

Valores elevados de lipoproteína de baja densidad oxidada y alteración en la síntesis nocturna de melatonina en pacientes con infarto de miocardio

Elevated levels of oxidized low-density lipoprotein and impaired nocturnal synthesis of melatonin in patients with myocardial infarction

A. Domínguez, P. Abreu, M. García, J. Ferrer, M. Vargas y R.J. Reiter

Atherosclerosis. 2005;180:101-5.

Este estudio se diseñó para investigar la relación entre el ritmo nocturno en los valores de melatonina (MEL) sérica y la lipoproteína de baja densidad oxidada (LDLox) en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA). La LDLox desempeña un papel capital en el desarrollo de la aterosclerosis. Los pacientes con enfermedad cardíaca coronaria tienen una alteración en la secreción nocturna de MEL. Hasta el momento, no existen estudios clínicos en humanos que investiguen la relación de la MEL con la oxidación de la LDL en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM). La población del estudio estaba constituida por 60 pacientes con IAM y 60 sujetos control. Los valores circulantes de LDLox se midieron por ELISA de competición con un anticuerpo monoclonal 4E6. Los valores circulantes de MEL se midieron con un kit de enzima-inmunoensayo después de la extracción clorofórmica. La comparación de los valores obtenidos de los sujetos con IAM y los controles, ajustados por edad, reveló mayores valores nocturnos de LDLox sérica ($95,47 \pm 6,81$ frente a $68,35 \pm 4,07$ U/l; $p = 0,004$) en los sujetos con IAM. Los valores séricos nocturnos de MEL fueron inferiores en el grupo con IAM con respecto al grupo control ($20,97 \pm 3,90$ frente a $53,19 \pm 7,80$ pg/ml; $p = 0,009$). Los valores séricos de colesterol total, lipoproteína de alta densidad (HDL) y LDL no difirieron entre los grupos. Se realizó un análisis de regresión múltiple de casos para estudiar la asociación entre el IAM y los valores séricos de LDLox y MEL (odds ratio [OR] = 2,93; intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,89-2,98; $p = 0,01$, y OR = 0,94; IC del 95%, 0,89-0,97, $p = 0,02$, respectivamente). Este estudio demuestra por primera vez una asociación independiente entre los valores nocturnos de LDLox y MEL en pacientes con IAM. Serán necesarios estudios de población adicionales para confirmar esta asociación.

COMENTARIO

Los autores de este trabajo han analizado las concentraciones plasmáticas de LDL oxidada (LDLox) y MEL durante el período nocturno en 60 pacientes con infarto de miocardio y 60 individuos control. Los resultados obtenidos demuestran que durante la noche los individuos con IAM tienen valores más elevados de LDLox y más bajos de MEL que los individuos controles.

Muchos estudios *in vitro* demuestran que la peroxidación lipídica, y en particular la LDLox, tiene un importante papel tanto en el inicio como en la progresión de la arteriosclerosis. La LDLox y los productos derivados de su oxidación (hidroperóxidos, aldehídos, oxisteroles, etc.) promueven la formación de células espumosas y modulan la expresión de diferentes genes implicados en el desarrollo de la lesión ateromatosa. Las LDLox son moléculas inmunogénicas de modo que valores circulantes de autoanticuerpos contra LDLox se detectan en pacientes con lesiones ateroscleróticas avanzadas. Diferentes estudios clínicos en humanos han encontrado concentraciones elevadas de LDLox en pacientes con IAM. De todo ello se deduce que la valoración de la LDLox representa un buen marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular. Dada la importancia de la peroxidación lipídica en la arteriosclerosis, merece especial atención el papel de los antioxidantes. Los estudios clínicos realizados con suplementos de antioxidantes (vitamina E, A, etc.) tienen resultados controvertidos y en varios trabajos desaconsejables. La MEL es una molécula que se sintetiza en la glándula pineal a partir de la serotonina de manera circadiana y representa un nuevo antioxidante con una fuerte capacidad quelante de radicales del oxígeno. Recientemente se ha atribuido a la MEL un efecto antioxidante con acción protectora contra el daño cardíaco inducido por radicales libres. Los valores séricos de MEL en individuos sanos son bajos durante el día y altos por la noche. En un estudio previo, los autores encontraron una disminución en la secreción de MEL nocturna en el infarto agudo. Hasta el momento no había ningún estudio que relacionase los bajos valores nocturnos de MEL en pacientes con IAM con la oxidación lipídica. En este trabajo, los autores demuestran por primera vez una asociación entre valores nocturnos de LDLox y MEL con el IAM. Para ello, analizaron las concentraciones de MEL y LDLox durante el período nocturno (3 h de la noche) en 60 individuos con IAM y las compararon con las concentraciones nocturnas de 60 individuos controles. Los resultados obtenidos demuestran una clara asociación inversa entre la concentración de LDLox, que

resultó ser más alta, y las concentraciones de MEL que fueron más bajas en el grupo de pacientes. Basándose en estos resultados, los autores sugieren que durante el período nocturno se requieren concentraciones fisiológicas de MEL junto con otros antioxidantes para poder mantener un balance oxidativo negativo. Concretamente, la MEL, debido a su acción antioxidante, contribuiría a disminuir las concentraciones circulantes de LDLox.

Este trabajo es de gran importancia ya que abre posibles implicaciones clínicas no conocidas hasta el momento del papel de la MEL como molécula antioxidante en la patogenia de la arteriosclerosis. Nuevos estudios destinados a aumentar las concentraciones de MEL nocturnas mediante recomendaciones dietéticas o farmacológicas en individuos predispuestos a enfermedad cardiovascular pueden ser de gran interés.

J. Girona

Bibliografía general

Brugger P, Marktl W, Herold M. Impaired nocturnal secretion of melatonin in coronary artery disease. *Lancet*. 1995;345:1408.

Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Garcia MJ, et al. Decreased nocturnal melatonin levels during acute myocardial infarction. *J Pineal Res*. 2002;33:248.

La importancia del criterio diagnóstico en la asociación entre el síndrome metabólico y la enfermedad cardiovascular en sujetos obesos

The importance of diagnostic criteria in the association between the metabolic syndrome and cardiovascular disease in obese subjects

J. Vidal, R. Morínigo, V.H. Codoceo, R. Casamitjana, S. Pellitero y R. Gomis

Int J Obes (Lond). 2005;29:668-74.

Objetivo. Investigar si la relación entre el síndrome metabólico (SM) y la enfermedad cardiovascular (ECV) en adultos obesos está influida por el criterio diagnóstico de SM. **Diseño y sujetos.** Estudio transversal con 389 obesos adultos (varones/mujeres, 26/74%; índice de masa corporal [IMC]: 30,1-63,2; edad, 18-79 años).

Determinaciones. Para diagnosticar el SM según el criterio de la OMS o el criterio del ATPIII, se determinaron el IMC, la circunferencia de la cintura, la glucosa plasmática en ayunas y en el test de tolerancia a la glucosa a las 2 h, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y triglicéridos en ayunas, presión sanguínea sistólica y diastólica,

excreción de albúmina en 24 h e insulina en ayunas. Se investigó la relación entre el SM diagnosticado con cada una de las definiciones y la ECV declarada por el paciente. **Resultados.** La prevalencia del SM según la OMS fue superior a la obtenida según el criterio ATPIII (OMS, 69,1%; ATPIII, 49,4%; $p < 0,001$). El SM diagnosticado según el criterio OMS se relacionó de forma significativa con la ECV declarada por el paciente (*odds ratio* [OR] = 5,80; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,35-24,95; $p < 0,05$), mientras que no lo fue según el criterio ATPIII (OR = 1,34; IC del 95%, 0,59-3,03). La presión sanguínea elevada (OR = 5,04; IC del 95%, 1,41-18,01; $p < 0,05$) y la microalbuminuria (OR = 2,61; IC del 95%, 1,06-6,40; $p < 0,05$) tuvieron relación independiente con la ECV. La consideración de los datos correspondientes al test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) como parte de la definición de SM de la ATPIII mejoró su relación con la ECV (OR = 4,39; IC del 95%, 1,29-14,94; $p < 0,05$). **Conclusiones.** El criterio de la OMS parece identificar un mayor número de adultos obesos con riesgo de ECV. No obstante, la adición del TTOG, al menos en pacientes no diabéticos con 2 factores de riesgo metabólico definidos por la ATPIII, puede ayudar a mejorar la relación entre SM y ECV en adultos obesos.

COMENTARIO

La relación entre síndrome metabólico (SM) y enfermedad cardiovascular (ECV) es un hecho ya constatado¹⁻³. Este estudio va más allá y pretende analizar si los criterios utilizados para la definición de SM (OMS y ATPIII) en una población de obesos pueden influir en la prevalencia de SM y en la relación entre este síndrome y la presencia de ECV referida por anamnesis.

El estudio es transversal y se incluyó a 389 obesos adultos, el 26% mujeres y el 74% varones, de edades entre 18 y 79 años y con IMC > 30, que acudieron a una unidad hospitalaria especializada de obesidad.

El resultado principal del estudio es que los criterios de la OMS detectan más sujetos con SM que los criterios del ATPIII (el 69,1 y el 49,4%, respectivamente; $p < 0,001$). Otro resultado importante es que, utilizando los criterios de la OMS, observaron asociación entre SM y ECV, mientras que utilizando los criterios ATPIII, no. Por otra parte, si añadían el TTOG a los criterios ATPIII, mejoraban la detección de SM y además la asociación entre SM y ECV. Este hallazgo demuestra la importancia de la inclusión del estado de la glucosa posprandial a las 2 h en la definición de SM, tal y como indican los criterios de la OMS.

Este estudio es similar a otro previamente realizado en cuanto a la comparación de la prevalencia de SM utilizando 2 definiciones distintas⁴ pero, a diferencia de éste, intenta relacionar la presencia de SM y de ECV. El estudio presenta algunas posibles limitaciones. La primera es el grupo específico estudiado, que podría llevar a sobrestimar la presencia de SM en comparación con una población de obesos en general. La segunda podría ser la definición de la presencia de ECV por la declaración del propio paciente en la anamnesis y no por la objetivación mediante pruebas específicas.

En conclusión, se trata de un estudio útil en la práctica clínica, ya que nos puede ayudar a definir mejor el SM, pero serían necesarios estudios adicionales para corroborar y estimar de manera más objetiva la asociación entre SM y la presencia de ECV.

A. Caixàs

Bibliografía

1. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA. 2002;288:2709-16.
2. Ford ES. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. Atherosclerosis. 2004;173:309-14.
3. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K, DECODE Study group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in non-diabetic European men and women. Arch Intern Med. 2004;164:1066-76.
4. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. Diabetes Care. 2003;26:575-81.