

Los niveles de LDL oxidadas están asociados a la concentración de tirotrófina en individuos eutiroides normocolesterolémicos

Gustavo Giunta*,**, Daniela Rojo**, Germán Duaip **, Liliana Maggi*, Natalia Pacienza**, Gustavo Yannarelli**, Luis Cuniberti**

Rev. Méd. Argent.
2011; 98: 563-568

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son un consolidado factor de riesgo para la aterosclerosis. Estas lipoproteínas pueden sufrir diversas modificaciones que alteran su funcionalidad y metabolismo. [1] Entre estas modificaciones, las generadas por procesos oxidativos (LDL_{ox}) son consideradas para muchos un prerrequisito de la formación de placas de ateroma. [2] Se ha demostrado además, que los niveles de LDL_{ox} elevados se asocian a la presencia de enfermedad aterosclerótica a nivel carotideo y coronaria, así como también al riesgo de presentar eventos vasculares. [3-6]

Las alteraciones del perfil tiroideo y su influencia sobre el metabolismo lipídico han sido estudiadas extensamente. [7-8] Vatten et al., realizaron un estudio descriptivo sobre 30.656 individuos, en el cual describieron una correlación positiva entre el rango fisiológico de TSH y el colesterol total (CT), triglicéridos (TG), colesterol no HDL y una correlación negativa con colesterol HDL. [9] Diversas investigaciones demostraron la relación existente entre la concentración de hormonas tiroideas y la oxidación de las lipoproteínas en modelos de patología tiroidea. [10-13] Sin embargo, existe controversia sobre la existencia de una asociación entre el perfil tiroideo y la oxidación de lipoproteínas en individuos eutiroides en ausencia de elevados niveles de LDL. [14] El presente trabajo tiene como objetivo el estudio de la relación entre los componentes del perfil tiroideo y la presencia de lipoproteínas oxidadas en una población libre de alteraciones tiroideas o hipercolesterolemia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población de estudio

El presente estudio de cohorte observacional fue realizado en el Hospital Universitario de la Fundación Favaloro. Se tomó una muestra de 89 individuos de edad entre 18 y 75 años que concurren para la realización de estudios de control de salud. Se excluyeron los sujetos con patologías hipertiroidismo, hipotiroidismo, cáncer de tiroides o con tratamiento de remplazo hormonal con levotiroxina. También fueron excluidos sujetos con diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, hepatopatía crónica, sujetos que estuvieran recibiendo hipolipemiantes o corticoides, o aquellos pacientes que presentaron colesterol LDL > a 190 mg/dl.

Se consideraron eutiroides aquellos pacientes cuyos valores de tetraiodotironina libre (T4 L) y TSH fueran de 10-25 uUI/ml y 0.25-4 uUI/ml respectivamente.

Medidas antropométricas

Los individuos concurren a consultas médicas en las cuales se registraron antecedentes clínicos, índices antropométricos y signos vitales. Se registró el peso y la altura y se calculó el índice de masa corporal (IMC).

Análisis bioquímicos

Se obtuvieron muestras de sangre por venopunción a nivel del codo luego de 12 horas de ayuno. El plasma fue separado por centrifugación (1000 x g, 15 min) y conservado a -70° C. Se analizó el coles-

* Hospital Universitario - Fundación Favaloro

** Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis - Universidad Rene G Favaloro. So. 453 (C1078AAI) Buenos Aires

terol total, HDL y triglicéridos mediante el test de Roche Colesterol CHOD-PAD, el método enzimático colorimétrico (ROCHE HDL-C) y mediante la técnica de glicerol fosfato oxidasa/peroxidasa (ABBOT), respectivamente. El LDL se calculó mediante la ecuación de Friedewald: $LDL = CT - [(TG / 5) + HDL]$. Las LDL oxidadas fueron cuantificadas mediante ELISA de 2 sitios (Oxidised LDL ELISA, Mercodia) utilizando un anticuerpo de captura monoclonal mAb-4E6. La glucemia plasmática fue cuantificada mediante el método de la hexoquinasa. La concentración plasmática de hormona estimulante de tiroides, tirotrófina (TSH), fue cuantificada mediante quimioluminiscencia de micropartículas (CMIA).

Análisis estadístico

Los resultados fueron expresados como media \pm DS para variables que presentaron distribución normal, o como mediana con percentilo 25 y 75 en el caso de variables no paramétricas. Para determinar la correlación entre las variables continuas paramétricas o no paramétricas se empleó el coeficiente de Pearson y el coeficiente de Spearman, respectivamente. Se realizó un análisis multivariable de regresión lineal múltiple, considerando la concentración de LDLox como variable dependiente y aquellas variables con asociación significativa en el análisis univariable como variables independientes. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se analizó una muestra de 71 individuos que cumplieron con los criterios de inclusión, con una edad promedio de $40,1 \pm 13$ años, de los cuales 46,5% eran mujeres (33 p). La tabla I muestra las características de la población en estudio. Los participantes presentaron un IMC de $25,4 \pm 4,5$. Los valores de presión arterial sistólica y diastólica fueron 113 ± 15

mmHg y 72 ± 10 mmHg respectivamente. Seis individuos presentaron hipertensión arterial (8,5%) y 17 eran fumadores activos (24%). Se observó una asociación entre los valores de LDLox y la concentración de glucemia ($R=0,28$; $p < 0,05$), colesterol total ($R=0,37$; $p < 0,005$), TSH ($R=0,28$; $p < 0,05$), triglicéridos ($R=0,34$; $p < 0,01$), colesterol LDL ($R=0,36$; $p < 0,005$). En el análisis de regresión lineal múltiple la concentración de glucemia ($p < 0,05$), TSH ($p < 0,05$) y colesterol LDL ($p < 0,01$) estuvieron independientemente asociados a los niveles de LDLox plasmáticos.

DISCUSIÓN

El presente estudio muestra una asociación entre la concentración de LDLox y la hormona TSH en individuos eutiroides sin hipercolesterolemia. Diversos estudios han reportado una asociación entre el rango fisiológico de TSH con el colesterol total, triglicéridos y colesterol no HDL, y una correlación negativa con colesterol HDL. [9] Esta asociación está fundamentada por la diversidad de efectos que poseen las hormonas tiroideas sobre el metabolismo lipídico, tal como aumentar la producción de colesterol al estimular la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), una de las enzimas responsable de la biosíntesis del colesterol. [15] Así mismo, poseen un efecto modulador sobre la activación de la transcripción de los receptores hepáticos de LDL [16]. Es de previo conocimiento que las hormonas tiroideas influyen en la actividad de la lipasa hepática (LP) contribuyendo en la conversión de las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) a LDL, y de estas a LDL de baja densidad (sdLDL). Del mismo modo afectan el catabolismo de las lipoproteínas ricas en TG mediante la activación de la lipasa lipoproteica (LPL) [17] influyendo en el intercambio de ésteres de colesterol por TG entre la

Tabla I. Características de la población.

	Total
Número	71
Edad	38 (29 - 49)
IMC	25,43±4,47
Glu [mg/dl]	95 (92 - 101,25)
TSH [uUI/ml]	1,57 (1,03 - 2,15)
CT [mg/dl]	203,14±34,77
LDL [mg/dl]	123 (103,75 - 157)
HDL [mg/dl]	50,17±13,02
TG [mg/dl]	104 (84 - 134,25)
LDLox [U/l]	83,08 (46,15 - 117,11)

IMC, índice de masa corporal; Glu, glucemia; TSH, tirotrópina; CT, colesterol total; LDL, lipoproteína de baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad; TG, triglicéridos; LDLox, lipoproteínas de baja densidad oxidadas. Variables no paramétricas se expresan como mediana (percentilo 25 - percentilo 75); variables paramétricas se presentan según su media±DS.

Tabla II

	LDL _{ox}	
	R2	P
Edad	0,25	ns
IMC	0,17	ns
PAS	0,06	ns
PAD	-0,02	ns
TSH [uUI/ml]	0,28	0,0268
CT [mg/dl]	0,37	0,0029
LDL [mg/dl]	0,36	0,0033
HDL [mg/dl]	-0,20	0,1084
TG [mg/dl]	0,34	0,0065
Glu [mg/dl]	0,28	0,0230

IMC, índice de masa corporal; Glu, glucemia; TSH, tirotrópina; CT, colesterol total; LDL, lipoproteína de baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad; TG, triglicéridos; LDLox, lipoproteínas de baja densidad oxidadas.

HDL-2 y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) al activar la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP). [18] De este modo, las hormonas tiroideas intervienen también en el transporte reverso del colesterol.

Existe relación entre la disminución de las hormonas tiroideas y la oxidación de las lipoproteínas en población hipotiroidea in vivo [10] y el efecto antioxidante de las mismas sobre las LDL in vitro. [11-13] Constantini et al., reportaron un aumento del contenido de especies reactivas de ácido tiobarbitúrico (TBARS) en las LDL y un aumento de la tasa de oxidación en pacientes hipo e hipertiroideos. [19] Este fenómeno es consecuencia

de la disminución de la remoción de las LDL de circulación y del aumento de la síntesis de colesterol, respectivamente, provocando un aumento de la exposición de las LDL a agentes oxidantes y la susceptibilidad de las mismas a la oxidación. [20] La hormona tetraiodotironina (T4) posee 3 sitios de unión en la apolipoproteína B-100 (Apo B-100) en las LDL [21] formando complejos LDL-T4, los cuales se encuentran reducidos en individuos hipotiroideos. [22] Esta unión posee una doble funcionalidad debido a que permite la internalización de las LDL en las células y provee a las lipoproteínas de un mecanismo antioxidante necesario en las capas subendoteliales de

los vasos en los cuales el nivel de antioxidantes se encuentra reducido en comparación al niveles en circulación. A su vez, se cree que triiodotironina (T3) y el ácido 3,5,3-triiodotironina (TA3) son depuradores de radicales libres que inhiben la oxidación inducida por iones de cobre in vitro al perturbar la unión de los iones a la LDL, lo cual es esencial para impedir la peroxidación lipídica. [11] Por otro lado, se conoce que T3 aumenta la expresión del ARNm de la Apolipoproteína A-V (APO A-V) en los hepatocitos, regulando la homeostasis de triglicéridos. [23] Se cree que estos mecanismos que disminuyen la tasa de oxidación de las LDL, junto con la regulación por parte de las hormonas tiroideas sobre CETP, LP, LPL [17-18] y factores de transcripción del gen del receptor de LDL [16], permitirían un aumento de las LDLox en individuos con valores de TSH en el rango superior normal.

Es motivo de controversia el hallazgo de un estudio epidemiológico realizado en individuos eutiroides, que mostró una asociación entre el perfil tiroideo y las LDLox únicamente en el subgrupo de individuos mayores a 60 años, sin mantener esta relación en la población completa. Sin embargo, debe considerarse que no se descartaron de este ensayo a los pacientes con hipercolesterolemia, constituyendo un posible confusor en el análisis de la relación entre TSH y LDLox, que explicaría la controversia con nuestros resultados.

En conclusión, consideramos que el perfil tiroideo tiene una importante influencia sobre la oxidación de las lipoproteínas, conformando un aspecto poco explorado en la predicción del riesgo cardiovascular. Futuros estudios en un mayor número de pacientes, destinados a analizar el posible vínculo entre la LDLox y las hormonas tiroideas estimuladas por TSH (T3, T3 libre (T3 L), T4 y T4 L) y su influencia en la actividad enzimática de CETP, LP y LPL, podrían dar más claridad en esta relación.

REFERENCIAS

1. Levitan I, Volkov S, Subbaiah PV. Oxidized LDL: Diversity, Patterns of Recognition, and Pathophysiology. *Antioxid. Redox Signal* 2010; 13: 39-75.
2. Gleissner CA, Leitinger N, Ley K. Effects of native and modified low-density lipoproteins on monocyte recruitment in atherosclerosis. *Hypertension* 2007; 50(2): 276-83.
3. Nishi K, Itabe H, Uno M, Kitazato KT, Horiguchi H, Shinno K, Nagahiro S. Oxidized LDL in carotid plaques and plasma associates with plaque instability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1649-54.
4. Holvoet P, Mertens A, Verhamme P, Bogaerts K, Beyens G, Verhaege R, Collen D, Muls E, Van de Werf F. Circulating oxidized LDL is a useful marker for identifying patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1844-8.
5. Meisinger C, Baumert J, Khuseynova N, Loewel H, Koenig W. Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease event in apparently healthy, middle-aged men from the general population. *Circulation* 2005; 112: 651-657.
6. Shimada K, Mokuno H, Matsunaga E, Miyazaki T, Sumiyoshi K, Miyachi K, Daida H. Circulating oxidized low density lipoprotein is an independent predictor for cardiac event in patients with coronary artery disease. *Atheroscler* 2004; 174: 343-7.
7. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'leary P, Leedman PJ, Feddema P, Michelangeli V. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005; 63(6):670-5.
8. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with sub-

- clinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2002; 12(5):421-5.
9. Asvold BO, Vatten LJ, Nilsen TI, Bjoro T. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study. *Eur J Endocrinol*. 2007;156:181-186. doi: 10.1530/eje.1.02333.
 10. Diekman T, Demacker PN, Kastelein JJ, Stalenhoef AF, Wiersinga WM. Increased oxidizability of low-density lipoproteins in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83(5):1752-5.
 11. Faure P, Oziol L, Artur Y, Chomard P. Thyroid hormone (T3) and its acetic derivative (TA3) protect low-density lipoproteins from oxidation by different mechanisms. *Biochimie*. 2004; 86(6):411-8.
 12. Hanna AN, Feller DR, Witiak DT, Newman HA. Inhibition of low density lipoprotein oxidation by thyronines and probucol. *Biochem Pharmacol*. 1993;45:753-762.
 13. Hanna AN, Titterington LC, Lantry LE, Stephens RE, Newman HA. Thyronines and probucol inhibition of human capillary endothelial cell-induced low density lipoprotein oxidation. *Biochem Pharmacol*. 1995;50(10):1627-33.
 14. Ittermann T, Baumeister SE, Völzke H, Wasner C, Schminke U, Wallaschofski H, Nauck M, Lüdemann J. Are serum TSH levels associated with oxidized low-density lipoprotein? Results from the Study of Health in Pomerania. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012; 76(4):526-32.
 15. Choi JW, Choi HS. The regulatory effects of thyroid hormone on the activity of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. *Endocr Res*. 2000; 26(1):1-21.
 16. Shin DJ, Osborne TF. Thyroid hormone regulation and cholesterol metabolism are connected through Sterol Regulatory Element-Binding Protein-2 (SREBP-2). *J Biol Chem*. 2003; 278(36):34114-8.
 17. Valdemarsson S, Hansson P, Hedner P, Nilsson-Ehle P. Relations between thyroid function, hepatic and lipoprotein lipase activities, and plasma lipoprotein concentrations. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1983; Sep;104(1):50-6.
 18. Dullaart RP, Hoogenberg K, Groener JE, Dikkeschei LD, Erkelens DW, Doorenbos H. The activity of cholesteryl ester transfer protein is decreased in hypothyroidism: a possible contribution to alterations in high-density lipoproteins. *Eur J Clin Invest*. 1990; 20(6):581-7.
 19. Costantini F, Pierdomenico SD, De Cesare D, De Remigis P, Bucciarelli T, Bittolo-Bon G, Cazzolato G, Nubile G, Guagnano MT, Sensi S, Cuccurullo F, Mezzetti A. Effect of thyroid function on LDL oxidation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998; 18(5):732-7.
 20. Walzem RL, Watkins S, Frankel EN, Hansen RJ, German JB. Older plasma lipoproteins are more susceptible to oxidation: a linking mechanism for the lipid and oxidation theories of atherosclerotic cardiovascular disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995; 92(16):7460-4.
 21. Benvenga S, Cahnmann HJ, Robbins J. Localization of the thyroxine binding sites in apolipoprotein B-100 of human low density lipoproteins. *Endocrinology*. 1990; 127(5):2241-6.
 22. Diekman T, Demacker PN, Kastelein JJ, Stalenhoef AF, Wiersinga WM. Increased oxidizability of low-density lipoproteins in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83(5):1752-5.
 23. Prieur X, Huby T, Coste H, Schaap FG, Chapman MJ, Rodríguez JC. Thyroid hormone regulates the hypotriglyceridemic gene APOA5. *J Biol Chem*. 2005; 280(30):27533-43.

RESUMEN

Las lipoproteínas LDL oxidadas (LDLox) son un factor pro-aterogénico de gran importancia, ya que son precursoras en la formación de placas de aterosclerosis. Diversas investigaciones muestran que las hormonas tiroideas pueden influir en la oxidación de lipoproteínas de enfermos con patología tiroidea. Sin embargo es motivo de controversia la existencia de esta asociación en individuos eutiroides.

Objetivo: evaluar si la concentración de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en individuos eutiroides sin hipercolesterolemia está asociada con la oxidación de lipoproteínas.

Materiales y métodos: se evaluó una población de individuos sanos mayores de 18 años, sin patología tiroidea o hipercolesterolemia. Se excluyeron los pacientes tratados con hipolipemiantes, glucocorticoides o remplazo hormonal tiroideo. Los pacientes portadores de patología renal o hepática crónica también fueron excluidos. Se determinaron los valores de perfil lipídico, glucemia y TSH por métodos automatizados. Se realizó medición de LDLox por un kit de ELISA comercial (MERCODIA).

Se analizó una muestra de 71 individuos, con una edad promedio de $40,1 \pm 13$ años, de los cuales 46,5% eran mujeres (33 p). Los participantes presentaron un IMC de $25,4 \pm 4,5$. Los valores de presión arterial sistólica y diastólica fueron 113 ± 15 mm Hg y 72 ± 10 mm Hg respectivamente. Se observó una asociación entre los valores de LDLox y la concen-

tración de glucemia ($R=0,28$; $p<0,05$), colesterol total ($R=0,37$; $p<0,005$), TSH ($R=0,28$; $p<0,05$), triglicéridos ($R=0,34$; $p<0,01$) y colesterol LDL ($R=0,36$; $p<0,005$). En el análisis de regresión lineal múltiple la concentración de glucemia ($p<0,05$), TSH ($p<0,05$) y colesterol LDL ($p<0,01$) estuvieron independientemente asociados a los niveles de LDLox plasmáticos.

Conclusión: Estos resultados sugieren un vínculo entre el perfil tiroideo y la oxidación de lipoproteínas en pacientes eutiroides en ausencia de hipercolesterolemia.

SUMMARY

Oxidized LDL lipoproteins are a pro-atherogenic factor of great relevance, because they are precursors in the formation of atherosclerotic plaques.

Several investigators showed that the thyroidal hormones can influence in the oxidation of lipoproteins of patients with thyroid pathology.

However is a controversial matter the existence of this association in euthyroid subjects.

The aim of this study was to evaluate if thyroid - stimulating hormone (TSH) concentration in euthyroid subjects without hypercholesterolemia is associated with the oxidation of lipoproteins.

These results suggest a relationship between the thyroid profile and the lipoprotein oxidation in absence of hypercholesterolemia.