

bios significativos en el perfil lipídico, si bien es cierto que el número de pacientes incluidos era únicamente de 51. En el presente estudio se incluyen 192 sujetos. Con la aleatorización el número de pacientes en cada rama fue de alrededor de 40, probablemente insuficientes como para garantizar que el azar haya distribuido por igual el consumo concomitante de otros alimentos que hayan podido interferir en el perfil lipídico. Por otro lado, una limitación importante es que el análisis de la dieta se basaba en registros de alimentación durante tres días, que rellenaban los propios pacientes. El ensayo no detecta diferencias significativas en cuanto a perfil lipídico, pero no sabemos qué hubiera pasado si se hubieran incluido muchos más pacientes y se hubieran monitorizado, mediante encuestas dietéticas validadas, el consumo de otros alimentos a lo largo del estudio.

Aparte del ajo, otros alimentos han sido evaluados en relación a la modificación del perfil lipídico. Por ejemplo, en el 2006 se publicaron los datos iniciales del ensayo clínico PREDIMED, en el que se evidencia que tanto el aceite de oliva virgen extra como los suplementos de frutos secos son capaces de mejorar el perfil lipídico. En concreto, el aceite de oliva disminuía el colesterol LDL en  $-5,8$  mg/dl (intervalo de confianza [IC] 95%:  $-9,8$  a  $-1,8$  mg/dl) y los frutos secos en  $-3,80$  mg/dl (IC 95%:  $-7,30$  a  $-0,39$  mg/dl). Pero, además, aumentaban los niveles de colesterol HDL y disminuían el colesterol total y los triglicéridos. Ambos productos, aceite de oliva virgen y frutos secos, son componentes básicos de la cardiosaludable dieta mediterránea que debemos promover entre nuestros pacientes. El ajo deberá esperar mejores evidencias.

*E. Vinyoles*

## La elevación matutina de la presión arterial como factor desestabilizador de la placa de ateroma: papel de la actividad proteasoma-ubiquitina

Hace más de 50 años que se sabe que la degradación de las proteínas celulares no es un simple *turnover* metabólico de estos compuestos, sino que, por el contrario, se trata de un proceso altamente selectivo íntimamente ligado a la actividad del complejo ubiquitina-proteasoma celular. La importancia de este sistema queda patente por el hecho de haber sido el tema por el que se concedió el premio Nobel de Medicina del año 2004. La conjugación de la ubiquitina a las proteínas ce-

lulares del proteasoma es una de las modificaciones postransaccionales mejor conocida de las células eucariotas, y está implicada, además de en la degradación proteica, en otros procesos celulares como son la transcripción genética, la endocitosis y la reparación del ADN dañado<sup>1</sup>.

Alteraciones del sistema ubiquitina-proteasoma se han relacionado con diversas enfermedades neurológicas, renales o con trastornos multisistémicos como la fibrosis quística, y tratamientos dirigidos contra el mismo pueden ser útiles en el manejo del cáncer y de algunos procesos hematológicos malignos<sup>2</sup>.

En los últimos años varios trabajos han relacionado también la actividad del sistema ubiquitina-proteasoma con la estabilidad de la placa de ateroma<sup>3</sup>, y muy recientemente se ha podido establecer una interesante relación entre la actividad del sistema ubiquitina-proteasoma y el comportamiento matutino de la presión arterial (PA). Estudios clínicos clásicos y algunos más recientemente publicados<sup>4</sup> han demostrado que un aumento exagerado de los valores de presión matutina puede ser considerado un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares, especialmente de accidentes vasculares cerebrales. De forma simultánea se ha podido demostrar que el aumento de PA en estas horas se acompaña también de un aumento de los factores de riesgo cardiovascular. Como por otro lado tanto la actividad nerviosa simpática como la actividad del sistema renina-angiotensina también parecen estar aumentados en la mañana, resulta que la importancia de la exagerada variabilidad de la PA unida al daño celular endotelial y al riesgo de arteriosclerosis puede ser mayor que en otros períodos del día. Se supone que es la relación entre estos procesos lo que explica el incremento de las complicaciones cardiovasculares.

En pacientes hipertensos, la elevación matutina de la PA y su variabilidad se correlaciona de forma significativa con el grosor de la capa media-intima de la arteria carótida.

*Marfella R, Siniscalchi M, Portoghese M, Di Filippo C, Ferraraccio F, Schiattarella C, et al. Morning blood pressure surge as a destabilizing factor of atherosclerotic plaque: role of ubiquitin-proteasome activity. Hypertension. 2007; 49:784-91.*

### Comentario

En este trabajo, Marfella et al valoran los niveles de diversos indicadores de inflamación, así como el grado de actividad del sistema ubiquitina-proteasoma en las placas de ateroma extraídas de pacientes hipertensos con diferentes patrones de comportamiento circadiano de la PA, y demuestran que el exagerado aumento matutino de presión se asocia significativamente con la existencia de placas ateromatosas más vulnerables, desta-

cando además la importancia que puede tener un aumento del grado de estrés oxidativo y la activación del sistema ubiquitina-proteasoma como mecanismo para explicar la inestabilidad de la placa.

En las placas se ha analizado la cantidad de macrófagos, linfocitos T, leucocitos humanos DR+ (HLA-DR+), el contenido de factor nuclear NF-kappa, del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), de nitrotirosina y de metaloproteínasa 9 (MMP-9). También se ha medido la actividad del sistema ubiquitina-proteasoma y el contenido de colágeno en la placa.

Las placas de ateroma procedían de 32 pacientes hipertensos que no presentaban aumento matutino (media de PA entre las 6:00 y las 10:00 horas de la mañana  $146 \pm 14$  y  $93 \pm 7$  mmHg de PA sistólica [PAS] y diastólica [PAD], respectivamente) y de 28 pacientes en los que sí se podía apreciar una clara oleada de presión en los registros durante dichas horas ( $173 \pm 17$  de PAS y  $112 \pm 10$  mmHg de PAD).

Comparando ambos grupos se comprobó que existía un aumento significativo del número de macrófagos, linfocitos T y HLA-DR ( $p < 0,001$ ) en las placas de los individuos con aumento matutino de PA, así como del contenido de los indica-

dores de actividad inflamatoria: factor nuclear NF-kappaB, TNF- $\alpha$ , nitrotirosina, MMP-9 ( $p < 0,001$ ) y de una mayor actividad ubiquitina-proteasoma y un menor contenido en colágeno. Todo ello en su conjunto parece indicar la existencia, en las placas de ateroma de los sujetos con mayor elevación matutina de los valores de PA, de un fenotipo que representa la existencia de placas más inestables e inflamadas en comparación con los individuos sin exagerada elevación matutina de la PA.

### Bibliografía

1. Ciechanover A. The ubiquitin proteolytic system: from a vague idea, through basic mechanisms, and onto human diseases and drug targeting. *Neurology*. 2006;66:S7-S19.
2. Reinstein E. Narrative Review: Protein degradation and human diseases: The ubiquitin Connection. *Ann Intern Med*. 2006;145:676-84.
3. Versari D, Herrmann J, Gossel M, Mannheim D, Sattler K, Meyer FB, et al. Dysregulation of the ubiquitin-proteasome system in human carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:2132-9.
4. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension*. 2006;47:149-54.

*J. L. Tovar*