



## CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



### COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

#### Los niveles incrementados de la actividad de la xantín oxidasa están relacionados con la activación del factor nuclear kappa beta y con los marcadores inflamatorios en la hiperlipidemia familiar combinada

Martínez-Hervas S, Real JT, Ivorra C, Priego A, Chaves FJ, Pallardo FV, et al. Increased plasma xanthine oxidase activity is related to nuclear factor kappa beta activation and inflammatory markers in familial combined hyperlipidemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;XX:1–6.

**Introducción y objetivos:** La xantín oxidasa (XO) ha sido descrita como una de las principales enzimas productoras de radicales libres en la sangre. El estrés oxidativo y los procesos inflamatorios están implicados en la patogénesis de la disfunción endotelial y en la progresión de la aterosclerosis, pero poco se sabe hasta ahora sobre la influencia de los sistemas prooxidantes vasculares y de la inflamación en la hiperlipidemia familiar combinada (HLFC). Nuestro objetivo fue evaluar si la XO estaba alterada en la HLFC y si estaba relacionada con los procesos inflamatorios representados por el factor nuclear kappa beta (NFκB), la interleuquina 6 (IL-6) y la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP), y valorar la correlación entre la actividad de la XO y la resistencia a la insulina (RI).

**Métodos y resultados:** El estudio constó de 40 pacientes no relacionados entre sí con HLFC y de 30 sujetos control, todos ellos no diabéticos, normotensos y no fumadores. Medimos el perfil lipídico, la glucosa, la insulina, el ácido úrico (AU), la actividad de la XO, el malondialdehído (MDA), la IL-6, la hsCRP en plasma y la actividad del NFκB en las células mononucleares circulantes. Los pacientes con HLFC presentaron unos niveles significativamente altos de AU, actividad de la XO, el MDA, actividad del NFκB, la IL-6 y la hsCRP en comparación a los controles. La actividad de la XO estaba relacionada de manera independiente con la actividad del NFκB (con un ratio de 4,082), con la IL-6 (con un ratio de 4,191) y con la RI (con un ratio de 3,830). Además, la media de la actividad del NFκB, los niveles de la IL-6 y la RI fueron más elevados en el percentil más alto de la actividad de la XO.

**Conclusiones:** Los sujetos con HLFC presentaron un incremento en las actividades de la XO y el NFκB, y en

menor grado, de marcadores inflamatorios relacionados con aterosclerosis. La actividad de la XO estaba correlacionada con una actividad inflamatoria alta y con RI. Estos datos podrían explicar, en parte, el gran riesgo cardiovascular que existe en estos pacientes.

#### Comentario

La HLFC es uno de los desórdenes hereditarios más comunes del metabolismo lipídico y está asociada con un incremento del riesgo de padecer aterosclerosis. Previamente, los autores demostraron un incremento de marcadores oxidativos en pacientes con HLFC no fumadores, no diabéticos y sin tratamiento, correlacionados positivamente con la RI. En los últimos años se ha demostrado que el estrés oxidativo y los procesos inflamatorios están implicados en la patogénesis de la disfunción endotelial y en la progresión de la aterosclerosis. Como ya observaron Martinet et al, los procesos de daño en el ADN producido por la oxidación y su posterior reparación están incrementados significativamente en la placa aterosclerótica, lo que se traduce en una pérdida de información fundamental además de inducción de la carcinogénesis y muerte celular. El incremento en la producción de las especies reactivas de oxígeno disminuye la capacidad de las enzimas antioxidantes, lo que contribuye al desarrollo de la disfunción endotelial. Por otra parte, el estrés oxidativo promueve los procesos inflamatorios, como se observó en pacientes con HPFC en los que estaban incrementados los leucocitos polimorfonucleares, efectores celulares en diferentes patologías inflamatorias, y que se encontraban correlacionados positivamente con parámetros de estrés oxidativo y de inflamación. Por otra parte, las especies reactivas de oxígeno estimulan la activación de la transcripción del NFκB, que afecta a varios pasos en el desarrollo temprano de la aterosclerosis, como son la modificación lipídica, la quimioatracción y la adhesión celular. Uno de los sistemas oxidativos más importantes es la XO localizada en la pared vascular, que cataliza la conversión de la xantina al AU y está implicada en la aterosclerosis y en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Los resultados de este estudio mostraron un incremento de la actividad de la XO y del AU en pacientes con HLFC no diabéticos, no fumadores, normotensos y sin estar bajo tratamiento. Previamente se había demostrado que los niveles elevados de la actividad de la XO y del AU en la placa aterosclerótica se reflejan en una regulación a la alta de la XO. La hiperuricemia se ha propuesto como uno de los mecanismos que participan en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, y se considera un indicativo

del incremento de la expresión de la XO. La gran importancia de estos dos marcadores en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular se ha demostrado con la administración de inhibidores de la XO, como son el alopurinol y el oxipurinol, los cuales atenúan la disfunción causada por la XO en estados patológicos. Otro hallazgo importante de este estudio es que la actividad del NFκB es significativamente mayor en los pacientes con HLFC y está correlacionada de manera independiente con la XO. Está demostrado que el estrés oxidativo induce la activación del NFκB y que esta activación se inhibe con el pretratamiento con alopurinol de manera dosis dependiente. Los autores también encontraron los niveles de MDA, IL-6 y hsCRP incrementados en los pacientes con HLFC. A partir del plasma de pacientes con enfermedad coronaria estable pertenecientes al estudio «Evaluación prospectiva y aleatorizada de los efectos vasculares del Norvasc» (PREVENT®) se demostró que el incremento de los niveles de MDA aumentaba el riesgo cardiovascular. Por otra parte, otro marcador importante de riesgo cardiovascular, la RI, se encontró correlacionada independientemente con la XO. De acuerdo con resultados previos de este mismo grupo en el que observaron niveles incrementados de marcadores oxidativos en pacientes con HLFC y RI, se podría asumir que la RI y el estrés oxidativo están estrechamente relacionados, aunque se necesitarían estudios adicionales para aclarar si la RI es la causa o la consecuencia del estrés oxidativo en la HLFC. En resumen, los autores demostraron que la actividad de la XO está correlacionada con un proceso inflamatorio importante y con la RI. Por tanto, el incremento de la oxidación, la inflamación o la RI podrían ser factores

importantes en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular en pacientes con dislipidemia primaria. Es importante destacar que la presencia de todos estos factores implicados en la aterosclerosis y en la enfermedad cardiovascular se observó en pacientes no diabéticos, normotensos, no fumadores, sin enfermedades inflamatorias y sin enfermedades coronarias crónicas.

## Bibliografía general

- Martínez-Hervas S, Fandos M, Real JT, Espinosa O, Chaves FJ, Sáez GT, et al. Insulin resistance and oxidative stress in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis*. 2008 Aug;199:384-9. Epub 2007 Dec 31.
- Martinet W, Knaapen MW, De Meyer GR, Herman AG, Kockx MM. Elevated levels of oxidative DNA damage and DNA repair enzymes in human atherosclerotic plaques. *Circulation*. 2002;106:927-32.
- Mazor R, Shurtz-Swirski R, Farah R, Kristal B, Shapiro G, Dorlehter F, et al. Primed polymorphonuclear leukocytes constitute a possible link between inflammation and oxidative stress in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis*. 2008;197:937-43.
- De Winter MPJ, Kanter E, Kraal G, Hofker MH. Nuclear factor κB signaling in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:904-14.

Beatriz Martín

*Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina,  
Universidad Complutense, Madrid, España*  
Correo electrónico: bmartinfernandez@med.ucm.es

doi:10.1016/j.arteri.2010.03.001

## Efecto de la dieta mediterránea sobre la expresión de genes proaterogénicos en una población con alto riesgo cardiovascular

Llorente-Cortes V, Estruch R, Mena MP, Ros E, González MA, Fito M, et al. Effects of Mediterranean diet on the expression of pro-atherogenic genes in a population at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2010;208:442-50.

**Introducción:** Estudios epidemiológicos y experimentales han demostrado los efectos beneficiosos de la dieta tradicional mediterránea (DTM) sobre la incidencia y la progresión de la aterosclerosis. Existen varios genes que juegan un papel importante en la susceptibilidad a padecer aterosclerosis.

**Materiales y métodos:** Comparamos los efectos a corto plazo de dos tipos de DTM frente a una dieta control sobre la expresión de genes proaterogénicos. Una de las DTM estaba suplementada con aceite de oliva virgen (AOV) (DTM+AOV) y

la otra con frutos secos (FS) (DTM+FS). La expresión génica se llevó a cabo en monocitos de 49 participantes asintomáticos con riesgo cardiovascular alto (23 hombres y 26 mujeres), con edades comprendidas entre 55-80 años. Los monocitos fueron aislados a partir de la sangre recogida antes y 3 meses después de que comenzaran con la dieta. Analizamos la expresión de genes implicados en la inflamación (ciclooxigenasa-1 [COX-1] y ciclooxigenasa-2 [COX-2]) y la proteína quimotáctica de monocitos 1 (MCP-1), de genes implicados en la formación de las células espumosas (LDL relacionados con la proteína 1 [LRP1], el receptor de LDL y el CD36) y de genes implicados en la trombosis (el factor tisular [FT] y el inhibidor de la vía del factor tisular [TFPI]).

**Resultados:** Encontramos que la DTM+AOV previno un incremento de la COX-2 y el LRP1 y redujo la expresión de MCP-1 comparada con la DTM+FS o con la dieta control. La DTM+FS incrementó específicamente la expresión de CD36 y TFPI comparada con la DTM+AOV y con la dieta control.

**Conclusiones:** Nuestros resultados demostraron que la DTM influye en la expresión de genes clave implicados en inflamación vascular, la formación de células espumosas y la trombosis. La administración de la dieta puede modular activamente la expresión de genes proaterotrombóticos, incluso en poblaciones de alto riesgo.