

LOS NIVELES SÉRICOS DE 3-NITROTIROSINA, UN MARCADOR DE LA PRODUCCIÓN DE PEROXINITRITO, SE RELACIONAN CON LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD Y EL PERFIL LIPÍDICO EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Marta Hernández-Díaz¹, María García-González¹, Candelaria Martín-González ², Pedro Abreu-González ³, Iván Ferraz-Amaro ¹⁻⁴.

1 Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. 2 Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. 3 Servicio de Fisiología, Departamento de ciencias médicas básicas, Universidad de La Laguna, Tenerife, España. 4 Departamento de Medicina Interna, Universidad de La Laguna (ULL), Tenerife, España.

Introducción. 3-Nitrotirosina (3-NT) es un producto de la nitración de la tirosina mediado por las especies de nitrógeno reactivo como anion peroxinitrito y dióxido de nitrógeno. Se forma cuando los residuos de tiroisina se modifican por estas especies reactivas. Funciona como indicador de daño celular, inflamación y producción de óxido nítrico. El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune compleja caracterizada por afectación multisistémica y aumento del estrés oxidative. En particular, la enfermedad cardiovascular se ha descrito como la principal causa de mortalidad en los pacientes con LES.

Tabla 1. Análisis multivariable de los factores relacionados con la enfermedad asociados con 3-NT				
	1/3-Nitrotirosina x 1000, ng/ml			
	Beta coef. (95% CI), p			
	Univariable	Multivariable		
Duración de la enfermedad, años	1.04 (0.21-1.87)	0.015	0.93 (0.09-1.77)	0.030
PCR, mg/dl	-0.059 (-0.19-0.08)	0.40		
SLICC-DI	11 (4-18)	0.002	10 (3-17)	0.006
SLICC-DI >=1	20 (11-48)	0.002	27 (9-45)	0.004
SLEDAI-2K	6 (2-10)	0.001	6. (3-10)	0.001
Categorías SLEDAI				
Sin actividad	ref.		Ref.	
Leve	28 (8-47)	0.006	27 (8-47)	0.006
Moderada a muy alta	46 (14-78)	0.005	46 (15-78)	0.004
DORIS	-30 (-50-(-11))	0.002	-28 (-47-(-9))	0.004
LLDAS	-30 (-49-(-9))	0.004	-27 (-47-(-7))	0.008
Perfil de auto-anticuerpos				
Positividad anti-DNA	20 (-0.75-42)	0.059	18 (-3-40)	0.089
Positividad anti-ENA	26 (5-47)	0.013	27 (6-47)	0.011
Anti-SSA	7 (-12-27)	0.73		
Anti-SSB	18 (-8-45)	0.17	21 (-5-47)	0.12
Anti-RNP	26 (6-46)	0.011	25 (5-46)	0.013
Anti-Sm	17 (-7-41)	0.16	14 (-10-38)	0.26
Anti-ribosoma	36 (7-64)	0.014	36 (8-64)	0.012
Anti-nucleosoma	31 (8-54)	0.008	31 (8-53)	0.008
Anti-histona	13 (-10-36)	0.28		
Síndrome antifosfolipídico	-8 (-33-16)	0.50		
Autoanticuerpos antifosfolipídicos	-12 (-34-10)	0.29		
Anticoagulante lúpico	-29 (-51-(-7))	0.010	-34 (-56-(-13))	0.002
ACA IgM	-12 (-39-14)	0.36		
ACA IgG	4 (-23-31)	0.79		
Anti beta2 glicoproteína IgM	-13 (-44-19)	0.43		
Anti beta2 glicoproteína IgG	2 (-29-33)	0.91		

En este análisis, los niveles séricos de 3-NT son la variable dependiente. El análisis multivariable se ajusta por sexo e índice de masa corporal. SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index. LLDAS: Low Lupus Disease Activity State; DORIS: Definitions Of Remission In SLE. Las categorías de SLEDAI se defnieron como: 0, no actividad; 1-5 leve; 6-10 moderada; >10 alta, >20 muy alta. SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American Colleague of Rheumatology Damage Index. PCR: proteína C reactiva; ENA: extractable autoantibodies; ACA: anticardiolipin autoantibodies. Los valores significativamente estadística aparecen en negrita.

Objetivo. Investigar la asociación entre los niveles séricos de 3-NT y las características de pacientes con LES, en particular en la comorbilidad cardiovascular.

Material y métodos. Se reclutaron un total de 214 pacientes con LES. Se evaluaron los niveles séricos de 3-NT, índices de actividad y de daño, perfil lipídico completo, índices de resistencia a la insulina y de arteriosclerosis subclínica carotídea. Se realizó un análisis multivariable con regresión lineal para estudiar la relación entre 3-NT y los hallazgos clínicos y de laboratorio, enfocándose en la comorbilidad cardiovascular. Dada la distribución no normal de la variable 3-NT en los análisis de regresión, se usó la inversa multiplicada por 1000. Los resultados expresados mediante coeficientes beta se deben interpretar acorde a esta transformación (1/(ng/mL)*1000).

Resultados. Los niveles de 3-NT se correlacionaron con el índice de masa corporal (coef. beta 2, 95% CI: 0.03-3, p=0.046) pero no mostraron relación con ninguna otra de las características demográficas como el sexo, la edad o la presencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos como la diabetes o la hipertensión arterial. Sin embargo, las características de la enfermedad mostraron, en muchos casos, asociaciones significativas con los valores de 3-NT, así como el perfil de autoanticuerpos, como se muestra en la tabla 1.

En cuanto a las características de los pacientes con LES relacionadas con la enfermedad cardiovascular, el perfil lipídico mostró una relación positiva con los niveles de 3-NT. Estas asociaciones se muestran en la tabla 2. El SCORE2 mostró que los pacientes que tenían un riesgo cardiovascular elevado, tenían niveles de 3-NT significativamente mayores comparados con los de bajo riesgo (coef. beta 44, 95% CI: 6-83, p=0.025). Sin embargo, esta relación no se confirmó después del análisis multivariable, pero la tendencia se mantuvo (p=0.060).

Tabla 2. Análisis multivariable de factores de riesgo cardiovascular asociados a 3-NT

Perfil lipídico	1/3-Nitrotirosina x 1000, ng/ml			
	Beta coef. (95% CI), p			
	Univariable	Multivariable		
Colesterol, mg/dl	0.2 (-0.058-0.42)	0.14	0.2 (-0.04-0.4)	0.097
Triglicéridos, mg/dl	0.2 (0.06-0.4)	0.009	0.2 (0.03-0.4)	0.024
HDL-colesterol, mg/dl	-0.6 (-1.2-0.09)	0.089	-0.5 (-1-0.2)	0.17
LDL-colesterol, mg/dl	0.2 (-0.05-0.5)	0.14	0.2 (-0.02-0.5)	0.070
LDL:HDL-colesterol ratio	16 (5-27)	0.007	15 (4-27)	0.009
No-HDL-colesterol, mg/dl	0.3 (0.04-0.6)	0.023	0.3 (-0.05-0.6)	0.021
Lipoproteína A, mg/dl	0.02 (-0.1-0.2)	0.70		
Apolipoproteína A1, mg/dl	-0.3 (-0.6-0.06)	0.11	-0.2 (-0.6-0.09)	0.15
Apolipoproteína B, mg/dl	0.5 (0.06-0.9)	0.025	0.5 (0.05-0.9)	0.029
Apo B:Apo A1 ratio	80 (27-134)	0.004	76 (22-130)	0.006
Índice aterogénico SCORE2	15 (6-24)	0.001	14 (5-23)	0.002
Riesgo bajo	ref.		ref.	
Riesgo moderado	-0.5 (-28-27)	0.97	-6 (-34-22)	0.67
Riesgo alto	44 (6-83)	0.025	37 (-2-76)	0.060

En este análisis los niveles séricos de 3-NT son la variable dependiente. HOMA2-IR: Insulin resistance index through homeostatic model assessment (calculado con niveles séricos de glucose e insulina). HOMA2-S%: Insulin sensitivity index through homeostatic model assessment (calculado con niveles séricos de glucose e insulina). HOMA2-B%-C-peptide: β-cell function index through homeostatic model assessment (calculado con niveles séricos de glucose y péptido C). SCORE2: Systematic Coronary Risk Assessment; high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; cIMT: Carotid intima media thickness. Análisis multivariable ajustado por sexo e índice de masa corporal. Las asociaciones estadísticamente significativas aparecen en negrita.

Conclusiones. Los niveles de 3-NT se asocian de forma estadísticamente significativa con múltiples características de la enfermedad, incluyendo los índices de actividad y el perfil de autoanticuerpos. El perfil de anticuerpos antifosfolipídicos muestran una correlación significative negative con los niveles de 3-NT. El patrón lipídico también muestra correlaciones estadísticamente significativas con los valores de 3-NT. Nuestros hallazgos resaltan el rol fisiopatológico de 3-NT específicamente, y la peroxidación en general, en pacientes con LES.