

Insulinorresistencia- Síndrome Metabólico

EL SÍNDROME METABÓLICO DEFINE UNA SITUACIÓN DE ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR. ESTUDIO DESIRE

J.F. Ascaso², A. Goday³, J. Franch⁴, R. Gabriel⁵, R. Ortega¹
y R. Dal-ré¹

¹Glaxosmithkline, ²Hospital Clínico Universitario Valencia.

³Hospital del Mar. Barcelona. ⁴Abs Raval Sud. Barcelona. ⁵Hospital la Paz. Madrid.

Objetivo: Conocer si el síndrome metabólico (SM) definido por los criterios del Informe modificado del Panel para el Tra-

tamiento del Adulto (ATPIII) y de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) indica una situación de riesgo cardiovascular (RCV) y cual de las dos es más efectiva.

Métodos: Datos del estudio "Despistaje y Seguimiento de la Insulino-Resistencia en España" DESIRE. Estudio epidemiológico, transversal, muestra randomizada de 4.231 pacientes (55,6% mujeres), mediana de la edad 61 años, asignados a centros de Atención Primaria en España. Se presentan las frecuencias de anomalías de los componentes del SM según las definiciones del ATPIII y del IDF, por sexo, así como la frecuencia de hipertensión arterial ($\geq 140/90$ mmHg) y dislipemia (cLDL ≥ 160 mg/dL, CT/chal ≥ 5 , c-No-HDL y colesterol total menos cHDL utilizando como corte 190 mg/dL). Se analizó el RCV utilizando el modelo SCORE (riesgo cardiovascular ≥ 3) en los dos grupos, ATPIII e IDF.

Resultados: La prevalencia de SM en varones de acuerdo a los criterios ATPIII e IDF fue del 30% y 33% y en mujeres del 35% y 33% respectivamente. La frecuencia de hipertensión y dislipemia fue de 60% y 23% según los criterios ATPIII y del 66% y 23% según criterios IDF. La diferencia de la incidencia de dislipemia entre hombres y mujeres fue significativa en ambos grupos ($p < 0,01$). La frecuencia de dislipemia grave, hipertensión o ambas fue de 69,5% en sujetos con SM ATPIII y de 74,7% en sujetos con SM IDF, no encontrándose diferencias significativas respecto al sexo. La Odds ratio para estimar riesgo de muerte cardiovascular (SCORE) fue 1,985 para SM IDF y 1,369 para SM ATPIII.

Conclusiones: El SM marca una situación de alto RCV tanto con los criterios del ATP III como con los de la IDF, siendo más grave, en nuestra población, la asociada con los criterios de SM IDF.

OBESIDAD ABDOMINAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR

J.F. Ascaso⁴, A. Goday², J. Franch³, R. Gabriel¹, R. Ortega⁵ y R. Dal-ré⁵

¹Hospital la Paz. Madrid. ²Hospital del Mar. Barcelona. ³Abs Raval Sud. Barcelona. ⁴Hospital Universitario Clínico de Valencia.

⁵Glaxosmithkline.

Objetivo: Investigar la prevalencia de cintura patológica y las alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular (RCV) con ella relacionada, en población asignada a centros de atención primaria (CAP).

Método: Datos del estudio DESIRE "Despistaje y Seguimiento de la Insulino-Resistencia en España". Estudio epidemiológico, transversal, muestra randomizada de 4.231 pacientes (55,6% mujeres), mediana de la edad 61 años, asignados a CAP en España. Se estudia la prevalencia de la obesidad según el criterio de perímetro de cintura (PC) (Grupos normal, límite y obesidad abdominal). Se realizó un análisis comparativo de los parámetros clínicos y analíticos en los tres grupos y se analizó el RCV utilizando el modelo SCORE (riesgo alto ≥ 5).

Resultados: La prevalencia global de obesidad abdominal y límite fue de 58,8% y 34,2% respectivamente siendo de 44,2% y 44,9% en los hombres y de 70,4% y 25,8% en mujeres. Se encontraron diferencias significativas ($p < 0,05$) entre los grupos en el valor de triglicéridos, glucemía basal y HDL. Encontramos alto RCV en el 33,5% de los sujetos con PC límite y del 59,2% en los sujetos con obesidad abdominal. El grado de obesidad abdominal se asoció significativamente con la presencia de hipertensión y diabetes ($p < 0,0001$), así como con la dislipemia ($p = 0,0006$). La asociación del RCV (SCORE) y el grado de obesidad abdominal fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) en mujeres.

Conclusiones: La prevalencia del perímetro de cintura patológica en nuestro país es alta y se acompaña de un aumento pro-

gresivo y significativo de factores de RCV (SCORE). Por ello cuantificar el perímetro de la cintura es una práctica necesaria en clínica.

EFFECTO DE LA METFORMINA EN UN MODELO DIETÉTICO DE RESISTENCIA A LA LEPTINA EN RATA

N. Roglans, L. Vilà, M.V. Perna y J.C. Laguna

Dept. Farmacología. Facultat de Farmàcia. Universitat de Barcelona.

Antecedentes: La administración de fructosa al 10% en el agua de bebida durante 15 días a ratas produce una hipertrigliceridemia y esteatosis hepática como resultado a un estado de resistencia hepática a la leptina. Asimismo, se ha descrito que la metformina, fármaco antidiabético, produce una mejora de la sensibilidad a la leptina en roedores y humanos obesos.

Objetivo: De este trabajo ha sido determinar si la metformina revierte las alteraciones metabólicas producidas por la ingesta de fructosa en rata.

Resultados: En el presente estudio observamos que la administración de fructosa en el agua de bebida (10% p/v) a ratas Sprague-Dawley macho durante 15 días produce una hipertrigliceridemia y esteatosis hepática que va acompañada de una hiperleptinemia (niveles de leptina plasmática 1,9 veces respecto al control), indicándonos un estado de resistencia a la leptina en este modelo. La fructosa provocó un incremento en la fosforilación en tirosina del factor de transcripción STAT-3 (91% vs animales control), sin que se produjera un incremento paralelo en la fosforilación en serina de STAT-3 de localización nuclear. Los niveles de ARNm de genes diana de STAT-3 (SOCS-3, Angptl4, G6PC y PEPCK) no se modificaron tras la ingesta de fructosa. La administración de metformina conjuntamente a la ingesta de fructosa no mejoró ninguna de las alteraciones producidas por la fructosa sola, ni en los parámetros plasmáticos, hepáticos o en los enzimas estudiados de la vía de señalización de la leptina.

Discusión: La fructosa produce un estado de resistencia a la leptina por un mecanismo que conlleva la activación/fosforilación de STAT-3 en posición tirosina sin fosforilar STAT-3 en posición serina, imprescindible para su completa actividad transcripcional. Esto indica un posible déficit de actividad en las vías responsables de la fosforilación de STAT-3 en serina, como la vía de las MAPK. La metformina activa la vía de las MAPK. Una alteración en esta vía de señalización no permitiría a la metformina ejercer sus efectos y podría explicar la falta de eficacia del tratamiento en este modelo animal de resistencia a la leptina.

Conclusiones: El tratamiento con metformina no mejora ninguna de las alteraciones provocadas por la ingesta de fructosa, hecho que podría estar relacionado con el mecanismo mediante el cual se produce el estado de resistencia a la leptina en este modelo animal.

Financiación: Beca SEA/FEA de Investigación Básica, 2005 y proyecto MCYT: SAF2004-03045.

LA INHIBICIÓN DE LA BIOSÍNTESIS DE COLESTEROL AFECTA LA COMPOSICIÓN DE LOS LÍPID RAFT/CAVEOLAS Y LA TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES EN LA ADIPOGÉNESIS

J. Sánchez-Wandelmer, A. Dávalos, M.A. Lasunción y R. Bustó Hospital Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá. Madrid.

Introducción y objetivo: La extracción de colesterol de las células por acción de secuestrantes, causa la desestabilización de

los dominios de membrana denominados "lipid rafts", alterando la interacción de las proteínas asociadas a estos, la señalización y la función celular que median. Además, la adipogénesis es inhibida por la desestructuración de estos dominios. La diferenciación de adipocitos está regulada por distintas vías de señalización, como son la vía de la PI3K-AKT y de las MAPKs. Este estudio pretende analizar si la inhibición de la biosíntesis de colesterol desestabiliza los "lipid rafts" y la señalización en células 3T3-L1.

Métodos: Las células 3T3-L1 tratadas 24 horas con inhibidores de la síntesis de colesterol, se lisan con carbonato y se someten a un gradiente de sacarosa para separar los "lipid rafts" del resto de membrana. Analizamos las proteínas de las fracciones del gradiente y las de señalización por western-blot. Las células se fijaron y tiñeron con anti-caveolina-1, filipina para colesterol libre y la subunidad B de la toxina colérica para GM1 y se analizaron por microscopía de fluorescencia y confocal.

Resultados: La inhibición de la biosíntesis de colesterol redujo la activación de las vías de transducción de señales (ERK1/2, p38 MAPK y AKT) en las células 3T3-L1, efecto que fue revertido por colesterol. Este tratamiento produjo también un descenso del contenido de caveolina en fracciones 2-3, correspondientes a los "lipid rafts", y un incremento en las fracciones 9-10, correspondientes a membranas, efectos que fueron restaurados al suministrar colesterol a las células. Asimismo, la depleción de colesterol provocó una disminución en el marcaje de colesterol y GM1 y en la colocalización de estos entre sí y con caveolina.

Conclusión: Los inhibidores de la biosíntesis de colesterol desestabilizan los lipid raft/caveolas afectando la asociación de las proteínas con estos dominios y la señalización que median. Todo ello muestra que el colesterol es esencial para la fisiología del adipocito.

RESISTENCIA A LA LEPTINA: EJE MAPK-AMPK Y FOSFORILACIÓN DE STAT-3 EN ser727 EN RATA ALIMENTADA CON FRUCTOSA

L. Vilà Prats, N. Roglans Ribas, M.V. Perna Rodríguez, M. Alegret Jordà y J.C. Laguna Egea

Departamento Farmacología. Facultat de Farmacia. Universitat de Barcelona.

Antecedentes: La resistencia a la leptina en ratas alimentadas con fructosa (10% en el agua de bebida), parece ser debida a un déficit de fosforilación de AMPK y de la actividad transcripcional de STAT-3, con un incremento en la expresión proteica de STAT3-Ptyr pero no de STAT3-Pser. La fosforilación en posición ser⁷²⁷ es dependiente de ERK1/2 (vía de las MAPK). Nuestro objetivo ha sido estudiar las causas que provocan la falta de actividad STAT-3 y AMPK y el papel que desempeña la vía de las MAPK en la regulación de estas actividades.

Resultados y discusión: Las ratas alimentadas con fructosa al 10% en el agua de bebida presentan hiperleptinemia (1,9X respecto control). Se observó un incremento en la expresión proteica de STAT3-Ptyr (1,9X vs control) pero no en la forma de STAT3-Pser. Dado que la vía de las MAPK se activa a partir del receptor de la leptina cuando este es fosforilado en posición 985 (OBR-PTyr985), se determinaron los niveles proteicos de este receptor; no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de estudio. Tampoco se vio modificada la expresión proteica de

MEK1/2 ni ERK1/2, últimas responsables de la fosforilación de STAT-3-Pser. Cuando se estudió la expresión y actividad de AMPK no se observaron diferencias entre los grupos control y fructosa. AMPK se activa cuando es fosforilada por LKB1, que a su vez se activa a través de ERK1/2. La relación LKB1-P/LKB1 total no se vio alterada entre los 2 grupos de estudio.

Conclusión: La falta de actividad de ERK1/2 puede ser la causa de la falta de actividad transcripcional de STAT3 y por lo tanto, del estado de resistencia a la leptina. Al mismo tiempo, la falta de fosforilación de ERK1/2, no activaría a LKB1 que tendría como consecuencia la no activación de AMPK, cinasa que aumenta el catabolismo de los ácidos grasos y que sería una de las causas de la hipertrigliceridemia y esteatosis hepática observadas en estas ratas fructosa.

Financiación: FIS PI060247.

AUSENCIA DE ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO RS7566605 CERCANO AL GEN INSIG2 CON PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y LIPÍDICOS EN UNA POBLACIÓN MEDITERRÁNEA DE ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR

D. Corella², M. Arregui¹, P. Carrasco², F. Francés², J.V. Sorlí², C. Sáiz², S. Ruiz de la Fuente², A. Sabater², O. Coltell¹, O. Portolés² y C. Orteg²

¹Universitat Jaume I. Valencia. ²Facultad de Medicina. Universidad de Valencia.

El SNP rs7566605 situado unas 10 kilobases antes del gen *INSIG2* (insulin-induced gene 2) se ha propuesto como candidato en la predicción del riesgo de obesidad (ROb), mostrando efectos recesivos en muestras independientes de distintos países. Sin embargo, otros estudios no han replicado estos hallazgos sugiriendo que las asociaciones tendrían lugar en poblaciones con elevado IMC y resistencia insulínica. Además, el *INSIG2* presenta relevancia en el metabolismo lipídico. Nuestro objetivo ha sido estimar la asociación entre el rs7566605 con parámetros antropométricos y lipídicos en una población mediterránea de alto riesgo cardiovascular: 677 participantes (66% mujeres) del estudio PREDIMED (PREvención con DIeta MEDiterránea) reclutados en Valencia (media edad: 67 ± 7 años). Se han obtenido datos bioquímicos, antropométricos, del estilo de vida y genéticos. La prevalencia de genotipos de este SNP ha sido: 47% GG, 41% GC y 12% CC, sin diferencia por sexo. No hubo diferencias significativas de IMC según el rs7566605 ($31,4 \pm 5,5 \text{ kg/m}^2$ en GG; $31,4 \pm 5,3 \text{ kg/m}^2$ en GC; $30,5 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$ en CC) ni cuando se consideraron efectos codominantes ($P = 0,389$) o recesivos ($P = 0,171$). Al estratificar por género no se encontró asociación con el IMC ni en hombres ($29,6 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$ en GG+GC vs $29,6 \pm 4,4 \text{ kg/m}^2$ en CC; $P = 0,959$) ni en mujeres ($32,3 \pm 5,7 \text{ kg/m}^2$ en GG + GC vs $31,2 \pm 5 \text{ kg/m}^2$ en CC; $P = 0,182$). El perímetro de cintura no difirió por genotipo en ningún estrato. El ROb asociado al genotipo CC en comparación con los demás no alcanzó la significación estadística ni de manera global ($OR=1,13$; IC 95%: 0,69-1,83; $P = 0,632$) ni estratificado por sexo. No hubo diferencias significativas de glucemia, colesterol total, C-LDL, C-HDL o triglicéridos según este SNP ni en el total de la población ni por género, tanto en modelo codominante como recesivo.

Conclusión: El SNP rs7566605 no se asocia con parámetros antropométricos ni lipídicos en esta población mediterránea a pesar de su perfil de alto riesgo cardiovascular.

LA OBESIDAD ABDOMINAL SE ASOCIA A ALTERACIONES DE LA REACTIVIDAD VASCULAR INDEPENDIENTEMENTE DE OTROS FACTORES DE RIESGO

C.F. Rueda-Clausen¹, J. Calderón¹, I.C. Bolívar¹, V.R. Castillo¹, M. Gutiérrez¹, M. Carreño¹, M.P. Oubiña², V. Cachofeiro², I. Aranguez³, P. López-Jaramillo¹ y V. Lahera²

¹Fundación Cardiovascular de Colombia. ²Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid. ³Facultad de Farmacia, Universidad Complutense Madrid.

Antecedentes: La obesidad abdominal se considera actualmente como un factor de riesgo independiente para la aparición de eventos cardiovasculares. Numerosos mecanismos podrían participar en este proceso, entre ellos los factores inflamatorios y las adiponquinas producidos por el tejido adiposo visceral.

Objetivo: Estudiar la reactividad vascular ex vivo en pacientes obesos y no obesos y correlacionarla con las concentraciones circulantes de adiponquinas y con la presencia de factores de riesgo cardiovascular.

Métodos: De un total de 160 pacientes sometidos a by-pass coronario, se incluyeron en el estudio n = 17 pacientes con peso normal, y n = 17 con obesidad abdominal (circunferencia abdominal = 80cm para mujeres y ≥ 90cm para hombres, según criterios de la IDF para Latinoamérica). La reactividad vascular se estudió en segmentos de arterias mamarias obtenidos de los pacientes durante la cirugía. Antes de la cirugía y en ayunas se obtuvieron muestras de sangre para determinar el perfil lipídico y las concentraciones plasmáticas de glucosa, proteína C reactiva, IL-6 e IL-1β, TNFα, P-selectina, la VCAM-1, leptina y adiponectina. Las concentraciones de leptina fueron mayores ($6,2 \pm 0,8$ vs $10,3 \pm 2,1$ ng/mL, $p < 0,05$) y las de adiponectina menores ($7,41 \pm 0,7$ vs $5,65 \pm 0,6$ ng/mL, $p < 0,05$), en los pacientes obesos. A excepción del peso, el índice de masa corporal y el perímetro de cintura, no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en los parámetros bioquímicos y metabólicos ni inflamatorios. La relajación dependiente de endotelio de las arterias mamarias a la acetilcolina (Ach, 10^{-10} - 10^{-5} M), e independiente de endotelio a nitroprusiato sódico (SNP, 10^{-10} - 10^{-5} M) fue menor en el grupo de obesos. La respuesta constrictora a la angiotensina II (10^{-10} - 10^{-6} M) y a KCl fue también mayor en el grupo de obesos.

Conclusiones: La elevada concentración plasmática de leptina y la reducida de adiponectina podrían estar relacionadas con la disfunción endotelial, la alterada respuesta relajante y constrictora del músculo liso vascular, y el aumento de respuesta a la angiotensina II observadas en pacientes obesos.

INFLUENCIA DE LA GRASA DE LA DIETA SOBRE LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO

R. Gallego Morales, J. Delgado Lista, P. Pérez Martínez, A. Lozano, J.A. Moreno Gutiérrez, J.A. Paniagua González, F. Pérez Jiménez y J. López Miranda

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

Objetivo: Determinar el efecto de la ingesta prolongada de cuatro dietas con distinta composición de grasa sobre la composición de grasa corporal en pacientes con síndrome metabólico.

Metodología: 37 voluntarios con criterios de síndrome metabólico según ATP-III fueron sometidos durante doce semanas, de forma aleatorizada, a una de las siguientes cuatro dietas: una dieta rica en grasa saturada (SFA) con 38% de grasa (16% SFA, 12% Monoinsaturada (MUFA), 6% Poliinsaturada (PUFA)), una dieta

rica en grasa MUFA con 38% de grasa (8% SFA, 20% MUFA, 6% PUFA), una dieta baja en grasa y rica en hidratos de carbono complejos (CHO) con un 28% de grasa (8% SFA, 11% MUFA, 6% PUFA) y placebo, y una dieta baja en grasa y rica en CHO complejos con 28% de grasa (8% SFA, 11% MUFA, 6% PUFA) con un suplemento de 1 g/día de n-3. Se determinó la composición de grasa corporal mediante Absorciometría Dual de Rayos X (DEXA).

Resultados: La dieta baja en grasa y rica en CHO con suplemento de n-3 indujo un descenso de la grasa corporal total ($p = 0,001$) y a nivel troncular ($p = 0,007$), no observándose ningún efecto de las otras dietas sobre dichos parámetros. La dieta rica en MUFA indujo un incremento del porcentaje de grasa a nivel abdominal ($p = 0,019$) mientras que en los sujetos sometidos a la dieta baja en grasa y rica en CHO complejos se observó un descenso de la misma ($p = 0,05$). No se observó ningún efecto de las otras dietas sobre el porcentaje de grasa abdominal ni sobre la distribución de grasa en brazos y piernas.

Conclusiones: Nuestro estudio sugiere que la cantidad y calidad de la grasa que se ingiere en la dieta influye sobre la composición de la grasa corporal en pacientes con síndrome metabólico. La dieta rica en ácidos grasos n-3 disminuyó la cantidad de grasa corporal total y a nivel troncular. El porcentaje de grasa abdominal aumentó con una dieta rica en grasa MUFA, mientras que disminuyó con una dieta baja en grasa y rica en CHO complejos.

EL OLEATO ATENUA EL EFECTO PROINFLAMATORIO CAUSADO POR EL PALMITATO EN CÉLULAS MUSCULARES ESQUELÉTICAS

T. Coll Iglesias, X. Palomer Tarridas, J. Laguna Egea y M. Vázquez Carrera

Farmacología i Química Terapéutica. Universitat de Barcelona.

Estudios recientes han demostrado que la exposición de células musculares esqueléticas al ácido graso saturado palmitato incrementa la expresión y secreción de la citocina interleucina-6 (IL-6) a través de la activación del factor de transcripción proinflamatorio NF-kB. El objetivo de este estudio ha sido evaluar si la exposición al ácido graso oleato es capaz de revertir los efectos del palmitato. Células musculares esqueléticas C2C12 fueron expuestas a palmitato 0,5 mM, oleato 0,5 mM o palmitato 0,5 mM más oleato (0,1 mM o 0,3 mM). Tras 16 horas de tratamiento se observó que la adición de oleato 0,1 mM y 0,3 mM reducía la secreción de IL-6 en un 41% ($p < 0,01$) y 55% ($p < 0,001$), respectivamente, respecto a las células tratadas con palmitato. También se observó un aumento de la unión de proteínas nucleares a la sonda NF-kB en las células expuestas a palmitato que se revertía al coincubarlas con oleato 0,1 mM y 0,3 mM en el ensayo de retardación de la movilidad electroforética (EMSA). Estos resultados indican que el oleato previene el efecto proinflamatorio causado por el palmitato.

Este estudio ha sido financiado por el proyecto SAF 06-01475 y por el ISCIII-RETIC-RD06/FEDER.

LA COMBINACIÓN ATORVASTATINA/AMLODIPINO REVIERTE COMPLETAMENTE LA HIPERTENSIÓN Y LA HIPERTRIGLICIRIDEMIA EN UN MODELO ANIMAL DE SÍNDROME METABÓLICO

R. Rodríguez Calvo, E. Barroso Fernández, J. Laguna Egea y M. Vázquez Carrera

Farmacología y Química Terapéutica. Universidad de Barcelona.

En este estudio hemos evaluado el efecto de atorvastatina (ATV, 30 mg/Kg/día) y amlodipino (AML, 5 mg/Kg/día) por se-

parado, y combinando los 2 fármacos, sobre las alteraciones metabólicas del síndrome metabólico en un modelo animal de síndrome metabólico (ratas Sprague-Dawley macho alimentadas con una dieta suplementada con un 50% de fructosa). Después de 30 días de tratamiento los animales fueron sacrificados y procedimos a la obtención de muestras de plasma e hígado. El grupo que recibió fructosa presentaba un aumento de la tensión arterial del 15% ($p < 0,05$) e hipertrigliciridemia (inducción de 1,5 veces, $p < 0,001$) respecto al grupo alimentado con dieta normal. El tratamiento con AML, ATV y la combinación de los 2 fármacos disminuyó la presión arterial a valores inferiores a los del grupo control. Los animales tratados con ATV presentaron una reducción de los niveles de triglicéridos del 45% ($p < 0,01$) respecto al grupo fructosa. La asociación de ATV + AML disminuyó incluso más la hipertrigliciridemia (59%, $p < 0,001$) que el grupo ATV, alcanzando valores similares a los del grupo control, pero las diferencias no fueron significativas respecto al grupo ATV. Cuando analizamos los efectos de los fármacos sobre los genes lipogénicos hepáticos observamos que la combinación ATV + AML reducía la expresión de la ácido graso sintasa (50% $p < 0,05$), y de la glicerol 3-fosfato aciltransferasa-1 (57% $p < 0,01$) respecto al grupo fructosa. Los cambios en la expresión de estos genes implicados en la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos parecen ser debidos a una reducción de la translocación y de la actividad del factor de transcripción proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos (ChREBP). Este estudio ha sido financiado por Pfizer.

PATRÓN CIRCADIANO DE LA PRESIÓN ARTERIAL Y SÍNDROME METABÓLICO SEGUN ATP-III

M.L. Chayán², R. Hermida¹, C. Calvo², D. Ayala¹, J.E. López Paz², M. Rodríguez², M.J. Fontao¹, R. Soler¹, A. Mojón¹, I. Alonso¹ y J.R. Fernández¹

¹Laboratorio de Bioingeniería y Cronobiología. Universidad de Vigo.
²Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela.

Objetivos: De acuerdo con los criterios del ATP-III, el síndrome metabólico (SM) se ha definido como la presencia de al menos tres de los siguientes factores: perímetro de cintura elevado, triglicéridos elevados, colesterol HDL bajo, presión arterial (PA) elevada, glucosa en ayunas elevada. Esta definición ha sido revisada recientemente reduciéndose el umbral de glucosa de 110 a 100 mg/dl. Aparte del esperado aumento del riesgo cardiovascular asociado a valores más altos de glucosa, las características de los pacientes que son diagnosticados con SM utilizando la nueva definición y no lo habían sido en el umbral anterior merecen ser investigadas.

Sujetos y métodos: Se estudiaron 2.905 pacientes hipertensos no diabéticos (1.330 hombres y 1.575 mujeres) de $51,3 \pm 12,4$ años de edad, que no tenían SM de acuerdo con la definición anterior de ATP-III (glucosa ≥ 110 mg/dl). De ellos, 1.177 pacientes no recibían tratamiento en el momento del estudio. Un total de 490 pacientes (161 no tratados y 329 tratados) se clasificaron con SM utilizando la definición revisada (glucosa ≥ 100 mg/dl). La PA se monitorizó ambulatoriamente cada 20 minutos entre las 07:00 y las 23:00 horas y cada 30 minutos por la noche durante 48 horas consecutivas. La actividad física se monitorizó simultáneamente cada minuto con un actígrafo de muñeca, y la información así obtenida se utilizó para calcular las medias diurna y nocturna de PA para cada paciente en función de su horario individual de actividad y descanso. En todos los casos se realizó una analítica completa el día de inicio de la monitorización.

Resultados: Entre los pacientes no tratados, la prevalencia del patrón no-dipper fue mayor en presencia de SM (52,2 frente al 37,5% en pacientes sin SM, $p < 0,001$). Entre los pacientes tratados también se documentó un aumento en la prevalencia del patrón no-dipper en presencia de SM (51,7 frente al 43,2%, $p = 0,005$). La profundidad (descenso relativo en la media nocturna de la PA con respecto a la media diurna) fue menor en los pacientes con SM, tanto entre los pacientes no tratados (10,1 frente a 11,4; $p = 0,022$) como entre los que fueron estudiados bajo el efecto de medicación antihipertensiva 88,9 frente a 10,0 en ausencia de SM; ($p = 0,014$), debido fundamentalmente a la elevación significativa en la media nocturna de la PA en los pacientes con SM.

Conclusiones: Este estudio documenta un aumento significativo en la prevalencia del patrón no-dipper de la PA en pacientes con nuevo diagnóstico de SM utilizando la definición revisada del ATP-III, lo que podría estar asociado a un mayor riesgo cardiovascular en comparación con los pacientes que no tienen SM. Los resultados corroboran la progresiva pérdida de profundidad asociada al aumento de glucosa, incluso dentro del rango no diabético.

FACTORES DE RIESGO DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN PACIENTES SIN DIABETES NI INTOLERANCIA A LA GLUCOSA.

DESARROLLO DE UNA ECUACIÓN LOGÍSTICA

M.T. Arias García, N.E. Larreinaga Ulloa, K.A. Plaza Vilatuña y A. Cortina Alonso

CS Ventanielles/Colloto. Oviedo.

Objetivo: Estudiar los factores de riesgo de RI.

Sujetos y métodos: Estudio descriptivo transversal, realizado en atención primaria, sobre población general de 40 a 74 años. El tamaño de la muestra se fijó en 407 pacientes. Se excluyeron diabéticos e intolerantes. La RI fue definida según OMS (HOMA = 2,88). Para el cálculo de los intervalos de confianza (IC) de una proporción se utilizó la aproximación cuadrática de Fleiss, y la t de Student para comparar medias. Para valorar la asociación de variables cualitativas se utilizó la χ^2 , y como medida de asociación la odds ratio (OR). Para controlar interacciones y factores de confusión se ha utilizado la regresión logística (variable dependiente: RI; independientes aquellas que presentaron una $p < 0,10$ en el análisis bivariante mas la edad y sexo. El método de introducción de las variables ha sido por pasos hacia delante.

Resultados: Hemos estudiado 305 pacientes (43,6% hombres). La prevalencia de RI fue 25,2% (IC 95% 20,5-30,6). Tras realizar la regresión logística las variables que han permanecido en el modelo fueron:

Pasos	Variables	beta	Eeb	p	OR	IC 95%
1	Glucemia	0,1189	0,0195	< 0,0001	1,13	1,08-1,17
2	IMC	0,2311	0,0453	< 0,0001	1,26	1,15-1,38
3	HDL-C	-0,0462	0,0151	< 0,01	0,95	0,93-0,98
4	PAD	0,0482	0,0175	< 0,01	1,05	1,01-1,09
	Constante	-21,0111				

El ajuste del modelo: χ^2 Hosmer-Lemeshow 6,83 ($p = 0,55$). El área bajo la curva ROC ha sido 0,90 (IC 95% 0,87-0,94).

Conclusiones: La edad y el sexo no influyen en el diagnóstico de RI. Tras la regresión logística hemos encontrado un modelo con cuatro variables: glucemia, IMC, PAD y HDL-C La ecua-

ción logística obtenida sería = $1/(1 + \exp(-21,01) - (0,1189^*(\text{glucemia})) - (0,2311^*(\text{IMC})) - (-0,0462^*(\text{HDL-C})) - (0,0482^*(\text{PAD}))$), creemos que puede tener utilidad para el diagnóstico de RI con variables disponibles en atención primaria.

VALIDACIÓN DE UNA ECUACIÓN LOGÍSTICA DE PROBABILIDAD DIAGNÓSTICA DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN POBLACIÓN NO DIABÉTICA

L. Díaz González, A. Alvarez Cosmea, M.T. Arias García y K.A. Plaza Vilatúa

CS Ventanielles/Colloto. Oviedo.

Objetivo: Validación de la ecuación logística $RI = 1/(1 + \exp(-21,01) - (0,1189^*(\text{glucemia})) - (0,2311^*(\text{IMC})) - (-0,0462^*(\text{HDL-C})) - (0,0482^*(\text{PAD}))$) obtenida previamente en su capacidad de predecir RI.

Sujetos y métodos: La validez de criterio se midió por su correlación con otros métodos de medir RI y por la capacidad de la ecuación para predecir RI (según criterios OMS con HOMA = 2,88 como punto de corte) por medio de las curvas ROC. Se comparó con el índice de McAuley y con la razón triglicéridos/HDL-C (TG/HDL-C).

Resultados: Las variables que han entrado en la ecuación son representantes de cada una de las dimensiones del SM (una de sus bases fisiopatológicas es la RI) (validez de contenido y aparente).

¹ p	RL ¹	TG/HDL-C	Mc Auley	I ²	HOMA	Bennett	QUICKI	I/G ³
RL ¹	1	0	0	0	0	0	0	0
TG/HDL-C	0,359	1	0	0,019	0,012	0	0	0,026
McAuley	-0,517	-0,669	1	0	0	0	0	0
I ²	0,272	0,135	-0,462	1	0	0	0	0
HOMA	0,319	0,144	-0,46	0,994	1	0	0	0
Bennett	-0,497	-0,258	0,729	-0,403	-0,406	1	0	0
QUICKI	-0,606	-0,302	0,806	-0,58	-0,588	0,935	1	0
I/G ³	0,217	0,127	-0,46	0,994	0,977	-0,395	-0,565	1

¹RL: predicción calculada por la regresión logística; ²I: insulinenia; ³I/G: Insulinemia/glucemia.

Área	Error típ.	p	IC 95%
RL	0,90	0,02	0,000
TG/HDL	0,71	0,03	0,000
McAuley*	0,91	0,02	0,000

*Recíproco McAuley.

Conclusiones: Nuestro modelo se correlaciona con otras medidas de RI y predice la RI mejor que la razón TG/HDL-C y de forma similar a índices más complejos como el de McAuley.

ECUACIÓN LOGÍSTICA DE PROBABILIDAD DE RESISTENCIA A LA INSULINA POR CATEGORÍAS. DESARROLLO DE UN ÍNDICE. ¿UN MÉTODO PRÁCTICO DE DIAGNÓSTICO DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN POBLACIÓN NO DIABÉTICA?

V. López Fernández, S. Suárez García, N.E. Larreinaga Ulloa y A. Cortina Alonso

CS Ventanielles/Colloto. Oviedo.

Objetivo: Convertir la ecuación ($RI = 1/(1 + \exp(-21,01) - (0,1189^*(\text{glucemia})) - (0,2311^*(\text{IMC})) - (-0,0462^*(\text{HDL-C})) - (0,0482^*(\text{PAD}))$)

(0,0482^{*}(PAD))) previamente obtenida y validada en categorías para facilitar su uso sin perder significación.

Sujetos y métodos: Las variables continuas se transformaron en categorías y luego se realizó otra regresión logística. Los pesos de cada categoría del modelo se calcularon redondeando los coeficientes beta del modelo logístico. Se calculó el valor de las puntuaciones de cada sujeto y se sumaron en un índice. Para valorar el ajuste del modelo se utilizó la χ^2 Hosmer-Lemeshow y el área bajo la curva ROC. Para comparar medias se ha utilizado la "t" Student.

Resultados: Variables en la ecuación:

		Beta	Puntuación	eeb	p
IMC	< 26		0		0
	26-29,9	1,171	1	0,604	0,052
Glucemia	≥ 30	2,529	2,5	0,572	0
	< 90		0		0
HDL-C	90-99,9	1,65	1,5	0,556	0,003
	≥ 100	3,033	3	0,557	0
PAD	50-59,9		0		0,005
	< 50	0,367	0,5	0,401	0,361
	≥ 60	-1,055	-1	0,457	0,021
Constante	< 85		0		0,001
	≥ 85 y/o HTA	1,18	1	0,369	0,001
		-1,899			

El modelo presentó χ^2 Hosmer-Lemeshow 7,46 (p = 0,49). El área bajo la curva ROC ha sido 0,89 (IC 95% 0,85-0,93). El índice tiene un rango entre -1 y 7. La media en nuestra población ha sido 2,9 (DT 2,2). En hombres ha sido 3,3 (DT 2,1) y en mujeres 2,6 (DT 2,3) (p < 0,05). En pacientes con RI la media ha sido 5,1 (DT 1,3) y en pacientes no RI 2,1 (DT 1,9) (p < 0,001).

Conclusiones: El índice derivado de la ecuación logística por categorías presenta un buen ajuste del modelo y es sencillo de utilizar.

VALIDACIÓN DE UN ÍNDICE DE PROBABILIDAD DIAGNÓSTICA DE RESISTENCIA A LA INSULINA POR CATEGORÍAS EN POBLACIÓN NO DIABÉTICA

S. Suárez García, L. Díaz González, V. López Fernández, K.A. Plaza Vilatúa y N.E. Larreinaga Ulloa

CS Ventanielles/Colloto. Oviedo.

Objetivos: Comprobar si la ecuación logística por categorías y del índice resultante predice RI. Encontrar el punto de corte para el diagnóstico de RI. Compararlo con otros métodos utilizados en el diagnóstico de RI.

Sujetos y métodos: La validez de criterio se midió por la capacidad del índice para predecir RI (según criterios HOMA) por medio de las curvas ROC. Para buscar el punto de corte se utilizó el Índice de Youden = Sensibilidad (S) -(1-Especificidad (E)). Se comparó con el índice de McAuley y SM ATP III.

Resultados: El índice tiene un rango entre -1 y 7. La media en nuestra población ha sido 2,9 (DT 2,2). En hombres ha sido 3,3 (DT 2,1) y en mujeres 2,6 (DT 2,3) (p < 0,05). En pacientes con RI la media ha sido 5,1 (DT 1,3) y en pacientes no RI 2,1 (DT 1,9) (p < 0,001). La curva ROC ha sido:

Área	Error típ.	P	IC 95%
0,889	0,020	0,000	0,85-0,93

El mejor punto de corte para RI fue 3,5 y presentó una S= 89,6%, E= 77,2%, valor predictivo positivo (VPP) = 57,0% y VP negativo (VPN)= 95,7%. El ATP III presentó S= 44,2%, E=91,7%, VPP= 64,2% y VPN= 82,9%. McAuley (punto corte 5,8) presentó S= 63,6%, E= 89,9%, VPP= 68,1% y VPN= 82,9.

Conclusiones: El objetivo de nuestro trabajo ha sido la construcción de un índice para predecir con variables disponibles en atención primaria, en un momento dado RI. Nuestro índice predice mejor RI que el ATP III y al menos es tan bueno como el índice de McAuley. Ha sido realizado en una población semiurbana, habría que comprobar su utilidad en otras poblaciones. Es muy fácil de usar:

(Más de 3,5 puntos: = Resistencia a la Insulina)

IMC	Glucemia	HDL-C	PAD
< 26	0	< 90	0
26-29,9	1	90-99,9	1,5
≥ 30	2,5	≥ 100	3
		< 50	0,5
		50-59,9	0
		≥ 60	-1
		≥ 85 y/o HTA	1

PRESENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO EN LA EDAD INFANTIL DE UNA POBLACIÓN CON UNA PREVALENCIA MUY ALTA DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

I. Tinoco⁴, A. Mangas¹, R. Toro⁴, M. Sancho⁴, A. Barba², M.J. Santi⁴ y M.C. Garcés³

¹Hospital Universitario Puerta del Mar. Universidad de Cádiz.

²Universidad de Cádiz. ³Fundación Jiménez Díaz. Madrid. ⁴Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

Introducción: El Síndrome metabólico (SM) en la población es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV) o de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). El SM, frecuente en los adultos, es posible que tenga su inicio en la infancia.

Objetivo: Analizar la presencia de alteraciones metabólicas asociadas al SM, en la edad infantil de una población con alta mortalidad por cardiopatía isquémica.

Material y métodos: Es un diseño ecológico, se estudia una provincia española con una alta mortalidad por cardiopatía isquémica en la edad adulta (141/100.000).

A todos los niños se les realizó mediciones antropométrica y se determinó la concentración plasmática de Colesterol total, c-HDL, c-LDL y c-VLDL, Triglicéridos y Apolipoproteínas A-I y B, glucemia e insulinemia para el cálculo de HOMA. Se definió resistencia a la insulina (RI) cuando los valores de HOMA son superiores a 1,28, percentil 90 de la población.

Resultados: La población incluye 229 niños, 54,6% varones. La edad media era de 6,7 años. La prevalencia de obesidad (IMC > 20,1 Kg/m²) y de sobrepeso (IMC > 17,6 Kg/m²) fue del 15,7% y del 17,5% respectivamente. Existe una correlación significativa positiva del IMC con los triglicéridos ($p < 0,01$), insulinemia ($p < 0,01$) y el índice HOMA ($p < 0,01$) y negativa con el c-HDL ($p < 0,05$) y apo A-I ($p < 0,01$). Veinte niños (8,7%) presentan alteraciones metabólicas incluidas en el diagnóstico de SM (según criterios modificados del ATP III para población infantil). El SM está correlacionado de forma positiva con los niveles de HOMA ($p < 0,01$) e insulinemia ($p < 0,05$). En estos, el 56,25% presentan RI, sin embargo la presencia de la misma en los niños que no cumplían los criterios diagnósticos fue del 20,94%.

Conclusión: En nuestra población hay una alta prevalencia de alteraciones metabólicas que conducen al diagnóstico de SM e insulinorresistencia. Ello podría contribuir a la elevada mortalidad cardiovascular presente en la edad adulta.

LA HIPERINSULINEMIA CONDICIONA EL RIESGO DE EVENTO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO: CARACTERIZACIÓN DEL SISTEMA DE LA NADPH OXIDASA

J. Bidegain Aizpun², A. Fortuño Gil², G. San José Enériz², P. Robador Llorente², O. Beloqui Ruiz¹, M.F. Landecho Acha¹, J. Díez Martínez² y G. Zalba Goñi²

¹Clinica Universitaria. Pamplona. ²Centro de Investigación Médica Aplicada. Pamplona.

La resistencia a la insulina (RI) es la principal característica fenotípica de los pacientes con síndrome metabólico (SM). El estrés oxidativo juega un papel crítico en el desarrollo de esta patología, donde la NADPH oxidasa es la principal fuente de anión superóxido (O_2^-). El objetivo del presente trabajo fue analizar si la RI era capaz de condicionar el grado de estrés oxidativo en los pacientes con SM. La producción de O_2^- dependiente de la NADPH oxidasa fue valorada mediante luminiscencia en células mononucleares obtenidas de 125 pacientes diagnosticados con SM, al cumplir 3 o más criterios de la NHLBI-2005. La RI fue valorada mediante el índice HOMA. La expresión proteica de los diferentes componentes de la NADPH oxidasa se analizó mediante Western blot. Los estudios *in vitro* se realizaron en una línea celular de macrófagos murinos (RAW 264,7). El grupo de pacientes con RI, presentaba un mayor riesgo de evento cardiovascular, valorado mediante el índice PROCAM. Además, este grupo de pacientes presentaba altos niveles de nitrotirosina, un marcador aterogénico de estrés oxidativo, así como una mayor actividad NADPH oxidasa en comparación con el grupo de pacientes sin RI. Asociado a este fenómeno, los pacientes con RI presentan una mayor expresión de la proteína p22phox, una subunidad esencial de la NADPH oxidasa, lo cual sugiere una asociación entre los niveles de p22phox y el grado de activación de la NADPH oxidasa. De hecho en los estudios *in vitro*, la insulina (100 nM) estimuló de forma tiempo dependiente la expresión de la proteína p22phox. Además, en experimentos con el gen reportero de la luciferasa, la insulina estimuló la actividad transcripcional del promotor de p22phox. En resumen, los pacientes con RI exhiben un mayor riesgo de accidente cardiovascular, que se encuentra asociado con la activación de la NADPH oxidasa. Además, nuestros hallazgos sugieren que la hiperinsulinemia desempeña un papel crítico en la activación de la NADPH oxidasa fagocítica, al aumentar la expresión de la subunidad p22phox.