



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL

¿Está el estrés oxidativo asociado a la gravedad de la enfermedad, a la función pulmonar y al síndrome metabólico en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica?



W.A. Sepúlveda Loyola^a, F. Vilaça Cavallari Machado^a, L. Araújo de Castro^a, T. Hissnauer Leal Baltus^b, N. Rampazzo Morelli^b, K. Landucci Bonifácio^b, A.A. Morita^a, A.P. Michelin^b, D. Sabbatini Barbosa^b y V.S. Probst^{a,*}

^a Programa de Máster y Grado de Doctor en Ciencias de la Rehabilitación, Universidad Estatal de Londrina (UEL) y Universidad del Norte de Paraná (UNOPAR), Londrina, Brasil

^b Programa de Grado en Ciencias de la Salud, Universidad Estatal de Londrina (UEL), Paraná, Brasil

Recibido el 21 de marzo de 2019; aceptado el 26 de abril de 2019

Disponible en Internet el 29 de junio de 2019

PALABRAS CLAVE

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica;
Síndrome metabólico;
Estrés oxidativo

Resumen

Objetivo: Investigar las asociaciones entre los biomarcadores oxidantes/antioxidantes y el estado de gravedad, la función pulmonar y la presencia de síndrome metabólico (SM) en pacientes con EPOC.

Métodos: Se incluyeron 74 sujetos, 39 con EPOC (edad 69 ± 7 años; mujeres 41%) y 35 para el grupo control (edad 69 ± 7 años; mujeres: 43%). Fueron diagnosticados con SM y asignados a uno de los 4 subgrupos: EPOC y control, con y sin SM, respectivamente. Se analizaron los productos de oxidación avanzada de proteína (AOPP), la paraoxonasa-1, la actividad de catalasa, el grupo sulfhidrilo y el hidróperóxido de lípidos totales. La función pulmonar fue analizada por medio de un pletismógrafo.

Resultados: El estado de gravedad de la EPOC ($GOLD \geq 3$) y la función pulmonar fueron asociados con el grupo sulfhidrilo y AOPP ($p \leq 0,03$ para todos). La prevalencia de SM se asoció con AOPP en la EPOC ($p = 0,04$). Los individuos con EPOC y SM mostraron niveles de AOPP más altos en comparación con los sujetos con EPOC sin SM ($p < 0,0001$).

Conclusión: La gravedad de la EPOC, el deterioro de la función pulmonar y la presencia de síndrome metabólico están asociados con el estrés oxidativo en individuos con EPOC.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vanessaprobst@gmail.com (V.S. Probst).

KEYWORDS

Chronic obstructive pulmonary disease;
Metabolic syndrome;
Oxidative stress

Is oxidative stress associated with disease severity, pulmonary function and metabolic syndrome in chronic obstructive pulmonary disease?

Abstract

Objective: To investigate associations between oxidant/antioxidant biomarkers with the disease severity, pulmonary function and diagnosis of metabolic syndrome (MetS) in patients with COPD.

Methods: Seventy-four subjects were included, 39 with COPD (age 69 ± 7 years; female 41%) and 35 for control group (age 69 ± 7 years; female 43%). They were diagnosed with MetS and allocated in one of 4 subgroups: COPD and control, with and without MetS, respectively. Advanced oxidation protein products (AOPP), paraoxonase-1, catalase activity, sulfhydryl group and total lipid hydroperoxide were assayed. Pulmonary function was performed with a plethysmograph.

Results: COPD severity ($\text{GOLD} \geq 3$) and pulmonary function were associated with sulfhydryl group and AOPP ($P \leq .03$ for all). The prevalence of MetS was associated with AOPP in COPD ($P = .04$). Individuals with COPD and MetS showed higher AOPP compared to COPD without MetS ($P < .0001$).

Conclusion: COPD severity, worse pulmonary function and presence of metabolic syndrome are associated with oxidative stress in individuals with COPD.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

Introducción

Se define la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) como una dolencia común, prevenible y tratable, caracterizada por síntomas respiratorios persistentes y limitación del flujo del aire debida frecuentemente a una exposición significativa a partículas o gases nocivos¹. Acompañando a dichas anomalías del tracto respiratorio de los pacientes afectados por la EPOC, se puede presentar inflamación crónica, la cual podría jugar un papel en las múltiples comorbilidades y síntomas observados en los pacientes con EPOC^{2,3}, tales como el síndrome metabólico (SM) y el estrés oxidativo (EO).

El SM es un conjunto de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, relacionado con resistencia a la insulina, dislipidemia, obesidad central, hipertensión e intolerancia a la glucosa⁴. Una revisión sistemática reciente puso de manifiesto que la prevalencia del SM en pacientes con EPOC es de aproximadamente el 34%, siendo mayor en comparación con los controles⁵. Tanto el SM como la EPOC se han asociado con un aumento de las especies reactivas de oxígeno (ROS).

Al ser las ROS capaces de inducir daño celular, las células dependen de un sistema antioxidante de defensa basado principalmente en componentes enzimáticos, tales como la paraoxonasa-1 (PON1) y la catalasa (CAT). Cuando el sistema defensivo antioxidante falla o es sobrepasado por la presencia de ROS, se puede llegar a un desequilibrio entre los biomarcadores oxidantes/antioxidantes, conocido como EO⁶. Ya se ha estudiado el EO en pacientes con EPOC estable^{7,8} y exacerbada^{9,10}, y se ha publicado que pacientes con EPOC mostraban unos niveles de ROS más altos que los controles.

En individuos con EPOC, el EO puede asociarse a muchas comorbilidades, incluido el SM¹¹, si bien hasta la fecha no se han realizado estudios en los que se comparen los

marcadores de EO y la capacidad antioxidante en pacientes con EPOC aquejados o no de SM. La importancia de este hecho es clave, ya que el EO, en pacientes con EPOC, se ha relacionado de manera negativa con la función pulmonar⁷. Por ello, el objeto de este estudio fue investigar las relaciones existentes entre los biomarcadores oxidantes/antioxidantes y la gravedad de la enfermedad, la función pulmonar y el diagnóstico de SM en pacientes con EPOC.

Material y métodos

Diseño del estudio y muestra

Se realizó un estudio observacional de corte transversal con pacientes con EPOC (≥ 55 años) procedentes de la unidad ambulatoria de neumología del Hospital Universitario de la Universidad Estatal de Londrina, Brasil. Los pacientes fueron diagnosticados de EPOC de acuerdo con los criterios GOLD¹. Los criterios de exclusión fueron: sujetos con una exacerbación en las últimas 4 semanas, diagnóstico de asma bronquial, artritis, presencia de enfermedades neurológicas o psiquiátricas, insuficiencia cardíaca, alcoholismo y empleo de suplementos antioxidantes, ya que todos estos factores podrían afectar los niveles de los biomarcadores oxidantes/antioxidantes. Además, con el fin de crear un grupo control, se seleccionaron de la comunidad sujetos sin EPOC o cualquier otra enfermedad crónica que pudiera interferir en el rendimiento de las pruebas, y que coincidían por sexo, edad y origen étnico con los pacientes. Los participantes se repartieron en uno de los siguientes 4 subgrupos: 1) EPOC (EPOC sin SM); 2) EPOC-SM (EPOC con SM); 3) control (control sin SM), y 4) control-SM (control con SM). Todos ellos firmaron un consentimiento informado antes de ser evaluados. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética sobre

Investigación con Sujetos Humanos de la Universidad Estatal de Londrina (1.830.048).

Pruebas de función pulmonar

Con un pletismógrafo (Elite Series™ Plethysmograph, Med-Graphics) se llevaron a cabo las pruebas siguientes: volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), la capacidad vital forzada (FVC) y la ratio FEV₁/FVC. La valoración de las pruebas se hizo conforme a las directrices de la American Thoracic Society/European Respiratory Society¹². Los valores de referencia empleados fueron los de la población brasileña¹³.

Medición de las comorbilidades

Se usó el índice de comorbilidades de Charlson ajustado por edad para calcular la carga total de comorbilidades. Dicho índice incluye 19 enfermedades médicas con sus pesos correspondientes. La ponderación y la puntuación de las comorbilidades se llevó a cabo empleando un algoritmo propuesto por Charlson et al.¹⁴.

Medición de los biomarcadores

La sangre venosa periférica se extrajo de la vena antecubital tras 10 h de ayuno nocturno. La sangre se recogió en tubos y se centrifugó a 3.000 rpm durante 10 min para separar los componentes sanguíneos (plasma, suero y hematocrito). Los niveles de biomarcadores de factor riesgo metabólico (glucosa, colesterol total, lipoproteínas de alta densidad [c-HDL], lipoproteínas de baja densidad [c-LDL], triglicéridos) fueron analizados según las técnicas de laboratorio estándar en un máximo de 4 h tras la extracción.

Los tubos para los biomarcadores de EO y los parámetros de defensa antioxidante se almacenaron en un congelador a -80 °C hasta completar toda la recogida de sangre. Se midieron como biomarcadores oxidativos los siguientes: productos de oxidación avanzada a proteínas (AOPP)¹⁵ e hidroperóxido lipídico total (LOOH)¹⁶, además de la CAT¹⁷. Como marcadores antioxidantes se analizaron los grupos sulfhidrilos (SH)¹⁸ y la PON1¹⁹. Todos los biomarcadores se midieron en ensayos por triplicado en el Laboratorio de Postgrado del Hospital Universitario de la Universidad Estatal de Londrina, Brasil, siguiendo los protocolos descritos en estudios anteriores¹⁵⁻¹⁹. Todos los biomarcadores seleccionados habían sido estudiados previamente en pacientes con EPOC²⁰, pero no su relación con el diagnóstico de SM y la función pulmonar.

Criterios de síndrome metabólico

Se diagnosticó el SM conforme a los criterios de la American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Scientific Statement²¹: glucosa en ayunas alta ≥ 100 mg/dl, c-HDL < 40 mg/dl para hombres y < 50 mg/ml para mujeres, niveles de triglicéridos ≥ 150 mg/dl, presión sanguínea sistólica y diastólica ≥ 130 y ≥ 85 mmHg, respectivamente, y circunferencia de la cintura ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el SPSS® 19.0 (IBM Co., Armonk, NY, EE. UU.). Todos los datos se expresaron como media $\pm$ DE. Para analizar la normalidad de los datos se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk. La comparación entre los 4 grupos estudiados se llevó a cabo mediante el análisis de varianza de una sola vía (ANOVA), con post-hoc de Bonferroni para los datos paramétricos y prueba de Kruskal-Wallis para los no paramétricos, con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se usó el coeficiente de correlación de Pearson para evaluar las relaciones entre las variables de la función pulmonar y los biomarcadores de EO. Para evaluar las asociaciones entre los biomarcadores de EO y la presencia de SM y la gravedad de la EPOC (GOLD ≥ 3) se usó una curva de regresión logística. La significación estadística se fijó en un valor de $p < 0,05$. Por último, como era un muestreo de conveniencia, el análisis de potencia post-hoc se verificó utilizando el software GPower 3.1 (Franz Faul, Universität Kiel, Alemania).

Resultados

En este estudio se incluyeron 74 individuos, de los cuales 39 tenían EPOC, repartiéndose entre los grupos EPOC con SM (EPOC-SM, $n=11$) y EPOC sin SM (EPOC, $n=28$); los 35 individuos restantes se incluyeron en el grupo control, distribuyéndose en los grupos control con SM (control-SM, $n=9$) y control sin SM (control, $n=26$). En la [tabla 1](#) se detallan las características sociodemográficas, el índice de comorbilidades de Charlson ajustado por edad y los factores de riesgo metabólico. No hubo diferencias entre grupos en cuanto a edad, sexo e IMC. El índice de comorbilidades de Charlson ajustado por edad fue significativamente superior en los subgrupos EPOC y EPOC-SM en comparación con los control ($p=0,025$ y $p=0,006$, respectivamente). El FVC% previsto fue menor en EPOC y EPOC-SM que en los controles ($p < 0,001$ para ambos). Como se esperaba, el FEV₁% previsto fue inferior en los sujetos con EPOC en comparación con sus equivalentes ($p < 0,05$ para todos). Los niveles de c-HDL fueron más altos en los individuos con EPOC que los de los pertenecientes a los grupos EPOC-SM y control-SM ($p < 0,05$ para todos).

En la [figura 1](#) se reflejan los biomarcadores antioxidantes. Los niveles de CAT fueron menores en EPOC que en control ($p=0,003$). Los niveles de SH fueron superiores en EPOC y EPOC-SM que en control ($p < 0,05$ para todos). Los biomarcadores oxidantes se muestran en la [figura 2](#). Los niveles de AOPP fueron menores en EPOC que en EPOC-SM y control-SM ($p < 0,05$ para todos).

Los biomarcadores de EO y las variables de función pulmonar se correlacionaron únicamente en los sujetos con EPOC-SM. En este grupo, los AOPP se relacionaron negativamente con el FEV₁% previsto y FEV₁/FVC ($r=-0,68$ y $-0,56$, respectivamente; $p < 0,05$ para ambos). La correlación SH con FEV₁% previsto y FEV₁/FVC fue positiva ($r=-0,52$ y $0,77$, respectivamente; $p < 0,05$ para ambos). La CAT se correlacionó negativamente con FEV₁/FVC ($r=-0,61$; $p < 0,05$).

La [tabla 2](#) muestra el análisis de regresión logística entre los factores asociados con la gravedad de la EPOC (GOLD 3 y 4) en los sujetos con EPOC. En un análisis univariante, la

Tabla 1 Características clínicas de los grupos EPOC y control con y sin SM

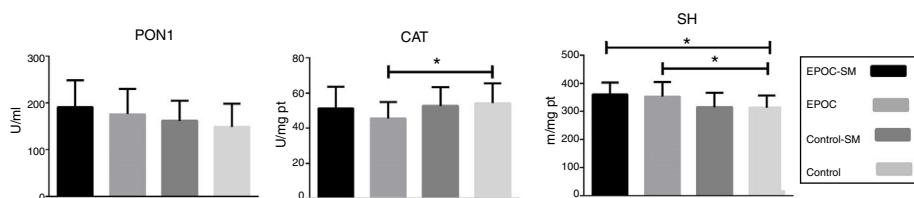
Variable	EPOC-SM (n = 11) Grupo a	EPOC (n = 28) Grupo b	Control-SM (n = 9) Grupo c	Control (n = 26) Grupo d
Edad (años)	66,5 ± 6	69,8 ± 6,6	68,5 ± 8	68,6 ± 5,9
Mujer, n (%)	4 (37)	12 (60)	3 (34)	12 (46)
IMC (kg/m ²)	30,2 ± 3,5	26 ± 5,7	29,2 ± 6,2	26,9 ± 7,2
ACCI (puntuación)	4,55 ± 1,2 ^{a,d}	4,3 ± 1,3 ^{a,d}	4,3 ± 1,3 ^{a,d}	3,9 ± 1,3 ^{a,b,c}
FVC% previsto	82 ± 16 ^{a,d}	88 ± 21 ^{a,d}	98 ± 18	111 ± 15 ^{a,b}
FEV ₁ % previsto	46 ± 13 ^{a,c,d}	49 ± 15 ^{a,c,d}	90 ± 17 ^{a,b}	102 ± 15 ^{a,b}
FEV ₁ /FVC	46 ± 9 ^{a,c,d}	47 ± 10 ^{a,c,d}	74 ± 5 ^{a,b}	76 ± 5 ^{a,b}
GOLD 1-2, n (%)	4 (36)	14 (50)	-	-
GOLD 3-4, n (%)	7 (64)	14 (50)	-	-
Biomarcadores de los factores de riesgo metabólico				
Glucosa (mg/dl)	127,7 ± 23,2	111,3 ± 41,8	144,6 ± 88,2	119,6 ± 43
Colesterol (mg/dl)	203,8 ± 39,9	200,5 ± 45	189 ± 58,2	193,8 ± 37,9
c-LDL (mg/dl)	123,4 ± 42,8	112,1 ± 36,7	99,3 ± 39,4	114,2 ± 34,2
c-HDL (mg/dl)	42,7 ± 9,7 ^b	67,5 ± 20 ^{a,c}	52,3 ± 9,11 ^b	54,3 ± 13,3
Triglicéridos (mg/dl)	186,1 ± 75,6	109,6 ± 84,4	155,7 ± 84,4	124,3 ± 72

ACCI: índice de comorbilidades de Charlson ajustado por edad; c-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; GOLD: Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; IMC: índice de masa corporal; SM: síndrome metabólico.

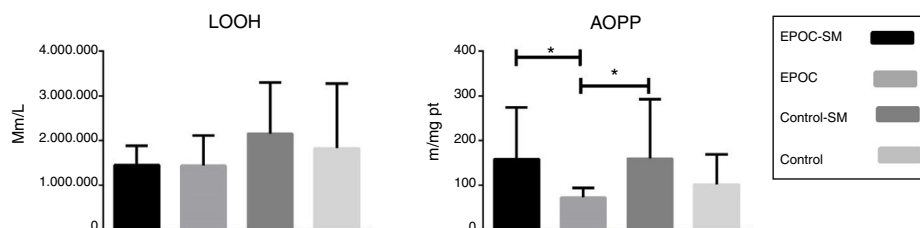
Los datos se expresan como media ± desviación estándar, excepto donde se indica.

^a p ≤ 0,05.

^{a,b,c,d} Estadísticamente significativo entre grupos (p < 0,05) expresada con las letras a b c y d (EPOC-SM, EPOC, control-SM y control, respectivamente).

**Figura 1** Comparación de biomarcadores antioxidantes entre EPOC y grupo control con y sin SM. Los datos se expresan como media ± desviación estándar.

CAT: catalasa; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; PON1: paraoxonasa 1; SH: grupo sulfhidrido; SM: síndrome metabólico. *Estadísticamente significativo (p ≤ 0,05).

**Figura 2** Comparación de los biomarcadores oxidantes entre EPOC y grupo control con y sin SM. Los datos se expresan como media ± desviación estándar.

AOPP: productos de la oxidación avanzada de las proteínas; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; LOOH: hidropéroxidos lipídicos totales; SM: síndrome metabólico. *Estadísticamente significativo (p ≤ 0,05).

edad, el IMC, los AOPP, la CAT y el SH se asociaron con la gravedad de la EPOC (p < 0,10), y fueron tenidos en cuenta para el análisis multivariante. El SH (p = 0,036), el IMC (p = 0,008) y el AOPP (p = 0,037) se asociaron con la gravedad de la EPOC.

La [tabla 3](#) muestra el análisis de regresión entre factores asociados con la presencia de SM en sujetos con EPOC. En un análisis univariante, los AOPP se asociaron con la presencia de SM en individuos con EPOC (p < 0,05). Para el análisis multivariante, se tuvieron en cuenta otras variables asociadas

Tabla 2 Características asociadas a la gravedad de la EPOC (GOLD ≥ 3)

Variable	Análisis univariante OR (IC 95%)	Análisis multivariante OR (IC 95%)
Edad (años)	1,07 (0,97-1,18)**	-
Sexo (mujer)	1,18 (0,32-4,250)	-
IMC (kg/m ²)	0,90 (0,79-1,02)**	0,82 (0,66-0,97)*
Historial de tabaquismo	1,9 (0,28-12,89)	-
SM	1,75 (0,41-7,345)	-
ACCI (puntuación)	1,12 (0,67-1,8)	-
AOPP (μ M/l)	1,01 (0,993-1,03)**	1,03 (1,002-1,05)*
LOOH (Mm/l)	1 (1,0-1,001)	-
CAT (U/mgHb)	1,04 (0,97-1,15)**	-
SH (mM/mg proteína)	0,99 (0,98-1,005)**	0,98 (0,96-1,001)*
PON1 (U/ml)	0,99 (0,99-1,01)	-

ACCI: índice de comorbilidades de Charlson ajustado por edad; AOPP: productos de oxidación avanzada de proteína; CAT: catalasa; GOLD: Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; LOOH: hidroperóxido de lípidos totales; OR: odds ratio; PON1: paraoxonasa-1; SH: grupo sulfhidrido; SM: síndrome metabólico.

* $p < 0,05$.

** $p < 0,10$.

Tabla 3 Características asociadas con el síndrome metabólico en la EPOC

Variable	Análisis univariante OR (IC 95%)	Análisis multivariante OR (IC 95%)
Edad (años)	0,913 (0,809-1,03)**	-
Sexo (mujer)	3,7 (0,674-20,69)	-
IMC (kg/m ²)	1,166 (0,99-1,37)**	-
Historial de tabaquismo	1,67(0,165-16,8)	-
GOLD (≥ 3)	1,4 (0,325-6,027)	-
ACCI (puntuación)	1,165 (0,65-2,09)	-
AOPP (μ M/l)	1,04 (1,006-1,07)*	1,05 (1,004-1,100)*
LOOH (Mm/l)	1 (1,0-1,001)	-
CAT (U/mgHb)	1,075 (0,99-1,17)**	-
SH (mM/mg proteína)	1,007 (0,99-1,022)	-
PON1 (U/ml)	1,004 (0,99-1,018)	-

ACCI: índice de comorbilidades de Charlson ajustado por edad; AOPP: productos de oxidación avanzada de proteína; CAT: catalasa; GOLD: Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; LOOH: hidroperóxido de lípidos totales; OR: odds ratio; PON1: paraoxonasa-1; SH: grupo sulfhidrido.

* $p < 0,05$.

** $p < 0,10$.

con el SM (edad, IMC y CAT; $p < 0,10$). Este análisis multivariante, que tuvo en cuenta la edad, el IMC, los AOPP y la CAT como variables explicativas de la prevalencia del SM en la EPOC, reveló que los AOPP fueron los únicos que mostraron una asociación positiva y significativa con el SM en este grupo. En los individuos con EPOC, la posibilidad de tener un SM aumenta un 5% por cada incremento de los AOPP (μ M/l) ($p = 0,04$). Se completó un análisis estadístico similar para los grupos de control, sin embargo, no se encontraron asociaciones significativas.

Discusión

El presente estudio añade al campo de estudio que: 1) la respuesta antioxidante está aumentada en el grupo de EPOC con y sin SM; 2) que solamente en el grupo EPOC-SM los antioxidantes están correlacionados con la función pulmonar; 3) que la oxidación proteica es mayor en el grupo EPOC-

SM que en el EPOC sin SM, y 4) que el EO está asociado con la peor función pulmonar, la gravedad de la EPOC y la existencia de SM.

Nuestro estudio mostró que la prevalencia de SM era del 28% en sujetos con EPOC y del 25% en el grupo control. Estos resultados están en consonancia con los de otros estudios^{21,22}. Una revisión sistemática puso de manifiesto que la prevalencia del SM oscila entre el 21 y el 58% en individuos con EPOC frente al 17-54% en los sujetos sin EPOC⁵. En el presente estudio se observó una prevalencia más alta de SM en individuos con EPOC grave y muy grave; así, el 36% de los casos de EPOC con SM se clasificaron como GOLD 1-2 y el 64% como GOLD 3-4. Díez-Manglano et al.²³ encontraron resultados semejantes; ellos observaron que el 60% de los sujetos clasificados como EPOC grave y muy grave fueron diagnosticados de SM. Además, en nuestro estudio se diagnosticaron más comorbilidades en los individuos con EPOC-SM y EPOC sin SM en comparación con los grupos control. Estos hallazgos concuerdan con los de otros estudios

que han descrito la prevalencia de otras comorbilidades en pacientes con EPOC. Dichas comorbilidades se han asociado, en esta población, a una peor calidad de vida y pronóstico y a una mayor frecuencia de exacerbaciones²³⁻²⁶.

En cuanto a los biomarcadores antioxidantes, se investigaron PON1, CAT y SH. La PON1 es una enzima antioxidante ligada al c-HDL en sangre periférica, habiéndose descrito que su actividad está disminuida en pacientes con EPOC²⁷. Aunque no se detectó diferencia en la actividad de la PON1, sí observamos menores niveles de c-HDL en EPOC-SM frente a EPOC, lo que es parecido a lo descrito en otro estudio²⁸. En este mismo sentido, las disminuciones de los niveles de c-HDL tienen un impacto clínico sobre la inflamación y el EO²⁹, ya que las HDL juegan un papel importante como un biomarcador antiinflamatorio y antioxidante³⁰.

La CAT es un antioxidante importante que desempeña un papel en la eliminación del H₂O₂ y su actividad previene los efectos dañinos del EO³¹. Como se observó en el presente estudio, también se encontraron niveles más bajos de CAT en un estudio con 202 pacientes con EPOC en comparación con 136 controles sanos³². Además, la CAT se relacionó negativamente con el cociente FEV₁/FVC en EPOC-SM ($r = -0,61$; $p < 0,05$) y dichos valores fueron incluso mayores a los descritos por Anes et al.³³ ($r = -0,39$). Una explicación posible es que los sujetos con SM tienen unos niveles de especies reactivas de oxígeno más altos²⁹, lo que puede dar lugar al daño epitelial en el pulmón y a una reducción de la función pulmonar, lo que puede traducirse en un aumento en la actividad de la CAT como respuesta compensatoria^{31,32}.

El radical SH es otro biomarcador antioxidante³⁴. Hemos encontrado que el SH es un factor protector de la gravedad de la EPOC, reduciendo la prevalencia de los GOLD 3 y 4 en un 2% por cada unidad de SH (OR 0,98; IC 95% 0,96-1,001; $p = 0,036$). También se encontró relación del SH con el FEV₁% previsto ($r = 0,52$) y con la ratio FEV₁/FVC ($r = 0,77$) en los pacientes con EPOC-SM. En este contexto, Zinellu et al.³⁴ observaron que el grupo de proteína SH se correlacionaba positivamente con la función pulmonar en sujetos con EPOC; sin embargo, no compararon individuos con y sin SM. Más aún, no se ha descrito ninguna evidencia sobre la asociación del SH o de otro biomarcador antioxidante con la función pulmonar en EPOC-SM. Al estar relacionado este síndrome con la inflamación y el EO, podemos suponer que podría interferir en la capacidad antioxidante y en la función pulmonar de dichos pacientes.

Otro aspecto clave relacionado con la capacidad antioxidante fue que en pacientes con EPOC los niveles de SH eran más altos que en el grupo control. Este resultado se ha descrito en otros estudios previos^{33,35} como una respuesta compensatoria para el exceso de oxidantes, que da lugar a niveles aumentados de glutatión en individuos con EPOC. A este respecto, el glutatión es uno de los componentes orgánicos que contiene los grupos tioles de proteínas, las cuales están compuesta por radicales SH³⁶. Las proteínas tiol reducen el H₂O₂ y los LOOH³⁷. Aunque los niveles de SH fueron mayores en los individuos con EPOC frente al grupo control, en nuestro estudio no se observaron diferencias significativas en cuanto a los niveles de LOOH.

Se observó que los niveles de proteínas de oxidación, medidos como AOPP, estaban aumentados en la EPOC con SM en comparación con la EPOC sin SM¹⁵. Ben Anes et al.³³ comunicaron unos resultados parecidos en esta enfermedad,

sin embargo, su estudio no comparó a los pacientes con y sin SM. Más aún, los biomarcadores de EO se han investigado poco en EPOC con SM. Por tanto, no hay pruebas de investigación de los niveles AOPP en esta población con SM, en contraste con sujetos aparentemente sanos³⁸. En nuestro estudio, los sujetos del grupo control con SM mostraron unos niveles más altos de estos biomarcadores en comparación con el grupo control sin SM. A este respecto, la evidencia mostró que los niveles de AOPP eran considerados como el determinante de SM más importante en ancianos³⁸. Paralelamente, también encontramos esta asociación con AOPP en individuos con EPOC, lo que fue el factor más importante relacionado con la prevalencia del SM en EPOC, aumentando esta en el 5% por cada unidad de AOPP ($R^2 = 0,57$; OR 1,05; IC 95% 1,004-1,100; $p = 0,04$). Por tanto, esto puede apoyar el hecho de que los AOPP sean los principales factores asociados con el SM en la EPOC, y también se correlacionó con una peor función pulmonar en EPOC-SM (FEV₁%pred: $r = -0,68$ y FEV₁/FVC: $r = -0,56$) y con la gravedad de la EPOC (OR 1,03; IC 95% 1,002-1,05; $p = 0,037$).

Por lo tanto, teniendo en cuenta que el SM en la EPOC se ha asociado con una peor función pulmonar²⁶ y un peor pronóstico en individuos con EPOC²³⁻²⁵, los nuevos hallazgos obtenidos son importantes en la literatura y en la práctica clínica, pues demuestran que la función pulmonar, la gravedad de la EPOC y la prevalencia del SM pueden estar relacionados con biomarcadores antioxidantes y oxidantes en pacientes con EPOC. De manera más breve, nuestro estudio investigó que la etiología de varias implicaciones clínicas puede estar asociada con biomarcadores antioxidantes y oxidantes.

Por último, el presente estudio tiene algunas limitaciones. Primera, la muestra de cada grupo fue pequeña, no igual y el muestreo fue de conveniencia; sin embargo, nuestro tamaño de muestra fue mayor que el de otros estudios^{32,38}. Además, se encontraron fuertes correlaciones entre las variables estudiadas, y un cálculo de potencia retrospectivo reveló que la potencia del tamaño de la muestra del estudio era del 95% ($\alpha = 0,05$) para detectar la diferencia de biomarcadores de estrés oxidativo entre los grupos (tamaño del efecto = 0,49). Segundo, fue un estudio observacional de corte transversal, por lo que la causalidad de las asociaciones debería ser interpretada con cuidado. A pesar de esto, las fortalezas del estudio fueron que proporcionaba nueva información al campo del EO en la EPOC con SM. Además, los grupos fueron controlados por los posibles efectos de las variables de confusión que pueden interferir en los biomarcadores del EO, como la ingesta de alcohol y el uso de suplementos antioxidantes. El diagnóstico del SM se hizo de acuerdo con los criterios internacionales²¹.

Conclusión

En conclusión, en esta enfermedad el estrés oxidativo se asocia con la gravedad de la EPOC, una peor función pulmonar y la presencia de SM. Además, se observó una actividad antioxidante aumentada en los sujetos con EPOC frente a los del grupo control. En EPOC con SM, los biomarcadores de SO solo se correlacionaron con la función pulmonar. Finalmente, los sujetos de EPOC con SM mostraron unos niveles de proteínas de la oxidación más altos que los de EPOC sin SM.

Financiación

Consejo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (CNPq) de Brasil. Identificación del financiamiento: 470853/2014; CNPq/MS/SCTIE/DECIT N.º 34/2014.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Consejo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (CNPq) de Brasil el apoyo financiero.

Bibliografía

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2017. Disponible en: <http://goldcopd.org>
- Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:16–27, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.011>.
- Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, van Empel VP, Bruijnzeel PL, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:728–35, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201209-1665OC>.
- Miranda PJ, de Fronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: Definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J*. 2005;149:33–45, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2004.07.013>.
- Cebon Lipovec N, Beijers RJ, van den Borst B, Doehner W, Lainscak M, Schols AM. The prevalence of metabolic syndrome in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *COPD*. 2016;13:399–406, <http://dx.doi.org/10.3109/15412555.2016.1140732>.
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39:44–84, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>.
- Kaźmierczak M, Ciebiada M, Pękala-Wojciechowska A, Pawłowski M, Nielepkowicz-Goździńska A, Antczak A. Evaluation of markers of inflammation and oxidative stress in COPD patients with and without cardiovascular comorbidities. *Heart Lung Circ*. 2015;24:817–23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2015.01.019>.
- Pinho RA, Chiesa D, Mezzomo KM, Andrades ME, Bonatto F, Gelain D, et al. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease patients submitted to a rehabilitation program. *Respir Med*. 2007;101:1830–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2007.02.004>.
- Gerritsen WB, Asin J, Zanen P, van den Bosch JM, Haas FJ. Markers of inflammation and oxidative stress in exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2005;99:84–90, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2004.04.017>.
- Stanojkovic I, Kotur-Stevuljevic J, Milenkovic B, Spasic S, Vujic T, Stefanovic A, et al. Pulmonary function, oxidative stress and inflammatory markers in severe COPD exacerbation. *Respir Med*. 2011;105:S31–7, [http://dx.doi.org/10.1016/S0954-6111\(11\)70008-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0954-6111(11)70008-7).
- Kirkham PA, Barnes PJ. Oxidative stress in COPD. *Chest*. 2013;144:266–73, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-2664>.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26:319–38, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>.
- Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33:397–406.
- Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994;47:1245–51, [http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356\(94\)90129-5](http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356(94)90129-5).
- Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillere-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Zingraff J, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int*. 1996;49:1304–13, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1996.186>.
- Flecha BG, Llesuy S, Boveris A. Hydroperoxide-initiated chemiluminescence: An assay for oxidative stress in biopsies of heart, liver, and muscle. *Free Radic Biol Med*. 1991;10:93–100.
- Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol*. 1984;105:121–6.
- Hu ML. Measurement of protein thiol groups and glutathione in plasma. *Methods Enzymol*. 1994;233:380–5.
- Richter RJ, Jarvik GP, Furlong CE. Determination of paraoxonase 1 status without the use of toxic organophosphate substrates. *Circ Cardiovasc Genet*. 2008;1:147–52, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.108.811638>.
- Zinellu E, Zinellu A, Fois AG, Carru C, Pirina P. Circulating biomarkers of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Respir Res*. 2016;17:150.
- Grundey SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735–52.
- Minas M, Kostikas K, Papaioannou AI, Mystridou P, Karetzi E, Georgoulas P, et al. The association of metabolic syndrome with adipose tissue hormones and insulin resistance in patients with COPD without co-morbidities. *COPD*. 2011;8:414–20, <http://dx.doi.org/10.3109/15412555.2011.619600>.
- Diez-Manglano J, Barquero-Romero J, Almagro P, Cabrera FJ, López García F, Montero L, et al. COPD patients with and without metabolic syndrome: Clinical and functional differences. *Intern Emerg Med*. 2014;9:419–25, <http://dx.doi.org/10.1007/s11739-013-0945-7>.
- Lam KB, Jordan RE, Jiang CQ, Thomas GN, Miller MR, Zhang WS, et al. Airflow obstruction and metabolic syndrome: The Guangzhou Biobank Cohort Study. *Eur Respir J*. 2010;35:317–23, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00024709>.
- Cavaillès A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S, et al. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev*. 2013;22:454–75, <http://dx.doi.org/10.1183/09059180.00008612>.
- Kim CY, Park Y, Leem AY, Chung KS, Jung JY, Park MS, et al. Relationship between airway obstruction and incidence of metabolic syndrome in Korea: A community-based cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2057–63, <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S157453>.
- Rumora L, Rajković MG, Kopčinović LM, Pancirov D, Čepelak I, Grubisic TZ. Paraoxonase 1 activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*. 2014;11:539–45, <http://dx.doi.org/10.3109/15412555.2014.898028>.
- Acharyya A, Shahjahan M, Mesbah F, Dey S, Ali L. Association of metabolic syndrome with chronic obstructive pulmonary disease in an Indian population. *Lung India*. 2016;33:385–90, <http://dx.doi.org/10.4103/0970-2113.184871>.

29. Clini E, Crisafulli E, Radaeli A, Malerba M. COPD and the metabolic syndrome: An intriguing association. *Intern Emerg Med*. 2013;8:283–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s11739-011-0700-x>.
30. Florentin M, Liberopoulos EN, Wierzbicki AS, Mikhailidis DP. Multiple actions of high-density lipoprotein. *Curr Opin Cardiol*. 2008;23:370–8, <http://dx.doi.org/10.1097/HCO.0b013e3283043806>.
31. Mak JC. Pathogenesis of COPD. Part II. Oxidative-antioxidative imbalance. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12:368–74.
32. Vibhuti A, Arif E, Deepak D, Singh B, Pasha MA. Correlation of oxidative status with BMI and lung function in COPD. *Clin Biochem*. 2007;40:958–63, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2007.04.020>.
33. Ben Anes A, Fetoui H, Bchir S, ben Nasr H, Chahdoura H, Chabchoub E, et al. Increased oxidative stress and altered levels of nitric oxide and peroxynitrite in Tunisian patients with chronic obstructive pulmonary disease: Correlation with disease severity and airflow obstruction. *Biol Trace Elem Res*. 2014;161:20–31, <http://dx.doi.org/10.1007/s12011-014-0087-4>.
34. Zinellu A, Fois AG, Sotgia S, Zinellu E, Bifulco F, Pintus G, et al. Plasma protein thiols: An early marker of oxidative stress in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest*. 2016;46:181–8, <http://dx.doi.org/10.1111/eci.12582>.
35. Nadeem A, Raj HG, Chhabra SK. Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease. *Inflammation*. 2005;29:23–32, <http://dx.doi.org/10.1007/s10753-006-8965-3>.
36. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: The central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med*. 2013;65:244–53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.050>.
37. Ismail M, Hossain MF, Tanu AR, Shekhar HU. Effect of spirulina intervention on oxidative stress, antioxidant status, and lipid profile in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Biomed Res Int*. 2015;2015:486120, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/486120>.
38. Sebekova K, Boor P, Valanchovicova M, Blazicek P, Parrak V, Babinska K, et al. Association of metabolic syndrome risk factors with selected markers of oxidative status and microinflammation in healthy omnivores and vegetarians. *Mol Nutr Food Res*. 2006;50:858–68, <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.200500170>.