

Malondialdehído plasmático en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y en pacientes con enfermedad coronaria

Mercedes Rábago-Velasco,* Héctor Cortez-Valero,* Eugenio Aguilar-Parada,* Hortensia Arellano-Pérez,** Cuauhtémoc Vázquez-Chávez,*** Margarita Jiménez-Villarruel,****

Resumen

En la circulación de las arterias coronarias, después de la agregación plaquetaria, se libera malondialdehído (MDA), un producto de la lipoperoxidación, que aumenta la aterogenicidad de algunas lipoproteínas.

Objetivo: Determinar la concentración sanguínea de MDA en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y en pacientes con enfermedad coronaria.

Material y métodos: El MDA se midió en el plasma de 131 sujetos normales, 44 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, 60 pacientes con angina y 62 pacientes con infarto del miocardio sin dislipidemia, con y sin DM2.

Análisis estadístico: la concentración de MDA: fue menor en los sujetos normales ($42.5 \pm 7.2 \mu\text{g/dL}$), intermedia en aquellos con DM2 ($62.7 \pm 10.1 \mu\text{g/dL}$, $p < 0.002$), y mayor en los pacientes con infarto del miocardio ($101.6 \pm 31.7 \mu\text{g/dL}$, $p < 0.001$). La concentración de MDA en pacientes con infarto fue similar a la de los pacientes con angina: $121.8 \pm 51.9 \mu\text{g/dL}$, $p < 0.07$.

Conclusiones: el análisis de regresión logística demostró que el MDA es un marcador bioquímico de enfermedad coronaria (OR= 2.82; IC de 95 %; de 1.029 a 7.740) y probablemente valores mayores de $62.7 \mu\text{g/dL}$ de MDA indican un alto riesgo de infarto del miocardio.

Palabras clave: malondialdehído, aterosclerosis, infarto del miocardio

Summary

After intracoronary platelet aggregation, malondialdehyde (MDA), a lipid peroxide product is released. MDA renders some lipoproteins more atherogenic.

Objective: the objective of this study was to determine the sanguineous concentration of MDA in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) and patients with coronary disease. We measured methods and material MDA in plasma of 131 consecutive normal subjects, 44 hyperlipidemic, hyperglycemic patients with type 2-diabetes mellitus (DM2), 60 normolipidemic patients with angina, and 62 normolipidemic patients with acute myocardial infarction with and without DM2.

Statistical Analysis: the concentration of MDA was lowest in normal subjects ($42.5 \pm 7.2 \mu\text{g}$ per deciliter), intermediate in those with DM2 ($62.7 \pm 10.1 \mu\text{g}$ per deciliter, $p < 0.002$), and highest in those with myocardial infarction ($101.6 \pm 31.7 \mu\text{g}$ per deciliter, $p < 0.001$). The mean MDA concentration of patients with infarction was similar to that of patients with angina ($121.8 \pm 51.9 \mu\text{g}$ per deciliter, $p < 0.07$). Stepwise logistic regression analysis showed that MDA was a possible predictor of myocardial infarction.

Conclusions: the increase of plasma MDA might be a biochemical marker of coronary artery disease. We suggest that MDA levels greater than $62.7 \mu\text{g}$ per deciliter could indicate a high risk for myocardial infarction.

Key words: Malondialdehyde, Atherosclerosis, Myocardial infarction

* Unidad de Investigación Médica (UIM) en Enfermedades Oncológicas,

** Servicio de Endocrinología y Unidad Metabólica del Hospital de Especialidades.

*** Departamento de Estudios Metabólicos y Clínica de Lípidos, del Hospital de Cardiología.

**** Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS México, D.F.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: QFB Mercedes Rábago Velasco. Av. Cuauhtémoc # 330 Col Doctores CP 06727. Apartado postal # 73 - 032. México, DF CP 03020. Unidad de Trasplante de Médula Osea 5to. Piso, Hospital de Oncología Tel.56276900 Ext.4509 ó 52074746 Fax. 57618075

Introducción

Una prueba sanguínea sensible y sencilla capaz de detectar la presencia de aterosclerosis, que sea útil en el análisis y que refleje la naturaleza multifactorial del proceso aterogénico y los múltiples mecanismos que conllevan al infarto del miocardio tendría gran valor clínico. El MDA parece reunir esas cualidades por las siguientes razones:

Un gran número de estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado que el MDA, un producto de la lipoperoxidación grasa,¹ rápidamente modifica la estructura química de la lipoproteína de baja densidad (LDL)^{2,3} y de la lipoproteína (a).⁴ La avidéz con la que son captadas estas lipoproteínas modificadas (que contienen la apolipoproteína B-100) por los receptores de rapiña ("scavenger") presentes en los monocitos y macrófagos humanos,⁵ acelera la conversión de esos elementos en células espumosas,⁶ la más temprana alteración morfológica de la lesión aterosclerótica.⁷⁻⁹ Además de estos cambios, el MDA posiblemente tiene la capacidad de evidenciar el grado de espasmo de las arterias coronarias.¹⁰

Otros estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado que el MDA es liberado de las plaquetas activadas con trombina.^{11,12} Así, en ratas tratadas con hierro, el daño producido por la oxidación aumentó los niveles de MDA plasmático de 41.8 a 69.9 µg/dL.

Las altas concentraciones de MDA obtenidas del plasma del seno coronario¹³ o de la circulación sistémica¹⁴⁻¹⁷ de pacientes con enfermedad coronaria, indican que la concentración periférica de MDA refleja los eventos bioquímicos que ocurren durante la disminución del flujo coronario.

Algunos trabajos recientes relacionan el MDA con la severidad de la aterosclerosis. Particularmente, el incremento progresivo de la concentración plasmática de MDA en pacientes con aterosclerosis de las arterias periféricas.¹⁸ El aumento de los autoanticuerpos séricos a la LDL modificada por el MDA correlaciona con la progresión de la aterosclerosis carotídea humana.¹⁹

Material y métodos

Los grupos de sujetos y pacientes estudiados incluyeron 131 individuos de la población general, reclutados entre los trabajadores del Centro Médico Nacional SXXI; 44 pacientes con DM2 con

dislipidemia e hiperglucemia (consulta externa); 60 pacientes normolipidémicos con angina inestable y 62 pacientes con infarto del miocardio con o sin DM2 (Unidad Coronaria).

El diagnóstico de DM2 se estableció de acuerdo a los criterios de The National Diabetes Data Group. En ninguno de los pacientes se demostraron complicaciones micro o macrovasculares, hipertensión arterial, nefropatía (creatinina sérica normal: 0.6-1.5 mg/dL) ni microalbuminuria (<20 µg/min. de albúmina en las tres colecciones nocturnas cronometradas).

Quince pacientes recibieron tratamiento con hipoglucemiantes orales. Los pacientes con angina inestable presentaron dolor precordial durante los últimos cuatro meses antes del estudio o súbito empeoramiento de la angina estable preexistente acompañado de cambios electrocardiográficos transitorios de isquemia sin las alteraciones enzimáticas del infarto.

El diagnóstico de infarto del miocardio se estableció por el dolor precordial, cambios electrocardiográficos característicos o ambos y aumento de los niveles séricos de la creatina-cinasa (más del doble de los valores basales con más del 5% de la subunidad MB).

Criterios de exclusión de la población general y pacientes: antecedentes de infarto del miocardio, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva, niveles anormales de creatinina sérica, embarazo, participación en actividades atléticas de alta intensidad, el empleo de anticonceptivos, de medicamentos con actividad plaquetaria o antioxidante o medicamentos que alteren el metabolismo de los lípidos y la actividad de la insulina.

La ausencia de hipertensión se estableció después de obtener en tres ocasiones separadas un promedio de presión arterial de 140 mmHg sistólica y menor de 85 mmHg diastólica.

En condiciones basales se obtuvo sangre venosa de la vena cubital. En los pacientes con enfermedad coronaria, la muestra se extrajo durante las 72 horas iniciales del episodio de angina o infarto.

Análisis de laboratorio

El colesterol total, la lipoproteína de alta densidad (HDL-C), los triglicéridos séricos se midieron con equipos comerciales ("kits"; Boehringer-

Ingelheim, Ingelheim, Germany). La concentración de la lipoproteína de baja densidad (LDL-C) se calculó con el método de Friedewald.²⁰ La concentración de glucosa se midió con el método de la glucosa oxidasa. La de MDA plasmático se llevó a cabo en la primera hora después de la toma de sangre ya que se demostraron diferencias significativas entre los valores obtenidos con muestras inmediatas y aquéllas mantenidas a + 4 y - 80°C durante 24, 48 y 72 horas.

Se utilizó como anticoagulante 0.13 mol/L de citrato trisódico (1 vol. de citrato 9 volúmenes de sangre). El plasma se obtuvo por centrifugación leve (1500 r.p.m., 15 min.); 0.5 mL de plasma se mezcló con 2.5 mL de 1.22 mol/L de ácido tricloroacético en HCl 0.6 mol/L. Después de incubación (medio ambiente, 15 min.) se agregó 1.5 mL del reactivo de ácido tiobarbitúrico (ATB), (500 mg de ATB, 6 mL de 1 mol/L de NaOH y 69 mL de agua deionizada).

Después de la agitación enérgica, incubación (30 min. en baño maría a 94°C), y enfriamiento (cubeta con hielo, 5 min.), se extrajo el color con n-butanol (4 mL) bajo agitación intensa (3 min.). El sobrenadante obtenido por centrifugación (2500 r.p.m. por 10 min.) se analizó en un espectrofotómetro Beckman DU-600 (532 nm).

La curva de calibración se trazó con 1,3,3, tetrametoxipropano malonaldehído bis (acetildimetilo), 8.2 µL, hidrolizado con HCl concentrado (0.2 mL), y aforado final a 5 mL con agua deionizada.^{18,12}

En la reproducción de los duplicados simultáneos o con un mes de intervalo en 20 sujetos normales, el coeficiente intraindividual de variación fue solamente 3.6 %, indicando que la variación metodológica y biológica es baja.

Análisis estadístico

Los datos se presentan como media $\pm$ desviación estándar (DE) o como porcentajes (%).

Para la comparación entre grupos se utilizó la prueba: análisis de varianza.

Se utilizó χ^2 (con la corrección de Yates) para analizar las diferencias en las variables categóricas.

En el análisis de regresión logística múltiple se usaron diferentes modelos consistentes en diferentes variables independientes siendo la variable independiente el MDA. El predictor variable primario fue la evidencia de infarto del miocardio.

Los predictores de infarto del miocardio fueron analizados mediante el análisis de regresión logística ("forward stepwise") y el riesgo de infarto del miocardio se calculó con el OR (95% IC).

Resultados

Las características demográficas, la frecuencia de tabaquismo y la presencia de DM2, las concentraciones de lípidos séricos, lipoproteínas, glucosa y los niveles de MDA de los cuatro grupos se ilustran en los cuadros I y II.

La relación hombre-mujer fue similar entre los sujetos normales y los pacientes con DM2, pero la mayoría de los pacientes con angina e infarto del miocardio fueron hombres. En lo referente a las edades, no se encontraron diferencias entre los controles y los pacientes con DM2, angina e infarto del miocardio; el índice de masa corporal y la relación cintura/cadera, (Cuadro I); la presión arterial sistólica (118 ± 5 , 120 ± 6 , 126 ± 6 y 130 ± 8 mmHg, p NS, en todos) y diastólica (81 ± 4 , 83 ± 6 , 85 ± 3 y 88 ± 6 mmHg, p NS, en todos).

La frecuencia del tabaquismo fue similar en el grupo control y en el grupo de pacientes con DM2, pero mayor en los pacientes con angina e infarto del miocardio.

La frecuencia de DM2 fue similar en los grupos con angina o con infarto del miocardio y su tiempo de evolución clínica fue similar en los tres grupos de pacientes (Cuadro I).

Lípidos

La concentración sérica de triglicéridos fue mayor en el grupo con DM2 que en los sujetos normales. La comparación entre los sujetos normales y los pacientes con infarto del miocardio no demostró diferencia significativa en la concentración de triglicéridos, pero en los pacientes con angina la concentración de triglicéridos fue mayor que en el grupo control, y al compararse el grupo de angina con el grupo de infarto, el valor estadístico se encontró en el límite significativo (Cuadro II.).

La concentración del colesterol sérico fue significativamente mayor $p < 0.01$ en pacientes con DM2 comparado con los grupos control, angina e infarto. Fue similar en los sujetos normales y en los pacientes con angina o infarto del miocardio. (Cuadro II.)

Cuadro I. Datos demográficos, frecuencia tabaquismo y duración de la DM2 en sujetos normales, pacientes con DM2, con angina o infarto del miocardio

	Sujetos Normales (n=131)	Pacientes con DM2* (n = 44)	Pacientes con Angina (n = 60)	Pacientes con IM** (n = 62)
Sexo Masc. (No.-%)	56 (43)	19 (43)	47 (78)****	52 (84)****
Edad (años)				
Media	54 ± 14	51 ± 15	62 ± 10	61 ± 12
Margen	21 - 81	18 - 76	37 - 82	34 - 83
Indice de masa corporal				
Media	26.5 ± 5.6	27.9 ± 4.1	27.2 ± 4.0	28.4 ± 3.4
Margen	17.6 - 44.9	23.0 - 38.0	28.0 - 39.2	19.5 - 40.0
Cintura/Cadera	0.82 ± 0.3	0.93 ± 0.4	0.94 ± 0.4	0.95 ± 0.6
Tabaquismo(%)	37.0	33.3	45.8***	69.4***
DM2 (%)			47	45
Duración de la DM2 (años)				
Media		8.4 ± 3.0	9.5 ± 4.0	10.2 ± 3.4
Margen		1 - 23	2 - 25	3 - 22

x ± DE Promedio de los valores ± desviación estándar; * Diabetes Mellitus Tipo 2; ** Infarto del miocardio; *** Estadísticamente diferente ($p < 0.01$) en comparación con el grupo normal; **** Estadísticamente diferente ($p < 0.05$) en comparación con el grupo normal.

La concentración sérica de la LDL-C se encontró elevada, pero no significativa en el grupo con DM2, comparada con el grupo normal y con los grupos de pacientes con angina o infarto. (Cuadro II.)

Aunque las concentraciones de HDL-C en pacientes con angina o infarto del miocardio fueron menores que en sujetos normales y en pacientes con DM2, no se encontró diferencia significativa entre ellos. (Cuadro II).

Malondialdehído

Se encontró aumento en los niveles del MDA. La concentración en los sujetos normales fue significativamente menor que la obtenida en los diabéticos ($p < 0.002$) y en los pacientes con infarto del miocardio ($p < 0.001$): 42.5 ± 7.2 , 62.7 ± 10.1 y 101.6 ± 31.7 $\mu\text{g/dL}$, respectivamente. Las concentraciones de MDA plasmático en pacientes con DM2 o infarto fueron significativamente diferentes ($p < 0.001$) mientras que la concentración de MDA en pacientes con angina (121.8 ± 51.9 $\mu\text{g/dL}$) fue similar a la de los pacientes con infarto del miocardio, encontrándose en el rango de significancia estadística $p < 0.07$. (Figura 1, cuadro II).

Glucosa

Las concentraciones de glucosa sérica de ayuno fueron significativamente menores en sujetos normales que en diabéticos y similares en diabéticos y pacientes con angina o infarto del miocardio.

No se demostró correlación entre los niveles de glucosa, lípidos, lipoproteínas y MDA en cada grupo o entre los grupos.

Al analizar las concentraciones de MDA en función de los lípidos, lipoproteínas y glucosa, no se encontraron diferencias significativas en las correlaciones obtenidas de los pacientes con enfermedad coronaria con y sin DM2. Por lo tanto, los datos obtenidos en ambos grupos de pacientes con angina o infarto del miocardio fueron analizados en conjunto.

Después de usar la regresión logística múltiple para definir los efectos de los factores de riesgo tradicionales, se demostró que las concentraciones de MDA no variaron en relación con el género, la edad, las medidas antropométricas, la presión arterial, el tabaquismo, la frecuencia y tiempo de evolución clínica de la DM2, los lípidos, las

Cuadro II. Concentraciones séricas de lípidos, lipoproteínas, glucosa y MDA plasmático en sujetos normales, con DM2, angina o infarto del miocardio

	Sujetos Normales (n=131)	Pacientes con DM2* (n = 44)	Pacientes con Angina (n = 60)	Pacientes con IM** (n = 62)
Triglicéridos séricos (mg/dL)	132 ± 66	250 ± 104***	167 ± 94***	142 ± 74
Colesterol sérico (mg/dL)				
Total	194 ± 34	280 ± 93***	207 ± 44	194 ± 49
LDL (mg/dL)	124 ± 28	139 ± 61	124 ± 33	124 ± 41
HDL (mg/dL)	43.7 ± 10.3	42.6 ± 12.4	42.2 ± 11.8	40.8 ± 10.5
Glucosa sérica (mg/dL)	80 ± 12	170 ± 89*****	172 ± 90*****	160 ± 76*****
MDA plasmático (µg/dL)	42.5 ± 7.2	62.7 ± 10.1*****	121.8 ± 51.9***** , *****	101.6 ± 31.7***** , *****

x ± DE Promedio de los valores ± desviación estándar; * Diabetes Mellitus Tipo 2; ** Infarto del miocardio; *** Estadísticamente diferente ($p < 0.01$) en comparación con el grupo normal; **** Estadísticamente diferente ($p < 0.05$) en comparación con el grupo normal; ***** Estadísticamente diferente ($p < 0.002$) en comparación con el grupo normal; ***** Estadísticamente diferente ($p < 0.001$) en comparación con el grupo normal; ***** Estadísticamente diferente ($p < 0.001$) en comparación con el grupo DM2.

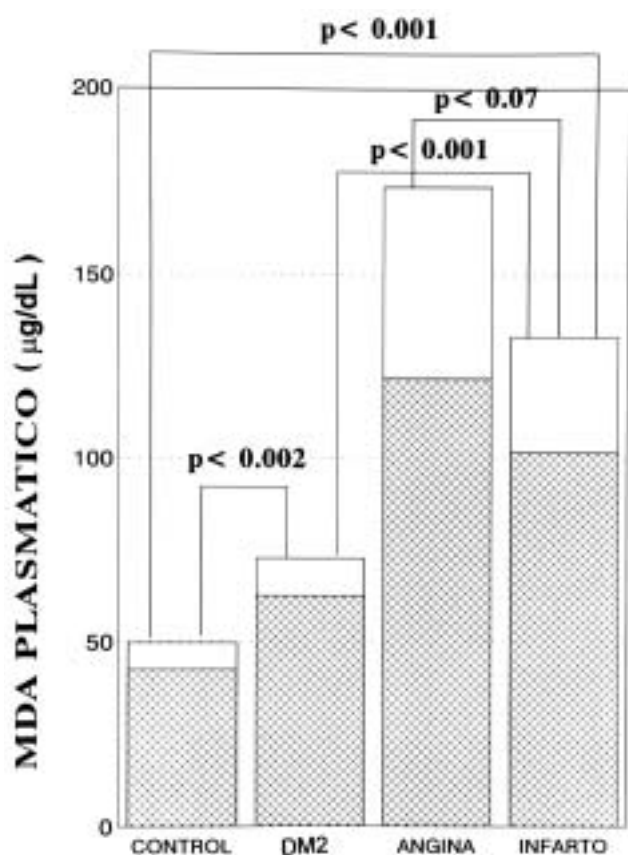


Figura 1. Malondialdehído Plasmático (x ± DE) en Controles, Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2, Angina o Infarto del Miocardio. x ± DE Promedio de los valores ± desviación estándar. DM2: Diabetes Mellitus Tipo 2. MDA: Malondialdehído.

lipoproteínas o las concentraciones de glucosa; por tanto, no se consideraron en el análisis.

No se demostró una correlación significativa entre los valores máximos de la creatina-cinasa MB y las concentraciones de MDA.

La regresión logística ("stepwise") demostró que el MDA fue el único predictor significativo del infarto del miocardio: el OR corregido tomando en cuenta todos los factores de riesgo fue 2.82; 95% IC; de 1.029 a 7.740.

Discusión

El razonamiento para incluir pacientes asintomáticos con DM2, dislipidemia, hiperglucemia y pacientes normolipidémicos con manifestaciones clínicas de enfermedad coronaria con y sin DM2, fue amplificar los efectos sobre el MDA de esos factores de riesgo en los pacientes con DM2. Para eliminar los efectos de la dislipidemia y la diabetes, se incluyeron en el estudio pacientes normolipidémicos con infarto del miocardio con o sin DM2. En este contexto, encontramos la mayor concentración de MDA en los pacientes con infarto del miocardio y valores intermedios en pacientes con DM2. No se encontró correlación entre las concentraciones de MDA y las características antropométricas.

métricas. El tabaquismo y los otros factores de riesgo analizados en este estudio se ilustran en los cuadros I y II.

El daño de la aterosclerosis y su consecuencia, el infarto del miocardio agudo, se asoció con el aumento del MDA plasmático independientemente de los valores normales de lípidos y lipoproteínas y de la presencia o ausencia de DM2.

El hecho de que los diabéticos sin enfermedad coronaria y con hiperlipidemia presentaron valores menores de MDA que los pacientes normolipidémicos con infarto del miocardio y niveles comparables de glucemia argumenta en favor de la diferente susceptibilidad lipoperoxidativa en estos dos grupos de pacientes y tal vez se explique por el efecto de la presencia de enfermedad coronaria aguda, cuyo impacto es tan importante, que sobrepasa y oculta la influencia de la diabetes mellitus tipo 2.

Se sabe poco de los mecanismos reguladores del metabolismo del MDA en la enfermedad coronaria, es difícil especular acerca de la naturaleza de los mecanismos y sitios de origen que operan en el incremento del MDA plasmático en esos pacientes. Sin embargo, es posible proponer algunos mecanismos que pudieran aumentar el proceso peroxidativo en pacientes con enfermedad coronaria.

Se ha demostrado en los diabéticos valores elevados de productos finales de la lipoperoxidación²¹ y que en estos pacientes la hiperglucemia crónica ocasiona el aumento de la concentración de esos productos,^{22,23} los cuales aumentan la susceptibilidad peroxidativa.²⁴

Una explicación alternativa, respecto a los niveles elevados de MDA plasmático en el infarto del miocardio puede basarse en las observaciones que los productos de peroxidación pueden ser inducidos por la hiperlipidemia. Luoma et al²⁵ demostraron en sujetos normales sin hiperlipidemia y concentraciones normales de LDL y HDL, una asociación entre la relación disminuida de apolipoproteína AI / AII y HDL2 / HDL3 y los valores elevados de productos reactivos al ácido tiobarbitúrico ($49.0 \pm 10.8 \mu\text{g/dL}$). Esta concentración es comparable con la que encontramos en 25% de nuestros pacientes con DM2. Una forma común de dislipidemia en pacientes con DM2 es la baja concentración de la HDL que ocurre primariamente en la subfracción HDL2^{26,27} resultante del aumento del grado de conversión de HDL2 a HDL3, y que es acompañada por

pérdida de apolipoproteína AI. Esto puede explicar la baja concentración de esa apolipoproteína y el aumento absoluto o relativo de las partículas más densas y pequeñas encontradas en la HDL3. Pensamos que este predominio de subclase puede ser responsable del aumento de las concentraciones MDA encontrado en nuestros pacientes.

En nuestro estudio, los pacientes con infarto del miocardio presentaron concentraciones normales de colesterol total, triglicéridos, LDL y HDL. A pesar de la ausencia de hiperlipidemia no podemos excluir la posibilidad de que en los pacientes con enfermedad coronaria se encuentren presentes las subfracciones arriba mencionadas que los hacen más susceptibles a la oxidación.

Los datos en conjunto implican que la aterotrombogenicidad es inadecuadamente percibida por las mediciones en donde se emplean únicamente los lípidos totales y que las subclases de lipoproteínas y, quizá el MDA, puedan ser mejores predictores del grado de arteriopatía en individuos aparentemente normolipidémicos. La concentración media de MDA en el plasma en nuestro grupo control fue similar a los reportados por otros investigadores en sujetos normales²¹ y las mayores concentraciones de MDA en la angina inestable que en el infarto del miocardio está de acuerdo con una observación previa¹⁶.

En el grupo con angina, con o sin DM2, la hipertrigliceridemia fue la única anomalía lipídica. Esta es la más común dislipidemia descrita en la DM2²⁸ y es el mejor indicador del tamaño de la LDL.²⁹ La hipertrigliceridemia puede ser también la anomalía solitaria en la hiperapobetalipoproteinemia, un desorden caracterizado por el aumento del número de partículas más densas y pequeñas de LDL³⁰ y por su elevada asociación con la enfermedad coronaria. Puesto que estas partículas son más susceptibles a la oxidación^{31,32} su exceso podría explicar la exagerada producción de MDA en nuestros pacientes con angina.

Indudablemente excluimos la posibilidad de necrosis miocárdica como el origen del MDA por los valores mayores, aunque no significativos, de MDA en el grupo con angina, por la normalidad de la actividad de la creatina-cinasa-MB en estos pacientes y por la ausente correlación de esa enzima con la elevada concentración de MDA en los pacientes con infarto del miocardio.

Como el oxígeno que difunde en la circulación coronaria después de la recanalización de esta arteria lesiona los cardiomiocitos a través del impacto oxidativo,³³⁻³⁵ y considerando las fuentes sistémicas de generación de MDA,³⁶⁻³⁸ debemos concluir que la apertura o recanalización “espontánea” de las coronarias y la subsecuente liberación de MDA de los cardiomiocitos isquémicos y la agregación sistémica plaquetaria incrementada pueden explicar las elevadas concentraciones de MDA demostradas en nuestros pacientes con enfermedad coronaria.

La utilidad del MDA necesita ser corroborada con estudios de pacientes con angina estable o en pacientes con DM2 de menor tiempo de evolución ya que las concentraciones de MDA pueden ser menores en estos grupos que en los pacientes con angina inestable o DM2 de mayor duración como los que estudiamos.

Otra interrogante es si la reducción de los niveles elevados de MDA plasmático concuerda con una mejor evolución del curso de la enfermedad coronaria lograda con medidas farmacológicas, dietéticas e higiénicas.

Conclusiones

El MDA plasmático se incrementa en pacientes con enfermedad coronaria aguda y también en pacientes diabéticos tipo 2 aunque en menor magnitud.

El MDA plasmático puede ser un método sensible y sencillo para identificar la propensión para enfermedad coronaria aguda en pacientes con DM2 y en sujetos normales sin dislipidemia. Tentativamente, el umbral de riesgo podría considerarse igual o mayor al promedio observado en los pacientes con DM2 (62.7 µg/dL), en pacientes con manifestaciones clínicas de enfermedad coronaria.

Referencias

1. Esterbauer H, Jurgens G, Quehenberger O, Keller E. Autooxidation of human low density lipoprotein: loss of polyunsaturated fatty acids and vitamin E and generation of aldehydes. *J Lipid Res* 1987;28:495-509.
2. Palinski W, Rosenfeld ME, Yla-Herttuala S, Gurtner GC, Socher SS, Butler SW, et al. Low density lipoprotein undergoes oxidative modification *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:1372-1376.
3. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increases its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989;320:915-924.
4. Haberland ME, Fless GM, Scanu AM, Fogelman AM. Malondialdehyde modification of lipoprotein (a) produces avid uptake by human monocyte-macrophages. *J Biol Chem* 1992;267:4143-4151.
5. Vanderyse L, Devreese AM, Baert J, Vanloo B, Lins L, Ruyschaert JM. Structural and functional properties of apolipoprotein B in chemically modified low density lipoproteins. *Atherosclerosis* 1992;97:187-199.
6. Fogelman AM, Shechter IS, Seager J, Hokom M, Child JS, Edwards PA. Malondialdehyde alteration of low density lipoproteins leads to cholesteryl ester accumulation in human monocyte-macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77:2214-2218.
7. Esterbauer H. Cytotoxicity and genotoxicity of lipid oxidation products. *Am J Clin Nutr* 1993;57 (Suppl 5): 779S-785S.
8. Leake DS. Oxidized low-density lipoproteins and atherogenesis. *Br Heart J* 1993;69:476-478.
9. Nakazone K, Watanabe N, Matsuno K, Sasaki J, Sato T, Inoue M. Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:10045-10048.
10. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994;344:793-795.
11. Hamberg M, Svensson J, Samuelsson B. Prostaglandin endoperoxides. A new concept concerning the mode of action and release of prostaglandins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974;71:3824-3828.
12. Smith JB, Ingberman CM, Silver MJ. Malondialdehyde formation as an indicator of prostaglandin production by human platelets. *J Lab Clin Med* 1976;88:167-172.
13. Jegaden O, Eker A, Montagna P, Ossette J, Vial C, Guidollet J, et al. Antegrade retrograde cardioplegia in arterial bypass grafting: metabolic randomized clinical trial. *Ann Thorac Surg* 1995;59:456-461.
14. Giardina B, Penco M, Lazzarino G, Romano S, Tavazzi B, Fedele F, et al. Effectiveness of thrombolysis is associated with a time-dependent increase of MDA in peripheral blood of patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993;71:788-793.
15. Dousset JC, Trouilh M, Foglietti MJ. Plasma malondialdehyde levels during myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 1983;129:319-322.
16. Loeper J, Goy J, Rozensztajn L, Bedu O, Moisson P. Lipid peroxidation and protective enzymes during myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 1991;196:119-125.
17. Young IS, Purvis JA, Lightbody JH, Adgey AA, Trimble ER. Lipid peroxidation and antioxidant status following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993;14:1027-1033.
18. Ledwozyw A, Michalak J, Stepień A, Kadziolka A. The relationship between plasma triglycerides, cholesterol, total lipids and lipid peroxidation products during human atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 1986;155:275-284.

19. **Salonen JT, Yla-Herttuala S, Yamamoto R, Butler S, Korpela H, Salonen R, et al.** Autoantibody against oxidised LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992;339:883-887.
20. **Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS:** Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
21. **Kaji H, Kurasaki M, Ito K.** Increased lipoperoxide value and glutathione peroxidase activity in blood plasma of type 2 (non-insulin-dependent) diabetic women. *Klin Wochenschr* 1985;63:765-768.
22. **Bucala R, Makita Z, Koschinsky T, Cerami A, Vlassara H.** Lipid advanced glycosylation: pathway for lipid oxidation *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:6434-6438.
23. **Bowle A, Owens D, Collins P, Johnson A, Tomkin GH.** Glycosylated low-density lipoprotein is more sensitive to oxidation: implications for the diabetic patient. *Atherosclerosis* 1993;102:63-67.
24. **Makita Z, Bucala R, Rayfield EJ, Friedman EA, Kaufman AM, Korbet SM, et al.** Reactive glycosylation-end products in diabetic uraemia and treatment of renal failure. *Lancet* 1994;343:1519-1522.
25. **Luoma PV, Stengard J, Korpela H, Rautio A, Sotaniemi EA, Suvanto E, et al.** Lipid peroxides, glutathione peroxidase, high density lipoprotein subfractions and apolipoproteins in young adults. *J Intern Med* 1990;227: 287-289.
26. **Bergman M, Gidez LI, Eder HA.** High-density lipoprotein subclasses in diabetes. *Am J Med* 1986;81:488-492.
27. **Howard BV.** Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J Lipid Res* 1987;28:613-628.
28. **Dunn FL.** Hyperlipidemia in diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1990;6:47-61.
29. **Reaven GM, Chen YD, Jeppesen J, Maheux P, Krauss RM.** Insulin resistance and hyperinsulinemia in individual with small, dense low density lipoprotein particles. *J Clin Invest* 1993;92:141-146.
30. **Kafonek SD, Raikhel I, Bachorik PS, Kwiterovich PO Jr.** Effect of hyperapo B LDL on cholesterol esterification in THP - 1 macrophages. *Atherosclerosis* 1993;102:23-36.
31. **de Graaf J, Hak-Lemmers HL, Hectors MP, Demacker PN, Hendriks JC, Stalenhoef AF.** Enhanced susceptibility to in vitro oxidation of the dense low density lipoprotein subfraction in healthy subjects. *Atherosclerosis Thromb* 1991;11:298-306.
32. **Tribble DL, Holl LG, Wood PD, Krauss RM.** Variations in oxidative susceptibility among six low density lipoprotein subfractions of differing density and particle size. *Atherosclerosis* 1992;93:189-199.
33. **Gottlieb RA, Burleson KO, Kloner RA, Babior BM, Engler RL.** Reperfusion injury induces apoptosis in rabbit cardiomyocytes. *J Clin Invest* 1994;94:1621-1628.
34. **Ambrosio G, Weisfeldt ML, Jacobus WE, Flaherty JT.** Evidence for a reversible oxygen radical-mediated component of reperfusion injury: reduction by recombinant human superoxide dismutase administered at the time of reflow. *Circulation* 1987;75 :282-291.
35. **Renaut K, Singh M, Chopra K, Ganguly NK.** The ability of the analogue 7 - oxoPGI₂ to inhibit infarct size. - Effect of 7 - oxo - PGI₂ on myocardial infarct size and role of oxygen radicals in its protective effect. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1993;324:75-86.
36. **Robertson RM, Robertson D, Friesinger GC, Timmons S, Hawiger J.** Platelet aggregates in peripheral and coronary-sinus blood in patients with spontaneous coronary artery spasm. *Lancet* 1980;2:829-831.
37. **Hirsh PD, Hillis LO, Campbell WB, Firth BG, Willerson JT.** Release of prostaglandins and thromboxane into the coronary circulation in patients with ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1981;304:685-691.
38. **Kuo PT, Piscataway NJ.** Lipoproteins, platelets, and prostaglandins in atherosclerosis. *Am Heart J* 1981;102: 949-953.