

Lipoproteínas y dislipoproteinemias

ANÁLISIS DEL PROTEOMA HEPÁTICO DE RATONES TRANSGÉNICOS DE APOA-II HUMANA: IDENTIFICACIÓN DE PROTEÍNAS POTENCIALMENTE IMPLICADAS EN LA REGULACIÓN DEL METABOLISMO DE TRIGLICÉRIDOS Y LA RESPUESTA A LA INSULINA

N. Rotllan¹, S. Süren-Castillo¹, V. Ribas¹, X. Palomer¹, L. Calpe-Berdiel¹, N. Roglans², J. Julve¹, J.C. Laguna², F. Blanco-Vaca¹ y J.C. Escolà-Gil¹

¹Servei de Bioquímica i Institut de Recerca. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España. ²Unitat de Farmacologia i Farmacognòsia, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona.

Introducción: La función de la apolipoproteína (apo) A-II en el metabolismo lipoproteico y su relación con la arteriosclerosis es poco conocida. Los estudios realizados en humanos y ratones modificados genéticamente han demostrado un efecto directo de la apoA-II sobre el metabolismo de los triglicéridos y los ácidos grasos libres (AGL) y la sensibilidad a la insulina. El objetivo principal de este estudio es la identificación de proteínas diferencialmente expresadas en el hígado de ratones transgénicos de apoA-II humana (h) y su potencial relación con el metabolismo de los triglicéridos y la glucosa.

Materiales y métodos: Se realizaron estudios metabólicos de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, la β -oxidación hepática y el test de tolerancia a la glucosa en ratones transgénicos de apoA-II h y controles en situación de ayunas y tras una carga oral de aceite de oliva. Los cambios en el perfil de expresión proteica se analizaron mediante el análisis comparativo de geles bidimensionales y la identificación de proteínas mediante espectrometría de masas "MALDI-TOF".

Resultados: Los ratones transgénicos de apoA-IIh presentaban un incremento del colesterol y los triglicéridos de las lipoproteínas que contienen apoB, hipertrigliceridemia aumentada tras la carga oral de ácido oleico, así como un aclaramiento acelerado de la glucosa tras el test de sobrecarga de glucosa. Estos cambios estaban asociados con una reducción en el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridosn hepática, pero sin cambios significativos en la actividad lipoproteína lipasa. De las más de 1.000 manchas resueltas en el rango pH 3 a 10, se identificaron 55 alteraciones significativas en los ratones transgénicos en comparación con los ratones controles, 16 de las cuales estaban relacionadas directamente con el metabolismo de los AGL y los carbohidratos.

Conclusiones: La sobreexpresión apoA-IIh en ratones transgénicos induce hipertrigliceridemia postprandial debido, al menos en parte, a un defecto en el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. La aproximación proteómica nos ha permitido detectar y caracterizar diferencias en el proteoma hepático de los ratones transgénicos de apoA-IIh y establecer proteínas potencialmente involucradas en el metabolismo de los AGL. Se requieren más estudios bioquímicos y moleculares para investigar el significado funcional de los cambios encontrados.

ANÁLISIS DEL SNP 5435 A>G, LOCALIZADO EN LA REGIÓN PROMOTORA DEL PPARS-ALFA, SEGÚN EL TIPO DE ÁCIDO GRASO DE LA DIETA

N. Delgado, R. Moreno, Y. Jiménez-Gómez, C. Cara, R. Gallego, J.A. Paniagua, F. López-Segura, F. Pérez Jiménez y J. López Miranda

Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Los PPARs, son receptores nucleares regulados por los ácidos grasos y sus metabolitos, que han emergido como uno de los reguladores centrales de la interacción gen-dieta. Los PPAR- α están involucrados en el metabolismo lipídico y de la glucosa interviniendo, así, en el desarrollo de dislipemia, aterosclerosis, resistencia a la insulina, obesidad y diabetes tipo 2. Este factor de transcripción, inducible por ligandos, regula la expresión de genes involucrados en la oxidación de ácidos grasos. Por ello nuestro objetivo fue estudiar si la presencia del SNP 5435 A>G, en el gen del PPAR- α , modula la respuesta lipídica frente a modificaciones del tipo de ácido graso de la alimentación.

Material y métodos: Se estudiaron 59 personas sanas (20 AA, 30 AG y 9 GG) sometidos a tres fases alimenticias, de 4 semanas de duración cada una. En primer lugar, recibieron una alimentación rica en grasa saturada (38% grasa, 20% grasa saturada) y seguidamente se les administró de forma randomizada y cruzada una alimentación rica en hidratos de carbono (NCEP-1: 30% grasa, < 10% grasa saturada, 55% hidratos de carbono) y una alimentación Mediterránea, rica en aceite de oliva (38% grasa, 22% grasa monoinsaturada). Al final de cada periodo se determinaron los niveles plasmáticos de colesterol, triglicéridos, apoproteínas AI y B, HDL-col y LDL-col.

Resultados: La prevalencia de este SNP en nuestra población fue de un 34% AA, 51% AG y 15% GG. Los portadores del genotipo AA junto con aquellos heterocigotos para el alelo G muestran menores niveles de colesterol total, LDL y Apo B tras la alimentación Mediterránea y la alimentación rica en hidratos de carbono en comparación con la alimentación rica en grasa saturada. Sin embargo, los homocigotos GG muestran mayores niveles de colesterol, LDL y apo B tras la alimentación Mediterránea y tras la rica en grasa saturada en comparación con la alimentación rica en hidratos de carbono. No se observaron diferencias significativas en el resto de parámetros lipídicos.

Conclusión: El SNP 5435 A>G, localizado en el gen del PPAR- α , puede contribuir a la variabilidad interindividual en la respuesta lipídica tras las modificaciones de la alimentación, lo cual puede favorecer la instauración de dietas individualizadas en base al genotipo.

EFFECTO DEL CONTENIDO EN LISOFOSFATIDILCOLINA Y ÁCIDOS GRASOS NO ESTERIFICADOS DE LA LDL SOBRE LA LIBERACIÓN DE CITOQUINAS EN LEUCOCITOS

C. Bancells, S. Benítez, J.L. Sánchez-Quesada y J. Ordóñez-Llanos

Servicio de Bioquímica, H. de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Introducción: La LDL electronegativa es una fracción minoritaria de la LDL presente en el plasma con elevada actividad inflamatoria. Esta acción parece ser mediada por el contenido aumentado en lisofosfatidilcolina (LPC) y ácidos grasos no esterificados (NEFA) de la partícula, ya que se ha descrito que LDL que se ha modificado aumentando el contenido en LPC y NEFA induce una mayor liberación de citoquinas en células endoteliales. Sin embargo, no se ha estudiado el efecto de estas LDL modificadas sobre leucocitos.

Objetivo: Evaluar el papel del contenido en LPC y NEFA de la LDL en la capacidad de inducir la producción de citoquinas en leucocitos. Con este objetivo se modificó LDL y se comprobó su efecto sobre monocitos y linfocitos.

Métodos: Se aisló la LDL a partir de plasmas de pacientes normolipémicos mediante ultracentrifugación. Se modificó la LDL por tratamiento enzimático con fosfolipasa secretora A₂ (sPLA₂) (a concentración de 10 y 20 μ g/L) o por incubación con una mezcla de NEFA (a una concentración de 1 mmol/L). Por otra parte, a partir de sangre periférica humana se aislaron monocitos y linfocitos en función de su densidad y capacidad de adhesión. Los dos tipos celulares fueron incubados con las LDL modificadas durante 24 horas y en los sobrenadantes celulares se valoró mediante ELISA la producción de las citoquinas IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, MCP-1, GRO α y GRO γ .

Resultados: El tratamiento con sPLA₂ produjo un incremento de LPC y NEFA en la LDL, mientras que la incubación con NEFA sólo aumentó el contenido de estos compuestos en la partícula. En su acción sobre monocitos y linfocitos las LDL modificadas no afectaron por igual la inducción de las distintas citoquinas. El aumento de LPC, producido por el tratamiento con sPLA₂, indujo la liberación de IL-6, IL-10, GM-CSF y GROs en monocitos, y de IL-6 y GROs en linfocitos. Por otra parte, el aumento de NEFA estimuló sólo la producción de GM-CSF en ambos tipos celulares y de IL-10 en linfocitos. IL-8 y MCP-1 no aumentaron significativamente en respuesta a LPC o NEFA en ninguno de los tipos celulares.

Conclusión: Estos resultados indican que LPC y NEFA presentan un efecto inflamatorio diferencial estimulando cada uno de estos compuestos la producción de distintas citoquinas. Además, los mecanismos de activación pueden ser diferentes en los dos tipos celulares.

EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON ESTATINAS SOBRE LA CONCENTRACIÓN DE PCR Y SU RELACIÓN CON EL DESCENSO LIPÍDICO EN PACIENTES CON DISLIPEMIAS GENÉTICAS

E. Torrecilla, C. Lahoz, M.F. García-Iglesias, F. Laguna y J.M. Mostaza

Unidad Arteriosclerosis. Hospital Carlos III. Madrid.

Objetivo: Estudiar el efecto del tratamiento con estatinas sobre la concentración de la proteína C reactiva (PCR) y su posible relación con la variación en la concentración de los niveles lipídicos en pacientes con dislipemias genéticas.

Pacientes y métodos: Se estudiaron 179 pacientes con dislipemia (104 con hipercolesterolemia familiar probable o segura, 45 con hipercolesterolemia poligénica y 30 dislipemia mixta) en tratamiento con estatinas, seguidos en la Unidad de Lípidos del Hospital Carlos III. A todos los pacientes se les realizó una historia clínica, una exploración física y se les determinó el perfil lipídico y la concentración de PCR (mediante ELISA DSL-10-42100) antes y a los tres meses del tratamiento con estatinas.

Resultados: La edad media de la población fue de 52 \pm 12 años, siendo un 45,3% varones. Los niveles lipídicos y de PCR antes y después del tratamiento con estatinas se pueden observar en la siguiente tabla.

	Antes	Después	% de cambio	p
Colesterol total (mg/dL)	345	238	-31,0%	< 0,001
Colesterol-LDL (mg/dL)	257	160	-37,7%	< 0,001
Colesterol-HDL (mg/dL)	53	53	0%	0,717
Triglicéridos (mg/dL)	154	118	-23,3	< 0,001
PCR (mg/L)	3,55	2,96	-16,6%	0,018

Los niveles basales de PCR solo se asociaron de forma significativa con el índice de masa corporal ($r = 0,19$, $p=0,009$). El descenso de PCR no se correlacionó significativamente con el descenso del colesterol-LDL, ni con ningún otro parámetro estudiado. Al estudiar el descenso de PCR según el tipo de dislipemia, este solo alcanzó la significación estadística en las dislipemias mixtas ($-47,1\%$, $p = 0,019$).

Conclusiones: Las estatinas reducen significativamente la concentración de PCR, siendo este descenso independiente de las variaciones lipídicas producidas por el fármaco.

ELEVADA ABSORCIÓN INTESTINAL DE COLESTEROL EN HIPERCOLESTEROLEMIA AUTOSÓMICA DOMINANTE NO CAUSADA POR MUTACIONES EN LDLR NI APOB

A.L. García-Otín¹, M. Cofán², M. Junyent², D. Recalde¹, P. Martín-Fuentes¹, E. Jarauta¹, A. Cenarro¹, E. Ros², M. Pocoví³ y F. Civeira¹

¹Laboratorio de Investigación Molecular, Hospital Universitario Miguel Servet, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IC+S), Zaragoza. ²Equipo de Lípidos y Riesgo Cardiovascular, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, Barcelona. ³Laboratorio de Lípidos, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular, Universidad de Zaragoza.

Las hipercolesterolemias autosómicas dominantes (HAD) son principalmente producidas por defectos en genes relacionados con el proceso de retirada hepática de LDL plasmática (LDLR, APOB, PCSK9). Sin embargo, una cantidad significativa de pacientes con HAD no son portadores de mutaciones en estos genes candidatos, lo que sugiere la existencia de mecanismos todavía desconocidos para el desarrollo de estas dislipemias.

Hipótesis: La eficiencia en el proceso de absorción intestinal de colesterol puede ser un factor importante en el desarrollo de HAD en casos en los que se han descartado defectos en los genes LDLR y APOB.

Objetivos: Comparar la eficiencia de los procesos de absorción intestinal de colesterol y síntesis endógena de colesterol en sujetos con HAD dependiente de los genes LDLR o APOB (Grupo HF), en sujetos con HAD no dependiente de dichos genes (Grupo HNRR) y en un grupo de voluntarios sanos (Grupo Control) mediante el uso de marcadores secundarios relacionados con estos procesos.

Métodos: Se analizó mediante cromatografía de gases la concentración sérica de esteroides vegetales (campesterol, sitosterol, estigmasterol), como marcadores de absorción intestinal de colesterol, y de precursores biosintéticos del colesterol (lanosterol, lathosterol), como marcadores de síntesis endógena de colesterol, en todos los sujetos de los grupos estudiados. Se calcularon los ratios de cada esteroide respecto a la concentración de colesterol total, puesto que es este valor el que realmente se correlaciona con la eficiencia de absorción o síntesis de colesterol.

Resultados: Se observó que la eficiencia de síntesis de colesterol era similar entre los grupos HF y HNRR, pero reducida respecto al grupo Control ($p < 0,05$). Sin embargo, la absorción intestinal de colesterol en el grupo HNRR fue superior a la de los grupos HF y Control ($p < 0,05$).

Conclusiones: Se ha detectado que una elevada absorción intestinal de colesterol en sujetos con HAD no causada por defectos en la retirada de LDL puede estar relacionada con el fenotipo de hipercolesterolemia.

Este trabajo ha sido financiado por RT/C03-01 (RECAVA), RT/G03-181 (Red Hiperlipemias Hereditarias) y CP03/00133 del FIS-ISCI.

ENCUESTA DE OPINIÓN ENTRE FACULTATIVOS SOBRE HÁBITOS EN EL MANEJO DEL SÍNDROME DE CHDL BAJO

J. Millán, J. Ascaso, P. González Santos, A. Hernández Mijares, A. Mangas Rojas, L.F. Pallardo, J.C. Pedro-Botet, F. Pérez Jiménez, X. Pintó, I. Plaza, J. Rubiés y M. Zúñiga

Servicio de Medicina Interna, Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

Objetivo: Con el fin de conocer el estado de opinión sobre distintos aspectos del manejo del cHDL, se ha llevado a cabo una encuesta a especialistas asistentes a un programa educacional sobre el papel del cHDL en el riesgo cardiovascular, cumplimentado previamente a la actividad formativa.

Población: La muestra corresponde a 177 especialistas (66,5% de 266 asistentes) procedentes de 20 poblaciones a lo largo del territorio nacional. Los resultados fueron evaluados en forma de acuerdo (ninguno, parcial, bastante o completo) sobre una serie de 15 items formulados, extraídos de recomendaciones publicadas.

Resultados: De acuerdo con los resultados de la encuesta, mostraron una opinión mayoritaria (acuerdo bastante + completo) sobre los siguientes aspectos: 1) Es recomendable una cifra superior a 40 mg/dl, 2) Las causas más frecuentes de cHDL bajo son: DM2, síndrome metabólico, hipertrigliceridemia, obesidad, 3) Para valorar un síndrome con cHDL bajo se debe utilizar el índice CT/cHDL, 4) El cálculo del riesgo cardiovascular global debe incluir el cHDL, 5) Para elevar el cHDL es capital la modificación del estilo de vida, 6) La pérdida de peso es la medida con mayor impacto, 7) El tratamiento farmacológico de elección son los fibratos si el cLDL es inferior a 130 mg/dl en prevención primaria o inferior a 100 mg/dl en prevención secundaria. Además, la mayoría opinaba que la cifra objetivo no debe de ser igual en hombres que en mujeres, y que, a pesar del tratamiento del cHDL, la reducción de la morbimortalidad en las situaciones de alto riesgo con HDL bajo depende, en gran medida, del cLDL. Las opiniones se encontraban muy divididas en tres aspectos: 1) La mayor importancia del cHDL en prevención primaria o secundaria, 2) El empleo del c-no-HDL como objetivo terapéutico en prevención secundaria, y 3) la modificación de los objetivos de cLDL en función de las cifras de cHDL.

Conclusión: Cabe señalar que parece existir un contraste entre el grado de conocimiento sobre las principales cuestiones acerca del cHDL en su asociación con el riesgo cardiovascular, que aparenta ser muy aceptable, y las actuaciones concretas, en las que el empleo y tratamiento de las cifras bajas de cHDL no se encuentra extendido. Una vez más parece que aquello que se conoce no siempre se lleva a la práctica, hecho que justificaría la insistencia en la difusión de las mayores y mejores evidencias científicas.

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR EN CIUDAD DE LA HABANA

E. Meriño-Ibarra, A. Herrera González y A. Nasiff-Hadad
Hospital Hermanos Ameijeiras. Ciudad de La Habana. Cuba.

Introducción: La Hipercolesterolemia Familiar (HF) es consecuencia de mutaciones en el gen del receptor de las Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL) y cursa con niveles elevados de colesterol total plasmático y alta prevalencia de enfermedad coronaria precoz.

Objetivo: Describir las características clínicas y analíticas de sujetos afectados de HF, según criterios MedPed, de una clínica de Dislipidemias en Ciudad de La Habana.

Materiales y método: Se estudiaron 1067 sujetos de una clínica de Dislipidemias en Ciudad de La Habana, con alteraciones

del perfil lipídico, a los cuales se les aplicaron los criterios MedPed holandeses. Se registraron datos clínicos y analíticos, además de los antecedentes personales y familiares de enfermedad cardiovascular precoz.

Resultados: De un total de 1067 sujetos, 70 tenían hipercolesterolemia con triglicéridos menores que 200 mg/dL (18 varones y 52 mujeres), de ellos 19 (27,1%), 10 (14,3%) y 41 (58,6%) sujetos tenían puntuación MedPed ≥ 8 , de 6-7 y de 3-5 puntos, respectivamente. La prevalencia de casos con MedPed ≥ 8 resultó de 9 por cada 500 sujetos con dislipidemias. En los sujetos con hipercolesterolemia y triglicéridos menores que 200 mg/dL y diagnóstico MedPed ≥ 6 , los xantomas estaban presentes en el 24,1% y tenían puntuación MedPed ≥ 8 , 2 casos habían tenido angina y ningún caso había sufrido infarto cardiaco al momento de la evaluación. La media del colesterol total fue de 378 ± 52 mg/dL y 395 ± 86 mg/dL para varones y mujeres, respectivamente. El colesterol en HDL fue mayor en mujeres (39 ± 12 mg/dL) que en varones (35 ± 11 mg/dL). El análisis de regresión multivariado se realizó en los sujetos con hipercolesterolemia y triglicéridos menores que 200 mg/dL y no se encontró una significativa influencia del colesterol sérico para la presencia de cardiopatía isquémica y la única variable que contribuyó fue el sexo masculino.

Conclusiones: Las características clínicas y analíticas de la HF en los casos cubanos estudiados son similares a las descritas en otros países, aunque se muestra una alta prevalencia de HF entre sujetos con alteraciones del perfil lipídico. No podemos evaluar la influencia del colesterol para la presencia de cardiopatía isquémica por el tamaño de la muestra, la cual se necesita ampliar.

FENOTIPO B DE LAS LDL EN PACIENTES CON HFC Y SU RELACIÓN CON LOS MARCADORES INFLAMATORIOS

M. Díaz Ruiz¹, M.M. Jarabo Bueno², A. López Ruiz², M.L. Martínez Triguero¹, K. García Malpartida², C. Morillas Ariño² y A. Hernández Mijares²

¹S. Análisis Clínicos. Hospital General de Castellón. Castellón.

²S. Endocrinología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

La arteriosclerosis es una enfermedad crónica que comienza con una lesión endotelial ya en las primeras etapas de la vida y cuya evolución tiene lugar durante muchos años de forma lenta y silenciosa. El proceso inflamatorio juega un papel muy importante en la aparición, progresión y desestabilización de este proceso. La hiperlipemia familiar combinada (HFC) es una enfermedad genética con un gran riesgo de desarrollar arteriosclerosis. Esta enfermedad fue descrita como un síndrome dislipémico identificado al estudiar a los familiares de supervivientes a un infarto de miocardio. Se caracteriza por un incremento en la concentración de triglicéridos y/o colesterol total, apolipoproteína B y predominio del patrón B (LDL pequeñas y densas) de las LDL. Estas partículas han sido aceptadas como un factor de riesgo cardiovascular emergente por el NCEP ATP III debido a su relación con un aumento del riesgo cardiovascular.

El objetivo de nuestro estudio es valorar la posible relación existente entre el fenotipo de las LDL y parámetros inflamatorios en pacientes afectados de HFC.

Material y métodos: El estudio incluye 54 pacientes con HFC diagnosticados según los criterios de inclusión y exclusión de Bredie y cols y considerando valores de apolipoproteína B > 120 mg/dL, así como colesterol total y triglicéridos superiores al percentil 90, ajustados por edad y sexo. Hemos determinado la PCR ultrasensible (PCR-us) mediante inmu-

nonefelometría. La IL-6 y el TNF- α se han medido por inmunoluminiscencia. El fenotipo de las LDL se ha determinado mediante separación por electroforesis de gel de poliacrilamida en gradiente (2-16%). Se han propuesto 2 patrones diferentes, patrón A con un diámetro medio > 25.5 nm y patrón B o predominio de partículas pequeñas y densas con un diámetro medio < 25.5 nm.

Resultados: En la tabla se muestran los resultados obtenidos para los parámetros de inflamación en función del fenotipo de las LDL.

	Fenotipo A	Fenotipo B
PCR-us (mg/L)	1,81 (1,12-2,50)	3,40 (2,02-4,78)*
IL-6 (pg/mL)	1,88 (0,73-3,03)	3,59 (1,53-5,66)
TNF- α (pg/mL)	8,55 (1,12-15,98)	11,98 (7,21-16,74)

* $p < 0,05$. Los datos están expresados como media e IC al 95% para la media

Conclusiones: Los pacientes con HFC y un fenotipo B de las LDL presentan un aumento de los parámetros de inflamación especialmente de la Proteína C Reactiva. Este aumento identificaría un grupo con un mayor riesgo cardiovascular del que ya habitualmente tiene la enfermedad, y cuyo seguimiento y tratamiento se debería plantear de forma más estricta.

HIPERCOLESTEROLEMIA NO FAMILIAR GRAVE ASOCIADA A ADENOCARCINOMA DE CÉLULAS GRANDES

E.M. Martorell^a, Ll. Masmiquel^b, F. Cerrato^c, M. Mallen^f, L.A. Gómez^b, I. Rodríguez^b, I. Bover^d, M. García^e, D. Gómez-Coronado^e y M. Pocoví^f

^aServicio de Urgencias, ^bServicio de Endocrinología, ^cServicio de Oncología, ^dServicio de Anatomía Patológica. Hospital Son Llatzer. Palma de Mallorca. ^eServicio de Bioquímica-Investigación. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ^fDepartamento de Bioquímica, Biología Molecular y Celular. Universidad de Zaragoza.

Las hipercolesterolemias (HC) tipo II se caracterizan por la presencia de concentraciones elevadas de c-LDL y enfermedad coronaria prematura. Los defectos en los genes de receptor LDLR y APOB son causa frecuente de HC tipo IIa de herencia autosómica dominante. Sin embargo, las HC tipo IIa pueden ser secundarias a otras causas. Se han identificado pacientes con hiperlipidemia debidas a autoanticuerpos frente a lipoproteínas y enzimas relacionadas con su catabolismo, así como una HC grave en un individuo asociada a una paraproteinemia benigna IgA (Corsini A et al J Clin Invest 1986; 78:940). Presentamos el caso de un paciente sin antecedentes personales ni familiares de hiperlipidemia que a los 79 años desarrolló un adenocarcinoma de células grandes de origen desconocido con adenopatías inguinales y axilares. Siete meses antes del diagnóstico del proceso neoplásico, el paciente desarrolló una HC grave con cifras de colesterol total de 702 mg/dl, c-LDL de 583 mg/dl, c-HDL 86 mg/dl, TG 165 mg/dl; apo A-I 87 mg/dl y Apo B 335 mg/dl. Su HC fue refractaria a tratamiento combinado con atorvastatina y ezetimiba, y el paciente al cabo de 2 meses presentó un infarto en el territorio de la arteria cerebral media izquierda. La secuenciación completa del gen del LDLR, así como de la zona codificante del gen de APOB correspondiente a la región de unión al receptor LDL no mostró ninguna mutación causal de HC. Sin embargo, el suero deficiente en lipoproteínas del paciente, inhibió hasta un 80 % la captación de LDL marcadas con DiI por los linfocitos de un control. Concluimos que esta HC no familiar puede ser debida a un anticuerpo que afecta al receptor de las LDL y que es produci-

do o inducido por las células neoplásicas. Este es el primer caso descrito de una HC tipo IIa grave asociada a un adenocarcinoma.

LA DEFICIENCIA DEL TRANSPORTADOR ABCA1 REDUCE EL TRANSPORTE REVERSO DE COLESTEROL ESPECÍFICO DE MACRÓFAGOS *IN VIVO*

L. Calpe-Berdiel*, N. Rotllán*, X. Palomar**, V. Ribas*, F. Blanco-Vaca* y J.C. Escolà-Gil*

*Servei de Bioquímica i Institut de Recerca, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. **Servei de Endocrinologia i Nutrició i Institut de Recerca, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, 08025 Barcelona

Antecedentes: El transportador *ATP-binding cassette A1* (ABCA1) es clave en el metabolismo de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Existen evidencias que indican que ABCA1 es relevante en el transporte reverso de colesterol (TRC). Sin embargo, esto no ha sido probado *in vivo* ya que el transporte hepatobiliar de colesterol no se modificó en ratones deficientes en ABCA1 (ABCA1^{-/-}).

Métodos: Aunque el TRC específico de macrófagos representa una pequeña parte del TRC total del organismo, está ampliamente aceptado que pueda tener una mayor importancia en la susceptibilidad a desarrollar arteriosclerosis. Hemos utilizado ratones ABCA1^{-/-} para evaluar la hipótesis de que ABCA1 es crítico en el TRC específico de macrófagos *in vivo*. Para ello, macrófagos endógenos marcados con colesterol tritiado fueron inyectados intraperitonealmente en ratones ABCA1^{+/+}, ABCA1^{+/-} y ABCA1^{-/-} mantenidos con una dieta estándar.

Resultados: Se observó una relación directa entre la dosis génica de ABCA1 y las concentraciones plasmáticas de [³H]-colesterol tras 24 y 48 horas de la inyección. A las 48 horas de la inyección, los animales ABCA1^{-/-} presentaron una reducción significativa de 2,8 veces en el de [³H]-colesterol hepático, de 1,7 veces en la mucosa intestinal y de 2 veces en las heces.

Conclusión: En conclusión, ésta es la primera demostración cuantitativa *in vivo* de que el transportador ABCA1 es crucial en el TRC específico de macrófagos.

MARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO EN SUJETOS CON HIPERLIPEMIA FAMILIAR COMBINADA

S. Martínez-Hervás, T. Pedro, F.J. Chaves, J.T. Real, M.A. Priego, R. Carmena, G. Saez* y J.F. Ascaso

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico, Departamento de Medicina y *Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Valencia.

Objetivo: Analizar marcadores de oxidación implicados en la patogenia de la arteriosclerosis en sujetos con hiperlipemia familiar combinada (HFC).

Sujetos y métodos: Se han estudiado 27 sujetos sanos normolipidémicos (edad media 38,7 años), y 45 sujetos con HFC (edad media 45,7 años). En todos ellos se midió: IMC perfil lipídico y marcadores de oxidación (8-oxo-DG, MDA, GSH, GSSG, CAT y GPX) con métodos estandarizados en plasma.

Resultados: Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre HFC y controles en la cintura (91,6 13,6 vs 87,9 12,4 cm), TG (370,9 124,8 vs 99,6 41,8 mg/dl), CT (268,6 85,4 vs 191,1 33,4 mg/dl), HDLc (40,9 9,7 vs 47,8 9,3 mg/dl), apo B (143,7 33,7 vs 86,8 16 mg/dl), insulinemia (14 7,4 vs 7,6 4,6 mU/l). Los parámetros que indican mayor estrés oxidativo fueron significativamente mayores en los HFC: 8 oxo-DG (5,48 1,05 vs 4,71 1,13), GSSG/GSH (1,72 0,64 vs 1,43 0,95) y GPX

(51,4 5,1 vs 56,2 7,8). 8 oxo-DG como marcador de daño oxidativo en ADN se correlacionó significativamente con la insulinemia ($r=0,334$).

Conclusiones: Los sujetos con HFC presentan un mayor estrés oxidativo que los controles. Este mayor estrés oxidativo podría contribuir a incrementar el desarrollo de arteriosclerosis en estos sujetos de alto riesgo cardiovascular.

NF-KB EN SUJETOS CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA

T. Pedro, S. Martínez-Hervás, A.B. García-García, M.A. Priego J.F. Ascaso, J.T. Real, J. Viña* y R. Carmena

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico, Departamento de Medicina y *Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Valencia.

Objetivo: Conocer y analizar la actividad de NF-kb como elemento central de la inflamación en sujetos con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HF) como modelo de hipercolesterolemia primaria con desarrollo de arteriosclerosis precoz.

Sujetos y métodos: Se han estudiado 21 sujetos sanos (edad media 38,4 años), normolipidémicos y 16 sujetos con HF (edad media 41,7 años). En todos ellos se midió: IMC y perfil lipídico con métodos estandarizados y la actividad de NF-kb mediante técnica de ELISA del extracto de proteínas de los linfomonocitos.

Resultados: Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre HF y controles en el CT (301,8 68,3 vs 190 33,7 mg/dl), LDLc (217,3 67,8 vs 121,7 26 mg/dl) y Apo B (136,9 33,1 vs 84,9 15,5 mg/dl). La actividad de NF-kb fue significativamente mayor en el grupo con HF (75,1 28,8 vs 41,2 17,5 % del control)

Conclusiones: La mayor actividad de NF-kb en sujetos con HF se puede explicar por los mayores valores de LDLc que vía LDL modificadas activan IKKB el principal regulador de NF-kb.

PREVALENCIA DE DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA EN UNA POBLACIÓN CON HIPERCOLESTEROLEMIA SEVERA AISLADA

J.R. Peraira Moral*, M. Frías Vargas*, M.A. San Martín Gómez*, A. García García*, C. Lahoz Rallo** e I. Terol Esteban*

*Servicio de Cardiología. **Servicio de Medicina Interna. Hospital Carlos III. Madrid.

Introducción: Estudios previos han evaluado el efecto de la hipercolesterolemia sobre la función ventricular, tanto sistólica como diastólica, en lo que se ha llegado a denominar "miocardiopatía por colesterol". Desde el punto de vista clínico, a diferencia de otros factores de riesgo, como la hipertensión o la diabetes, su influencia en la aparición de disfunción ventricular es menos conocida. Nuestro trabajo pretende conocer la prevalencia y severidad de alteraciones en la función miocárdica sistólica y diastólica en pacientes con hipercolesterolemia severa aislada (sin diagnóstico previo de hipertensión arterial, diabetes mellitus ni cardiopatía).

Materiales y métodos: Determinamos con ecocardiograma la función ventricular izquierda sistólica (calculando la fracción de eyección) y diastólica (mediante el patrón doppler del flujo trans-mitral) en 180 pacientes con hipercolesterolemia severa aislada.

Resultados: La edad media de los pacientes era 50 ± 12 años, con predominio de mujeres (55%). El 90% eran menores de 65 años. El perfil lipídico fue el siguiente: colesterol total medio: 348 ± 51 mg/dl, LDL-colesterol: 261 ± 54 mg/dl y HDL-colesterol: 54 ± 14 mg/dl. La fracción de eyección ventricular izquierda media fue 63 ± 5%, en ningún caso por debajo del 45%. La

relación E/A media fue $1,24 \pm 0,48$. Observamos anomalías de la función diastólica, en forma de patrón de alteración de la relajación ventricular, en el 6% de los pacientes, mayoritariamente en las mujeres.

Conclusiones: En nuestro grupo, la presencia de hipercolesterolemia severa aislada (en ausencia de hipertensión, diabetes mellitus o cardiopatía) puede acompañarse de disfunción diastólica en forma de alteración de la relajación (especialmente en mujeres), sin afectación sistólica. Estos pacientes podrían beneficiarse de una valoración ecocardiográfica sistemática, con el fin de detectar precozmente anomalías en la función ventricular izquierda.

PREVALENCIA DE VALVULOPATÍA AÓRTICA EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA SEVERA

M.A. San Martín Gómez*, A. García García*, J.R. Peraira Moral*, M. Frías Vargas*, J. Mostaza Prieto**, C. Lahoz Rallo** e I. Terol Esteban*

*Servicio de Cardiología. **Servicio de Medicina Interna. Hospital Carlos III. Madrid.

Antecedentes y objetivo: La esclerosis valvular aórtica (EVA) representa un proceso similar al fenómeno aterosclerótico y su progresión se explicaría por los factores de riesgo cardiovascular (FRCV). Estudios histopatológicos han mostrado lesiones subendoteliales focales con acumulación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas, lipoproteína-a, infiltrado de células inflamatorias y calcificación microscópica. No obstante el papel de las dislipemias es aún incierto. Nuestro objetivo fue estudiar la prevalencia de afectación valvular aórtica (esclerosis, estenosis e insuficiencia) en pacientes con hipercolesterolemia severa así como la relación con otros FRCV clásicos. También se analizará la vasodilatación mediada por flujo (VMF) y el grosor intima-medio (GIM) carotídeo de estos pacientes, como marcadores precoces de aterosclerosis, para determinar su relación con la afectación valvular aórtica.

Pacientes y metodología de estudio: Se incluyeron 214 pacientes con hipercolesterolemia familiar, hipercolesterolemia poligénica o dislipemia mixta. Realizamos estudio ecocardiográfico transtorácico completo. Se consideró que un paciente presentaba EVA ante la presencia de engrosamiento valvular o aumento de la ecogenicidad con una velocidad anterógrada transvalvular menor de 2,5 m/s. Valoramos la presencia de regurgitación valvular mediante doppler-color. Se realizó test ecográfico braquial de función endotelial con valoración de la VMF y eco-doppler carotídeo con medición del GIM.

Resultados: La edad de los pacientes fue de 50 ± 11 años. El perfil lipídico fue el siguiente: colesterol total: 343 ± 55 mg/dl, LDL-colesterol: 256 ± 58 mg/dl, HDL-colesterol 52 ± 13 mg/dl, VLDL-colesterol: 33 ± 40 mg/dl, triglicéridos: 156 ± 115 mg/dl. Cuarenta y dos pacientes presentaban EVA (19,6%) de los cuales dieciséis (38%) presentaban insuficiencia aórtica. Sólo un paciente mostraba estenosis de grado ligero (0,5%). Los FRCV asociados a EVA en el análisis univariante fueron: edad ($p < 0,001$), hipertensión arterial ($p = 0,004$), IMC ($p = 0,004$) y colesterol total ($p = 0,05$). Existía tendencia no significativa a mayor presencia de EVA en varones y fumadores ($p = 0,11$). En el análisis multivariante sólo la edad ($p < 0,001$) y el IMC ($p = 0,038$) mantuvieron la asociación. Los pacientes con EVA mostraron un mayor GIM ($p = 0,037$). No hallamos relación entre la VMF y la EVA ($p = 0,97$).

Conclusiones: La afectación valvular aórtica más frecuente en pacientes con hipercolesterolemia severa es la esclerosis aórtica, en más de un tercio de los casos acompañada de insuficiencia aórtica leve. Los factores de riesgo cardiovascular clásicos que

se asocian con la esclerosis valvular aórtica son la edad y el IMC. Se observa un mayor grosor intima-medio carotídeo en pacientes con esclerosis aórtica. Creemos conveniente la realización de un ecocardiograma sistemático en pacientes con hipercolesterolemia severa para detectar precozmente valvulopatía aórtica en esta población.

VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS "INDISPENSABLES" PARA LA EVALUACIÓN DE UN SUJETO CON DISLIPIDEMIA

E. Meriño-Ibarra, A. Herrera González y A. Nasiff-Hadad

Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". Ciudad de La Habana. Cuba.

Introducción: A los sujetos con alteraciones del perfil lipídico se les indican un grupo de estudios "indispensables" (glucemia, ASAT, creatinina, amilasa) que nos permiten descartar o confirmar alguna causa secundaria.

Objetivo: Evaluar la utilidad de los estudios "indispensables" para la clasificación etiológica de las dislipidemias.

Materiales y método: Se estudiaron 1.067 sujetos con alteraciones del perfil lipídico de una clínica de Dislipidemias de Ciudad de La Habana a los cuales se les determinó: lipidograma, glucemia, ASAT, creatinina y amilasa. Se calculó el coeficiente de correlación de Spearman entre las variables lipídicas y los estudios "indispensables". Los resultados se confirmaron a través de análisis de regresión lineal/logística y análisis de características operativas para el receptor (COR).

Resultados: No existe correlación significativa entre el colesterol total y el colesterol en LDL con los estudios "indispensables", pero sí entre éstos últimos y los niveles de triglicéridos, esta correlación se pierde al subdividir los niveles de TG según la clasificación del ATP III. El análisis de regresión lineal/logística no demostró influencia de los estudios "indispensables" sobre los niveles de colesterol y/o triglicéridos y por otra parte en el análisis COR no se pudo demostrar un punto de corte a partir del cual alguno de los estudios "indispensables" tenga suficiente sensibilidad y especificidad para hacer dependiente de su elevación la aparición de hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia. No se demostró correlación entre las cifras de amilasa y las cifras de triglicéridos, ni siquiera en casos con gran hipertrigliceridemia ($TG \geq 1000$ mg/dL).

Conclusiones: La indicación de estudios "indispensables" para la búsqueda de una dislipidemia secundaria debe ser sugerida por datos clínicos y nunca de manera rutinaria. No es necesaria la indicación de amilasemia a sujetos con hipertrigliceridemia.

VALORACIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO LEVE EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROZIGOTA. ESTUDIO APAREADO CON SUJETOS NORMOLIPÉMICOS

D. Zambón^a, M. Quintana^a, P. Mata^b, R. Alonso^b, R. Gilabert^c, I. Núñez^c, J. Gich^a, E. Ros^a, J. Benavent^d y M. Papolla^e

^aUnidad de Lípidos, Servicio de Endocrinología Hospital Clínic, (IDIBAPS) Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer, Barcelona, ^bUnidad de Lípidos, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, ^cUnidad de Ecografía, Centro de diagnóstico para la Imagen, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Hospital Clínic, Barcelona, ^dCAPSE, Consorcio de atención primaria de salud Eixample, Barcelona, ^eMedical University of South Carolina, Charleston, South Carolina, USA.

Antecedentes: Datos epidemiológicos procedentes de diferentes ámbitos (in vitro e in vivo) sugieren que el colesterol podría

estar involucrado con la patogénesis de la de la Enfermedad de Alzheimer (EA). El creciente interés en los últimos años por la detección precoz de la demencia ha propiciado la aparición del concepto Deterioro Cognitivo Leve (DCL). El presente trabajo constituye el primer estudio en el que se evalúa la presencia de DCL en una muestra de HFH.

Objetivo: 1) Valorar la función cognitiva en una muestra de pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Heterozigota (HFH) y determinar la prevalencia de Deterioro Cognitivo Leve (DCL) en dicha muestra. 2) Determinar si los lípidos, las lipoproteínas y la aterosclerosis periférica se relacionan con la presencia de DCL y los resultados en los tests cognitivos.

Métodos: una muestra de 70 sujetos con HFH mayores de 50 años, han sido apareados por sexo, edad y nivel de escolaridad con un grupo control normolipémico. A ambos grupos se les ha realizado una exploración neuropsicológica, una analítica completa y una ecografía arterial de carótidas (medida por ecografía arterial).

Resultados: Los pacientes HFH, comparados con el grupo control, presentan mayor deterioro en los tests que evalúan memoria, función ejecutiva y función cognitiva global. Dieciséis sujetos (22,9%) del grupo HFH cumplen criterios para el diagnóstico de DCL. De éstos, trece son DCL tipo amnésico y tres DCL múltiple dominio. El grupo HFH presenta un perfil lipídico más elevado (excepto c-HDL) y mayor grado de aterosclerosis carotídea que el grupo control. En un modelo de regresión ajustado por diferentes factores de riesgo cardiovascular y otras variables independientes que podrían afectar la función cognitiva, se observó que elevados niveles de colesterol se asocian significativamente con mayor probabilidad de pertenecer al grupo DCL ($p = 0,004$). Además, las variables edad, niveles de colesterol y de aterosclerosis carotídea se relacionan significativamente con peores puntuaciones en los test que evalúan memoria.

Conclusiones: Los pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Heterozigota presentan elevada prevalencia de DCL. Elevados niveles de colesterol y de aterosclerosis carotídea se asocian con la presencia de DCL y peores resultados en los tests neuropsicológicos que evalúan memoria.

VALORES DE HDL-COLESTEROL EN LA INFANCIA Y RIESGO TROMBÓTICO

Y. Saez^a, M. Lafita^a, M. Vacas^a, I. Narvaez^a, J.D. Sagastagoitia^b, J.P. Sáez de Lafuente^c, M. Santos^a, E. Molinero^b, J.A. Iriarte^a.

^aFundación para la Investigación y Docencia de las Enfermedades Cardiovasculares (FIDEC), ^bCardiología del Hospital de Basurto

^cDepartamento de Enfermería de UPV/EHU. Bilbao.

En la actualidad existen evidencias cada vez mayores de que el colesterol HDL puede ejercer un papel protector frente a la formación de la placa aterosclerótica. Diversos estudios han demostrado el papel de la cHDL en el flujo de colesterol, así como sus propiedades antioxidantes y moduladoras de la respuesta inflamatoria. Por otro lado hay autores que relacionan concentraciones bajas de cHDL con un estado protrombótico.

Objetivo: Determinar la relación existente entre el cHDL y parámetros lipídicos y hemostáticos en la infancia.

Pacientes: 110 niños (50 niñas, 60 niños) de 6-7 años, procedentes de un estudio sobre prevalencia de hipercolesterolemia en Vizcaya. Se determinó perfil lipídico, D-Dímero, Inhibidor del Activador del Plasminógeno (PAI1) y Fibrinógeno.

Resultados: Los valores medios de todos los parámetros estudiados se muestran a continuación: colesterol total ($192,92 \pm 26,01$ mg/dl), colesterol HDL ($72,87 \pm 15,69$ mg/dl), colesterol LDL ($109,46 \pm 23,30$ mg/dl), triglicéridos ($56,24 \pm 20,35$

mg/dl), apolipoproteína B ($91,96 \pm 14,93$ mg/dl), apolipoproteína A1 ($168,4 \pm 24,55$ mg/dl), Lg Lipoproteína(a) ($1,76 \pm 1,36$), LgPAI ($3,77 \pm 3,93$), LgDímero-D ($5,53 \pm 0,49$ ng/ml), fibrinógeno ($268,61 \pm 48,59$ mg/dl). Cuando dividimos la muestra en dos grupos atendiendo a los concentraciones de HDL (1º cuartil frente a 2º y 3º cuartil), los niños con concentraciones de cHDL más bajas, presentaron concentraciones más elevadas y estadísticamente significativas de CT/cHDL, fibrinógeno y PAI1. En el análisis de correlación los valores de cHDL se asociaban de forma directa y significativa con el CT y la apo A1 e inversa y significativa con el cociente CT/cHDL, fibrinógeno y PAI1.

Conclusión: Los niños presentan unos valores de cHDL elevados, pudiendo ser responsables de los valores de CT elevados. Aumentos en la concentración de cHDL se asocian significativamente con una disminución del riesgo trombótico.