

METABOLISMO LIPÍDICO

77

METABOLISMO LIPÍDICO EN RATONES KNOCKOUT DE INTERLEUQUINA-6

P. Pazos Mendoza, C.R. González Diéquez, J.E. Caminos Pinzón, L. Lima Rodríguez, C. Diéquez González y M.C. García García
Universidad Santiago de Compostela

Objetivos: Interleuquina-6 (IL-6) es una citoquina multifuncional implicada en la regulación del metabolismo de carbohidratos y lípidos. Los ratones knockout de IL-6 (IL-6(-/-)) presentan un fenotipo obeso en la madurez, no asociado a un incremento de la ingesta y/o a una disminución del gasto energético. Además está descrito que este modelo presenta una utilización preferente de carbohidratos frente a grasas como principal fuente de energía (coeficiente respiratorio elevado), lo que implica un incremento de los depósitos grasos. El hecho de que los niveles circulantes de triglicéridos en los ratones IL-6(-/-) obesos sean similares a sus correspondientes controles wild type (wt), sugiere la existencia de un metabolismo lipídico alterado en este modelo. El principal objetivo de este trabajo es identificar el patrón de expresión de las principales enzimas involucradas en distintas rutas lipogénicas y lipolíticas en ratones IL-6 (-/-), a fin de, poder elucidar el posible efecto de la ausencia de esta citoquina en la regulación del metabolismo lipídico en tejido adiposo y el hígado.

Metodología: Para la elaboración de este estudio, se han empleado ratones macho IL-6 (-/-) y sus correspondientes controles wt de 3,7 y 13 meses de edad, en los cuales hemos estudiado los niveles de expresión de enzimas lipolíticas como, CPT-1 (carnitina palmitoil transferasa-1) y lipogénicas como LPL (lipoprotein lipasa), ACC (acetil CoA carboxilasa), SCD-1 (estearoil CoA desaturasa-1). Para este propósito hemos utilizado la técnica de PCR en tiempo real (TAQMAN), empleando sondas específicas para estas enzimas, en muestras tanto de hígado como de tejido adiposo.

Resultados: En tejido adiposo, de todas las enzimas estudiadas, LPL es la única que presenta un patrón de expresión alterado. Así, encontramos un incremento de los niveles de ARNm, en los animales IL-6 (-/-) de 7 meses de edad, periodo en el cual su peso corporal comienza a desviarse de los valores de los controles, empezando a mostrarse obesos. Por otro lado, en el tejido hepático, los cambios de expresión enzimática se dieron solamente en el grupo de animales de más edad, consistiendo en un incremento la expresión de ACC y SCD-1.

Conclusiones: Los cambios en la expresión de LPL encontrados en este estudio son consistentes con un mayor depósito de triglicéridos en el tejido adiposo lo que justificaría las alteraciones en el metabolismo lipídico en nuestro modelo.

78

PERÍMETRO DE CINTURA Y DISLIPEMIA ATEROGÉNICA

S. Martínez-Hervás¹, P. Romero², J. Ferri Ciscar¹, E. Benito Casado¹, A. Priego Serrano¹, J.T. Real Collado¹, R. Carmena Rodríguez¹ y J.F. Ascaso Gimilío¹

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Departamento de Medicina. Universidad de Valencia. Valencia. ²CAP. AVS. Valencia.

Objetivo: Evaluar si el punto de corte de PC propuesto por la IDF (PC > 94/80 cm hombre/mujer) estaba relacionado en nuestra población con la dislipemia aterogénica.

Metodología: Se realizó un estudio transversal en población adulta (20-70 años) en 339 sujetos (155 hombres y 184 mujeres) que acudieron a un centro de salud del área metropolitana de Valencia durante un periodo de un año. Los sujetos fueron seleccionados por el método oportunístico. La población se dividió en dos grupos en función de su PC: PC ≤ 94/80 y PC > 94/80. Se determinaron a nivel plasmático mediante metodología estándar: colesterol total (CT), triglicéridos (TG), colesterol HDL (cHDL), colesterol LDL (cLDL), cociente CT/cHDL (CT/cHDL) y apolipoproteína B (apo B), en ambos grupos.

Resultados: Al comparar ambos grupos, en función de si cumplían o no los criterios de IDF para el PC, encontramos diferencias significativas (*p < 0,02) en el perfil lipídico, como se observa en la tabla:

	Hombres PC ≤ 94 cm	Mujeres PC > 94 cm	PC ≤ 80 cm	PC > 80 cm
CT (mg/dl)	195,7 ± 40,9	217,3 ± 41,9*	197,8 ± 39,1	207,0 ± 39,5*
TG (mg/dl)	132,5 ± 65,1	206,5 ± 96,8*	111,0 ± 53,3	165,2 ± 75,3*
cHDL (mg/dl)	48,1 ± 12,2	39,6 ± 9,5*	54,7 ± 12,2	42,6 ± 10,1*
cLDL (mg/dl)	121,5 ± 35,7	137,9 ± 35,2*	120,9 ± 34,9	131,7 ± 34,7*
CT/cHDL	4,3 ± 1,3	5,7 ± 1,3*	3,8 ± 1,1	5,1 ± 1,3*
APO B	99,1 ± 29,6	120,2 ± 26,9*	98,3 ± 26,9	114,3 ± 25,9*

Además, los sujetos con PC < 94/80 cm presentaron una elevada prevalencia de dislipemia aterogénica (53,1% cLDL > 130 mg/dl, 72,8% CT/cHDL > 5 y 58,7% apo B > 120 mg/dl). La prevalencia de SM fue significativamente mayor en los sujetos con PC < 94/80 cm (81,2% y 97,4%, hombres y mujeres) que en los sujetos con PC ≤ 94/80 cm (sólo 17,4% y 34,5%, hombres y mujeres).

Conclusiones: El PC, definido por los criterios de la IDF, es útil para identificar a sujetos con un perfil lipídico aterogénico y elevado riesgo cardiovascular.

79

VALORACIÓN DEL PATRÓN LIPÍDICO EN UNA POBLACIÓN DIAGNOSTICADA DE SÍNDROME METABÓLICO Y SU CORRELACIÓN CON MARCADORES INFLAMATORIOS

A. Soto González¹, D. Bellido Guerrero², M. Buño Soto¹, V. Bellido Castañeda³, A. Castro Bouzas³, T. Martínez Ramonde¹ y O. Vidal Ríos¹

¹Servicio de Endocrinología del Hospital Juan Canalejo. La Coruña. ²Servicio de Endocrinología del Hospital Arquitecto Marcide. Ferrol. A Coruña. ³Universidad de A Coruña.

Objetivos: Valorar las alteraciones del patrón lipídico en una población diagnosticada de síndrome metabólico (SM), según los criterios de la AHA/NHLBI, 2005 (Asociación Americana del corazón e Instituto Nacional del corazón, pulmón y sangre). Así mismo, examinar las posibles interacciones entre inflamación y las alteraciones lipídicas.

Pacientes y métodos: Se ha realizado un estudio transversal descriptivo de una cohorte de pacientes, atendidos en la consulta de Endocrinología y Nutrición general en un hospital del área de La Coruña, durante un periodo de tiempo de 7 años, entre 1996-2003. La muestra estudiada empleando los criterios de la AHA/NHLBI, 2005 para diagnosticar el SM, fue de 346 individuos: 122 varones (35,4%) y 224 mujeres (64,6%), con una edad superior a 18 años, diagnosticados de sobrepeso u obesi-

dad, aplicando los criterios definidos por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEDO) del año 2000. Se midieron parámetros lipídicos (colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos, colesterol no HDL, Apo A y Apo B) y de inflamación (PCR y ferritina).

Resultados: Todos los parámetros de lípidos presentaban una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que cumplían criterios de síndrome metabólico y los que no cumplían dichos criterios. En los pacientes con SM los niveles de colesterol total, LDL, no HDL y Apo B se mostraron más elevados, mientras que las concentraciones de HDL y Apo A fueron más bajas que en los pacientes sin SM. Así mismo, se estudió la correlación de estos parámetros con los determinantes de inflamación (PCR y ferritina). Se encontró una correlación positiva no significativa (limitación, *n* pequeña) entre la PCR y los niveles de HDL y Apo A, y negativa con el colesterol total, LDL, triglicéridos, colesterol no HDL y Apo B. Y en relación con la ferritina, se halló una correlación positiva con el colesterol total, LDL, triglicéridos, colesterol no HDL y Apo B y negativa con HDL y Apo A, siendo estadísticamente significativa para el colesterol total, no HDL, Apo B y triglicéridos.

Conclusión: Los pacientes con síndrome metabólico presentan alteración del patrón lipídico, estando éste en estrecha correlación con los marcadores de inflamación.

80

PAPEL PRONÓSTICO DE LOS ANTICUERPOS ANTI-LDL OXIDADA TRAS EL INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO

J. Fernández Pastora¹, L. Garrido-Sánchez², M. Jiménez Navarro¹, A.I. Pérez Cabeza¹, J.M. García Pinilla¹ y F.J. Tinahones Madueño²

¹Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ²Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga y Ciber Fisiopatología, Obesidad y Nutrición (CB06/03). Instituto de Salud Carlos III, Málaga.

Objetivo: El estrés oxidativo se ha relacionado con el desarrollo y la evolución de la arteriosclerosis coronaria pero su papel pronóstico es más controvertido. La modificación de las LDL circulantes por agentes oxidantes da lugar a la formación de autoanticuerpos (IgG-anti-LDL-ox) cuya función es desconocida.

Metodología: Estudio prospectivo para determinar el pronóstico de una serie de 109 pacientes consecutivos sometidos a ICP en base a los niveles de anticuerpos IgG-anti-LDL-oxidada.

Resultados: La edad media fue de 59 años, 87,2% varones. Tras un seguimiento medio de 12 meses, el 14,1% presentó eventos cardiovasculares (ECV). En aquellos que presentaron ECV, los niveles de anticuerpos IgG-anti-LDL-oxidada fueron inferiores (densidad óptica [DO]: $0,07 \pm 0,03$ frente a $0,09 \pm 0,04$, $p = 0,05$). Los niveles de los anticuerpos IgG-anti-LDL-oxidada se relacionaron de forma inversa con la aparición de ECV en el seguimiento (OR 0,57 IC95% 0,32-0,99, $p = 0,04$) tras ajustar por potenciales confusores: sexo femenino (OR 3,78 IC95% 1,29-11,13, $p = 0,015$), hemoglobina glicosilada (OR 1,66 IC95% 1,04-2,65, $p = 0,03$) y enfermedad multivaso (OR 3,42 IC95% 1,13-10,37, $p = 0,03$).

Conclusiones: 1. Se observaron unos niveles más bajos de anticuerpos IgG-anti-LDL-oxidada en pacientes sometidos a ICP que presentaron ECV en el seguimiento. 2. Los niveles bajos de IgG-anti-LDL-ox se asociaron de forma independiente a un peor pronóstico en pacientes sometidos a ICP.

81

LOS SUJETOS CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PRESENTAN UNOS NIVELES MÁS BAJOS DE ANTICUERPOS ANTI-LDL OXIDADA

F.J. Tinahones Madueño^{1,2}, E. García-Fuentes³, F. Cardona Díaz^{1,2}, G. Rojo-Martínez^{3,4}, F. Sorriquer Escofet⁴ y L. Garrido-Sánchez^{1,2}

¹Ciber Fisiopatología, Obesidad y Nutrición (CB06/03). Instituto de Salud Carlos III, España. ²Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga. ³Fundación IMABIS, Málaga. ⁴Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga y CIBER Diabetes y Enfermedades Metabólicas (CB07/08/0019), Instituto de Salud Carlos III, Málaga.

Objetivo: La hipertensión es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular. Algunos estudios sugieren que la hipertensión se encuentra relacionada con un aumento en la oxidabilidad de la LDL *in vitro* o con una modificación de los niveles de anticuerpos anti-LDL oxidada en estos sujetos. Nuestro objetivo fue investigar la relación existente entre la hipertensión y los niveles de anticuerpos anti-LDL oxidada en un grupo de mujeres en la población general.

Metodología: 619 mujeres (18-65 años) fueron incluidas en el estudio. Las pacientes se clasificaron según los valores de hipertensión arterial. Se determinó la glucosa, colesterol, triglicéridos, HDL-colesterol, LDL-colesterol, ácido úrico e insulina. Los niveles de los anticuerpos anti-LDL oxidada se midieron mediante ELISA.

Resultados: Del total de las mujeres incluidas en el estudio un 54,3% de mujeres eran hipertensas y un 45,7% normotensas. Las mujeres hipertensas tuvieron unos niveles de anticuerpos anti-LDL oxidada significativamente inferiores a las mujeres normotensas ($0,280 \pm 0,117$ vs $0,336 \pm 0,125$, $p < 0,001$). Tanto la tensión arterial sistólica como la tensión arterial diastólica correlacionaron negativa y significativamente con los niveles de anticuerpos anti-LDL oxidada ($r = -0,204$, $p < 0,001$; $r = -0,225$, $p < 0,001$ respectivamente). Las mujeres con los niveles de anticuerpos anti-LDL oxidada por encima del percentil 50 tuvieron una menor prevalencia de hipertensión que aquellas con los niveles de anticuerpos anti-LDL oxidada por debajo del p50 (40,2% vs 59,8%) ($p < 0,001$).

Conclusiones: Los resultados de este estudio muestra que el grupo de mujeres hipertensas presentan unos niveles más bajos de anticuerpos IgG anti-LDL oxidada que aquellas normotensas.

82

REDUCCIÓN DE LA EXPRESIÓN DE PPARG EN CELULAS MONONUCLEARES PERIFÉRICAS TRAS UNA SOBRECARGA GRASA EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO

M. Macías-González, F. Cardona, M. Queipo-Ortuño, R. Bernal, M. Martín y F.J. Tinahones

Servicio Endocrinología y Nutrición Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

PPAR gamma (PPARG) es un regulador transcripcional del metabolismo cuya actividad esta modulada por la unión directa de lípidos de la dieta. La variante Ala12 esta asociada con la hiperlipemia postprandial en pacientes con síndrome metabólico, aunque el mecanismo que afecta a la homeostasis de los lí-

pidos no está determinado. Nosotros hemos estudiado el efecto del polimorfismo Pro12Ala en la expresión de PPARG en células periféricas antes y tras sobrecarga grasa y como afecta esta expresión a diferentes variables bioquímicas y biomarcadores de estrés oxidativo. La mayoría de los parámetros de estrés oxidativo medidos estaban mas elevados en los sujetos con síndrome metabólico comparándolos con los controles antes y tras sobrecarga grasa también se observó diferencias estadísticamente significativas en los pacientes dependiendo de la variante que presentaban Pro12 o Ala12. Una menor expresión de PPARG se observó en sujetos controles frente a pacientes con síndrome metabólico. Tras sobrecarga grasa se encontró una correlación positiva en paciente entre la expresión de PPARG y triglicéridos circulantes ($r = 0,617$, $P < 0,01$) y una correlación negativa entre PPARG y lipoperóxidos ($r = -0,224$, $P < 0,1$) y proteínas carboniladas ($r = -0,340$, $P < 0,1$). También se muestra algunas diferencias en proteínas carboniladas entre los pacientes que presentaban el alelo Pro12 y Ala12.

Conclusión: Estos datos proporcionan evidencias que la secuencia Ala12 esta asociada con un peor perfil lipídico y éste está relacionado con cambios en la expresión de PPARG y el perfil lipídico tras sobrecarga grasa.

83

EFFECTO DE UNA SOBRECARGA GRASA EN LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE ÁCIDO ÚRICO

F. Cardona Díaz, L. Garrido-Sánchez, M. Murri Pierri, E. García Fuentes y F. Tinahones Madueño

Servicio Endocrinología y Nutrición Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

Introducción: Actualmente existe controversia en cuanto al papel del ácido úrico con respecto al riesgo cardiovascular. Nuestro grupo ha descrito el papel del ácido úrico como antioxidante en población sana y nos proponemos describir los mecanismos que están implicados en esta controversia del papel del ácido úrico.

Material y métodos: Se estudiaron 20 sujetos controles, 31 pacientes con síndrome metabólico y 64 obesos mórbidos. A todos los sujetos se le sometió a una sobrecarga con 60 g de grasa y antes de la sobrecarga y a las 3 horas se les midió triglicéridos, insulina, ácidos grasos libres, ácido úrico y HDL colesterol.

Resultados: Los tres grupos presentan diferencias estadísticamente significativas en los niveles plasmáticos de triglicéridos, glucosa, ácido úrico basales y en el índice de masa corporal. Tras sobrecarga grasa se observó un aumento de los triglicéridos plasmáticos ($433,48 \pm 353,01$ vs $566,45 \pm 432,69$; $145,61 \pm 102,08$ vs $216,14 \pm 111,36$ respectivamente), y ácidos grasos libres ($0,64 \pm 0,15$ vs $1,18 \pm 0,16$; $0,50 \pm 0,20$ vs $0,78 \pm 0,27$ respectivamente) en los grupos de pacientes con síndrome metabólico y en los obesos mórbidos, y un incremento de ácido úrico ($6,09 \pm 1,60$ vs $6,73 \pm 1,72$ $p < 0,05$) en los obesos mórbidos, sin embargo se observó un descenso de los niveles plasmáticos de ácido úrico ($4,79 \pm 1,1$ vs $4,61 \pm 0,93$ $p < 0,05$) en los sujetos controles. Los niveles plasmáticos de ácido úrico se correlacionan directamente con los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres ($r = 0,29$ $p = 0,015$) sólo en el grupo de obesos mórbidos.

Conclusión: La sobrecarga con 60 g de grasa provoca un comportamiento distinto de los niveles plasmáticos de ácido úrico en sujetos controles que en sujetos con obesidad mórbida, y este comportamiento tiene que ver con el estado oxidativo de los sujetos.

84

EL CONSUMO DE CABALLA (*SCOMBER SCOMBRUS*) MEJORA LA FUNCIÓN ENDOTELIAL EN ANCIANOS, ESPECIALMENTE EN AUSENCIA DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR (PROYECTO PECES)

J.A. Amado Señaris de Berrazueta, J.R. Fernández, J.M. Gómez de Berrazueta, N. Peña Sarabia, C. Fernández Viadero, M.T. García-Unzueta, M. Sáez de Adana y J. Llorca Díaz

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla Universidad de Cantabria, Santander.

Introducción: La ingesta de pescado reduce las muertes cardiovasculares, por su contenido en omega-3, siendo especialmente ricos en ellos los pescados grasos como la caballa (*Scomber scombrus*). Se han comercializado varios productos de caballa con un contenido de EPA + DHA de 8,82 g/100 g. El propósito del presente estudio es determinar si el consumo de estos productos en una población controlada mejora la función endotelial.

Sujetos y métodos: Dieta de intervención de 12 semanas con 57 raciones de productos de caballa. Contenido medio de EPA + DHA de 2,5 g/día, consumo real 1,5 g/d. Población de 46 sujetos (25 mujeres, edad media de 82,08 años ($\pm 8,13$), intervalo: 54-97) comparados con un grupo control de 23 sujetos (13 mujeres, edad media de 78,83 años ($\pm 7,85$), Intervalo: 54-89). La función endotelial se analizó mediante pletismografía braquial por impedancia, realizándose también la determinación de nitritos y nitratos, derivados del óxido nítrico.

Resultados: Se produjo un incremento muy significativo de la vasodilatación endotelial dependiente ($P < 0,001$) en la población a estudio, no encontrándose en la población control ($P = 0,62$). Al realizar el análisis por subgrupos en la población con dieta modificada encontramos que se produce una mejoría en los que no tienen factores de riesgo CV frente a los que si lo presentan: No fumadores ($P < 0,001$), no diabéticos ($P < 0,001$) y no cardiopatas ($P < 0,001$), exfumadores ($P = 0,01$); fumadores ($P = 0,69$), diabéticos ($P = 0,16$) y cardiopatas ($P = 0,02$). Además, en función del porcentaje de consumo encontramos un coeficiente de mejoría de la función endotelial de 17,64 por cada 25% más de cumplimiento de la dieta. Este resultado se explica principalmente por la mejoría en la síntesis de NO (nitritos $P < 0,001$) en la población con dieta modificada

Conclusiones: 1.- EL consumo de productos de caballa se acompaña un incremento muy significativo de la vasodilatación endotelial dependiente mediado por un aumento de la síntesis del NO. 2.- La mejoría se produce principalmente en los que no tienen factores de riesgo cardiovascular. 3.- En función del porcentaje de consumo encontramos un coeficiente de mejoría de la función endotelial de 17,64 por cada 25% más de cumplimiento de la dieta.

85

HIPOBETALIPOPROTEINEMIA FAMILIAR: CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE UNA NUEVA MUTACIÓN EN EL GEN DE LA APOLIPOPROTEÍNA B

P. Iglesias, P. Tarugi¹ y J.J. Díez²

Unidad de Endocrinología. Hospital General. Segovia. ¹Departamento de Ciencias Biomédicas. Universidad de Módena y Reggio Emilia. Módena. Italia. ²Servicio de Endocrinología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Fundamento y objetivo: La hipobetalipoproteinemia familiar (HBLF) es un trastorno genético infrecuente que se caracteriza

por la presencia de niveles plasmáticos reducidos ($< P_3$) de colesterol total, LDL-colesterol y apolipoproteína B (apoB). La HBLF se debe generalmente a mutaciones en el gen *APOB*. Desde su clonación se han descrito alrededor de 60 mutaciones diferentes en este gen como causa de HBLF. Presentamos una familia española con fenotipo de HBLF con una nueva mutación (apoB-69.27) del gen *APOB* no descrita previamente.

Paciente y métodos: En el sujeto probando se realizó una analítica general con perfil lipídico y electroforesis de lipoproteínas, estudio ferrocínético, serología de virus hepatotropos, función tiroidea, vitaminas liposolubles, ecografía abdominal y evaluación oftalmológica. Posteriormente se realizó estudio molecular mediante la secuenciación del gen *APOB* tanto en el probando como en dos familiares fenotípicamente afectados a los que tuvimos acceso y dieron su consentimiento. El gen *APOB* se amplificó y secuenció mediante PCR a partir de leucocitos de sangre periférica. Este resultado se comparó con los hallazgos en los miembros familiares estudiados y en 100 individuos normolipídicos.

Resultados: El probando era una mujer de 29 años con retraso mental severo (cociente intelectual, CI = 35), obesidad mórbida, hipocolesterolemia, hipertransaminasemia y esteatosis hepática en el estudio ecográfico y niveles plasmáticos de vitamina A reducidos. El estudio fenotípico familiar fue positivo en otros 6 miembros de la familia. El estudio genético realizado en el probando confirmó la presencia de una mutación (apoB-69.27) en el gen *APOB* no descrita hasta el momento. Tanto el probando como la madre y una tía abuela materna fueron heterocigotos para dicha mutación. La secuenciación del gen *APOB* mostró una inserción de un único nucleótido (c. 9466insA) en el exón 26 del gen *APOB* en estado heterocigótico. Esta mutación origina la síntesis de una proteína truncada que contiene 3142 aminoácidos en lugar de los 4536 de la proteína apoB normal.

Conclusión: La nueva mutación descrita del gen *APOB* (apoB-69.27) puede acompañarse, en situación de heterozigosis, de características fenotípicas de relevancia clínica, tales como hipertransaminasemia, hígado graso, deficiencia de vitamina A y retraso mental severo.