados con la edad en la menopausia exhiben una asociación significativa con la AgeAccel. En general, este estudio sugiere que la menopausia el acelera envejecimiento epigenético de la sangre, pero se necesitarán más estudios para entender mejor las relaciones de causa y efecto.

La aceleración epigenética de la edad (AgeAccel) se puede definir como la diferencia entre la edad de metilación del ADN y la edad cronológica.

Significado

Aún no se sabe si las diferencias en la edad de la menopausia se reflejan en biomarcadores del envejecimiento. En este estudio, usaron un biomarcador de envejecimiento

recientemente desarrollado, "reloj epigenético", y examinaron si la edad en la menopausia se asocia con la edad epigenética de la sangre, la saliva y el epitelio bucal. Este es un estudio que muestra una asociación entre la edad de la menopausia y el envejecimiento biológico (medido utilizando el reloj epigenético). Los resultados indican que la menopausia puede acelerar el proceso de envejecimiento epigenético en la sangre.

Introducción

La menopausia se ha relacionado con un aumento del riesgo de morbilidad y mortalidad y está relacionado con la edad. Los resultados basados en 12.134 mujeres holandesas mostraron que por cada año de aumento en la edad de inicio de la menopausia, la tasa de mortalidad ajustada por edad disminuyó en un 2%. Muchos estudios sugieren que podría haber una relación entre la edad de la menopausia y la tasa de envejecimiento biológico, sin embargo, ha sido difícil probar esta hipótesis debido a la falta de biomarcadores moleculares de envejecimiento. Varios artículos recientes describen biomarcadores epigenéticos del envejecimiento basados en los niveles de metilación del ADN (ADNm). Este método de "reloj epigenético" se aplica a la mayoría de los tejidos y tipo de células humanas que contienen ADN, exceptuando el esperma. Aunque se ha demostrado que el "reloj epigenético" se relaciona con una serie de resultados relacionados con el envejecimiento, aún no se sabe si se relaciona con el envejecimiento reproductivo.

RESULTADOS

AgeAccel de sangre versus edad en la menopausia

En este metaanálisis, consideraron solo a mujeres cuya menopausia ocurrió después de los 30 años, demostrando que la edad de la menopausia se asoció significativamente con la AgeAccel ($p = 0,00091$). Valores similares de P se obtuvieron en el análisis secundario donde excluyeron a mujeres con menopausia quirúrgica ($P = 0.0083$).

Se analizaron datos sobre metilación del ADN en sangre de mujeres con menopausia después de los 30 años, de los estudios: Women's Health Initiative (WHI) con $n=1864$, Invecchiare nel Chianti (InCHIANTI) con $n=200$, Parkinson's disease, Environment, and Genes (PEG) con $n=256$, y the United Kingdom Medical Research Council National Survey of Health and Development (NSHD) con $n=790$, para determinar la asociación entre la AgeAccel epigenética y la edad en la menopausia. Se ajustaron posibles factores de confusión y se encontró que la AgeAccel más alta se asocia con una edad más joven en la menopausia.

Los resultados mostraron que el aumento de la AgeAccel en sangre se asocia significativamente con la menopausia temprana ($p = 0,00091$), así como con la ooforectomía bilateral ($p = 0,0018$) y un tiempo más prolongado desde el inicio de la menopausia ($p = 0,017$).

Correlación genética y aleatorización entre la edad epigenética y la edad en la menopausia

Utilizando los datos de WHI se encontró que la correlación genética entre la AgeAccel en sangre y la edad de la menopausia fue significativa. Se probó la hipótesis de que la menopausia conduce a una aceleración en el envejecimiento epigenético. Con el análisis de los dos SNP más significativos de un estudio de asociación de genoma para la edad en la menopausia (rs 11668344 y rs16991615), se encontró que el rs 11668344 se asocia con una edad más temprana en la menopausia y una edad mayor en la epigenética. El rs 16991615 no se asoció con AgeAccel epigenético ($P = 0,763$).

Análisis del epitelio bucal y la saliva

Varios conjuntos de datos demuestran que el método del reloj epigenético también se aplica al epitelio bucal. A diferencia de los resultados en sangre, la terapia de reemplazo hormonal se asoció con una edad epigenética significativamente menor en el epitelio bucal ($p = 0,00078$), mientras que la edad en la menopausia natural o quirúrgica no se correlacionó con la edad epigenética en las muestras bucales postmenopáusicas ($n = 419$), y no se encontró asociación significativa entre AgeAccel y el estado menopáusico a la edad de 53 años ($n = 469$ muestras posmenopáusicas y 321 muestras premenopáusicas).

Al igual que en el epitelio bucal, la edad de la menopausia y el tiempo desde la menopausia no se asociaron con la edad epigenética en la saliva. Sin embargo, la menopausia quirúrgica se asoció con un aumento de AgeAccel de saliva ($P = 0.0079$).

DISCUSION

Este es el primer estudio que demuestra una relación entre la edad de la menopausia y el envejecimiento biológico. Además que la menopausia quirúrgica se asocia con una mayor edad epigenética de sangre y saliva y la terapia de reemplazo hormonal está inversamente relacionada con la edad epigenética medida en epitelio bucal.

En primer lugar, se encontró que un tiempo más prolongado desde la menopausia se asocia con una mayor AgeAccel. En segundo lugar, la ooforectomía bilateral se asocia con una

mayor aceleración epigenética de la edad tanto en la sangre como en la saliva, lo que sugiere que la pérdida prematura de la función ovárica causada por ooforectomía bilateral realizada antes de la menopausia natural contribuye a una mayor susceptibilidad a muerte prematura, enfermedad cardiovascular, demencia, parkinsonismo, osteoporosis y fracturas óseas.

Aunque en este estudio se detectó una asociación entre la edad epigenética en la sangre y la edad en la menopausia, no se encontraron asociaciones similares para las estimaciones de la edad epigenética del epitelio bucal . El reloj epigenético es un fuerte predictor de la edad en múltiples tejidos en las comparaciones entre individuos, pero no necesariamente todos los tejidos de un individuo envejecieran a la misma velocidad.

Debido a que la edad epigenética capta aspectos de la edad biológica, aquí se sugiere que los cambios hormonales que acompañan a la menopausia aceleran el envejecimiento biológico en las mujeres.

RESUMEN REALIZADO POR:

Aura María González Yamil

Becaria de Perfeccionamiento de Sección de Endocrinología Ginecológica
Hospital Italiano de Buenos Aires

María Alejandra Belardo

Jefa de Sección de Endocrinología Ginecológica
Hospital Italiano de Buenos Aires