

Inflamación, estrés oxidativo y arteriosclerosis

CONSISTENTE ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO RS7903146 EN EL GEN TCF7L2 CON MAYOR RIESGO DE DIABETES EN POBLACIÓN MEDITERRÁNEA ESPAÑOLA

P. Carrasco^a, J. Rico-Sanz^b, J.I. González^a, S. Ruiz de la Fuente^a, E.M. Asensio^a, R. Estruch^c y D. Corella^a

^aDepartamento Medicina Preventiva y CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. Universidad de Valencia. Valencia. España.

^bCenter for Lifestyle Medicine, Department of Health Professions.

College of Health. University of Central Florida. Florida. Estados Unidos.

^cHospital Clínic Universitari. Barcelona y CIBER

Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. Barcelona. España.

Objetivo: La diabetes tipo 2 (DT2) se relaciona con mayor riesgo de enfermedad aterosclerótica y la hiperglucemia puede inducir la expresión de moléculas de adhesión celular (ICAM, VCAM) y citocinas (IL6 y PCR). Posiblemente asociado con dichos mecanismos, el gen transcriptional factor 7-like 2 (TCF7L2) han sido recientemente asociada con DT2 en diferentes poblaciones pero existen pocos datos en población mediterránea. Nuestro objetivo es valorar el impacto de dicho gen en el riesgo de diabetes y marcadores de inflamación en población mediterránea de alto riesgo cardiovascular.

Métodos: Se incluyeron 1.001 participantes del estudio PREDIMED (Prevención Dieta Mediterránea) reclutados en Valencia, bien diabéticos o que reunieran tres o más de los siguientes criterios: dislipemia, hipertensión, sobrepeso, antecedentes familiares de cardiopatía precoz o tabaquismo. Se ha determinado la glucemia en ayunas, lípidos plasmáticos, IL-6; PCR, VCAM e ICAM. Se aisló el ADN genómico y se determinó el polimorfismo rs7903146 (C > T) en el gen TCF7L2.

Resultados: La prevalencia de diabetes fue de 47,4%. La frecuencia de genotipos fue: 38,1% CC, 47,7% CT y 14,3% TT, siendo la frecuencia alélica del alelo T: 0,38. Se hallaron diferencias significativas de concentraciones plasmáticas de glucosa según el genotipo (CC: 117,3 ± 37,8; CT: 124,1 ± 41,1; TT: 128,7 ± 45,2 mg/dl; p = 0,011). Se calculó el riesgo de diabetes de los portadores de alelo T frente a los sujetos CC. Los

portadores del alelo T presentan un mayor riesgo de diabetes (OR = 1,4; 95% IC: 1,1-1,8; p = 0,022) con respecto a individuos CC. Estos resultados son consistentes con los descritos en otras poblaciones, resaltando la relevancia de este polimorfismo. También se obtuvieron diferencias significativas de VCAM según el genotipo (CC: 914,3 ± 355,4, CT: 1.147,0 ± 422,6 TT: 1.258,1 ± 447,3 ng/ml p = 0,001). Los individuos TT presentaron mayores concentraciones de PCR, pero sin alcanzar la significación estadística (CC: 2,8 ± 1,8, CT: 2,7 ± 2,3 TT: 4,2 ± 5,0 µg/ml p = 0,251). No se obtuvieron diferencias para IL-6 e ICAM.

Conclusión: El alelo T del polimorfismo rs7903146 en el gen TCF7L2 se asocia con un mayor riesgo de diabetes en población mediterránea española, siendo consistente con los resultados en otras poblaciones europeas y americanas.

EFFECTO DE LA ADICIÓN DE FITOSTEROLAS A UNA BEBIDA LÁCTEA BAJA EN GRASA SOBRE PARÁMETROS DE ESTRÉS OXIDATIVO EN UNA POBLACIÓN HIPERCOLESTEROLÉMICA

C. Bañuls Morant, M. Rocha Barajas, M.L. Martínez-Triguero, A. López Ruiz, V.M. Víctor González y A. Hernández-Mijares
Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

Introducción y objetivos: La elevación plasmática de LDL se considera un factor de riesgo de desarrollo prematuro de enfermedad cardiovascular. Como medida terapéutica cuando los niveles son moderadamente elevados se utilizan los fitosterolos (PS), ya que reducen el colesterol total y el LDL. Por otra parte, también se sabe que los PS reducen los niveles de carotenoides que actúan como antioxidantes endógenos liposolubles. El objetivo de este trabajo es evaluar si la reducción de los carotenoides podría generar un descenso en las defensas antioxidantes totales y, por lo tanto, un incremento del estrés oxidativo.

Material y métodos: Se seleccionaron 40 pacientes moderadamente hipercolesterolémicos a los que previamente se les había recomendado el seguimiento de una dieta mediterránea baja en colesterol y grasa saturada. Posteriormente, los sujetos se dividieron en dos grupos; uno control que continuó con la dieta y otro al que se le enriqueció diariamente con una bebida láctea que contenía 2 g de PS durante 3 meses. Valoramos el perfil lipídico, la concentración de carotenoides -luteína, criptoantina, licopeno y beta-caroteno), la susceptibilidad a la oxidación de las LDL, los antioxidantes totales y la peroxidación lipídica.

Resultados: La adición de los PS a la dieta redujo el LDL y el colesterol en un 6,3% y 9,8%, respectivamente. Adicionalmente, se observó una reducción en la concentración de criptoantina del 29%. Sin embargo, no se observaron cambios en la susceptibilidad a la oxidación de las LDL -valorado como el tiempo que tardan en consumirse los antioxidantes endógenos asociados a las partículas LDL- ni en los antioxidantes totales ni en la peroxidación lipídica -valorada como concentración sérica de malondialdehído-.

Conclusión: La reducción de los carotenoides mediada por los PS, no conduce a un empeoramiento global de las defensas antioxidantes ni a un incremento en los parámetros de estrés oxidativo.

EFFECTO DE LOS POLIFENOLES DEL ACEITE DE OLIVA VIRGEN EN LA EXPRESIÓN GÉNICA DE CÉLULAS MONONUCLEARES EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO

A. Camargo, J. Ruano, A. Jiménez, M.J. Gómez, M. Moreno, B. García, J. Caballero, J. López Miranda y F. Pérez Jiménez
CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERON). Hospital Universitario Reina Sofía. Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Córdoba. España.

Introducción: Estudios experimentales han mostrado que la ingesta de aceite de oliva reduce la respuesta pro-inflamatoria. Este efecto beneficioso podría ser debido a las propiedades antioxidantes de componentes minoritarios del aceite de oliva, especialmente de los polifenoles. El estrés oxidativo postprandial y la respuesta inflamatoria son mecanismos deletéreos en la patogénesis del síndrome metabólico. No obstante, son escasos los estudios in vivo del efecto postprandial de los polifenoles del aceite de oliva en la expresión génica.

Objetivos: Identificar genes que cambian su expresión en respuesta al consumo de aceite de oliva virgen rico en polifenoles.

Metodología: Siete pacientes (3 hombres y 4 mujeres) con síndrome metabólico recibieron, usando un diseño aleatorio cruzado, 2 tipos de aceite de oliva que difieren en el contenido en polifenoles (396 ppm, 70 ppm). El aceite se administró, mediante un diseño aleatorio cruzado, en forma de desayuno 2 días diferentes separados por 1 semana. Se aislaron células mononucleares de sangre periférica a las 4 horas tras la administración de cada aceite. El análisis de la expresión génica se llevó a cabo comparando la expresión génica de cada sujeto cuando consumió cada aceite mediante microarrays de 2 colores (Agilent), realizando 4 replicas y un diseño de intercambio de tintes. El análisis de datos se realizó mediante los paquetes informáticos LIMMA y MARRY.

Resultados: La expresión de 27 genes fue reprimida cuando se consumió aceite de oliva rico en polifenoles. Los genes reprimidos por los polifenoles están relacionados con la inflamación (IL1B, COX-2, JUN, FOSB, CXCL1), estrés oxidativo (SOD2) y la proliferación celular (EGR1, EGR2, TRIB1).

Conclusión: Los polifenoles del aceite de oliva virgen reprimen la expresión de genes involucrados en la inflamación. Así, este efecto anti-inflamatorio explicaría el efecto preventivo del consumo de aceite de oliva virgen frente al riesgo cardiovascular.

EFFECTO DE UNA DIETA MEDITERRÁNEA SUPLEMENTADA EN COENZIMA Q10 SOBRE LA EXPRESIÓN DE GENES INVOLUCRADOS EN LA RESPUESTA INFLAMATORIA

M. Meneses, E.M. Yubero Serrano, P. Lora Aguilar, N. Delgado, A. García Ríos, F. Fuentes, C. Cruz Teno, J. López Miranda y F. Pérez Jiménez

Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Hospital Universitario Reina Sofía. CIBER. Fisiopatología, Obesidad y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III. (CIBERON).

Introducción: El coenzima Q₁₀ (CoQ) además de su papel como transportador de electrones mitocondrial muestra una función antioxidante. Las enfermedades cardiovasculares, diabetes y obesidad se asocian a un estado protrombótico y proinflamatorio, asociado a un aumento del estrés oxidativo que origina cambios en la expresión de diferentes genes involucrados en su patogenia.

Objetivos: Estudiar los cambios producidos en la expresión de los genes p65 (subunidad activadora del NF-κB), IkBa (inhibidor del factor de transcripción NF-κB) MCP-1 (proteína qui-

mioatrayente de monocitos), TNF α (factor de necrosis tumoral), MMP-9 (metaloproteasa de membrana), MIF (factor de migración de los macrófagos) y IL6 (interleuquina 6), tras la ingesta a largo plazo de dietas con diferente composición en grasa.

Métodos: 20 hombres y mujeres con edad superior a 65 años siguieron tres períodos de intervención dietética, de forma aleatorizada-cruzada de ocho semanas de duración: A. Dieta Mediterránea rica en aceite de oliva suplementada en CoQ (200 mg/día), (38% grasa (24% MUFA, 10% SFA y 4% PUFA). B. Dieta Mediterránea rica en aceite de oliva no suplementada en CoQ (placebo) (38% grasa (24% MUFA, 10% SFA y 4% PUFA). C. Dieta rica en grasa saturada (38% Grasa (12% MUFA, 22% SFA, 4% PUFA). Tras la intervención dietética se obtuvieron células mononucleares de sangre periférica y se realizaron estudios de expresión génica mediante qRT-PCR en tiempo real.

Resultados: Los niveles de ARNm del gen p65 mostraron un descenso significativo tras la ingesta de la dieta mediterránea sin suplementar en CoQ cuando se comparó con la dieta rica en grasa saturada ($p = 0,004$). No se obtuvieron resultados significativos en los niveles de expresión del resto de los genes en las dietas estudiadas.

Conclusiones: Los resultados obtenidos muestran el efecto antiinflamatorio del consumo de una dieta mediterránea al disminuir los niveles de expresión del factor de transcripción NF- κ B (subunidad p65). Varios mediadores del proceso inflamatorio dependen de este factor transcripcional, por lo que este descenso en su expresión podría evitar el inicio de la respuesta inflamatoria y ejercer un efecto preventivo en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares.

EFECTOS DEL ENTRENAMIENTO DE FUERZA EN LA RESPUESTA AGUDA HORMONAL E INFLAMATORIA

M. Izquierdo^a, M. Palacios-Sarrasqueta^b, J. Ibáñez^a, J.A.L. Calbet^c, I. Navarro-Amezqueta^a, M. González-Izal^a, M. Almar^d, J. Sánchez-Álvarez^b y E.M. Gorostiaga^a

^aCentro de Estudios. Investigación y Medicina del Deporte. Gobierno de Navarra. ^bHospital de Navarra. ^cDepartamento de Educación Física. Universidad de las Palmas de Gran Canaria. ^dUniversidad de León

El presente estudio analizó los cambios producidos en la respuesta aguda inflamatoria inducida por la misma intensidad absoluta (igual peso en kilos) y relativa (igual intensidad en %) después de un periodo de entrenamiento de fuerza muscular de 7 semanas. 14 sujetos se prestaron voluntarios para examinar la respuesta inducida por el ejercicio sobre el sistema neuromuscular (potencia muscular), la respuesta hormonal e inflamatoria [i.e. testosterona total y libre, GH, IGF-1, IGFBP-3, IL-1ra, IL-1 β IL-6, y IL-10] y sobre la respuesta metabólica (i.e. concentración de lactato sanguíneo).

Después del periodo de entrenamiento de fuerza se observó una respuesta similar en la concentración de cortisol, que fue acompañada de un aumento en la concentración de hormonas anabólicas como la testosterona libre y la GH, además de un aumento de la concentración de citocina pro-inflamatoria IL-6 y anti-inflamatoria IL-10. Esto sucedió cuando se utilizó la misma intensidad relativa que la utilizada antes de comenzar el periodo de entrenamiento. Después del periodo de entrenamiento, esta respuesta fue acompañada de una mayor producción de citocinas pro-inflamatorias IL-1 β ; y del inhibidor IL-1ra, utilizando tanto la misma carga absoluta como la misma intensidad relativa. Después de un periodo de entrenamiento de fuerza, el aumento de la respuesta hormonal e inflamatoria a la misma intensidad relativa se acompañó de un mayor índi-

ce de fatiga neuromuscular y metabólica (i.e. acúmulo de lactato sanguíneo). En conclusión, después de un periodo de entrenamiento, la misma intensidad relativa puede solicitar no solo un mayor índice de fatiga, sino también un aumento de la respuesta aguda en la concentración hormonal e inflamatoria.

Trabajo financiado en parte por el Ministerio de Educación y Ciencia (Plan Nacional de I+D+i 2004-2007. Acción "Deporte y Actividad Física" DEP2006-56076).

EL CONSUMO DE UNA DIETA MEDITERRÁNEA REDUCE EL ESTRÉS OXIDATIVO CELULAR FRENTE AL CONSUMO DE UNA DIETA RICA N-3 O RICA EN GRASA SATURADA

E.M. Yubero Serrano, C. Marín, F.M. Gutiérrez Mariscal, J.F. Alcalá, J. Ruano, I. Tasset, I. Túnez, J. López Miranda y F. Pérez Jiménez

Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Hospital Universitario Reina Sofía. CIBER. Fisiopatología. Obesidad y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III (CIBEROBN).

Introducción: El estrés oxidativo es un desequilibrio entre prooxidantes y antioxidantes, a favor de los primeros. Este proceso está involucrado en el desarrollo de enfermedades crónicas tales como obesidad, arteriosclerosis y diabetes. Se sabe que la dieta y su diferente composición en ácidos grasos es un factor clave involucrado en la modulación del estrés oxidativo celular.

Objetivos: Estudiar el efecto postprandial de tres dietas con diferente composición de grasa sobre el estrés oxidativo celular.

Métodos: Veinte hombres sanos recibieron tres dietas con diferente composición grasa durante 4 semanas, en un diseño randomizado y cruzado. La composición de las mismas fue: Rica ácidos grasos saturados (SAFA) (15% proteína, 47% hidratos de carbono (HC), 38% grasa (22% SAFA, 4% ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), 12% ácidos grasos monoinsaturados (MUFA)); rica en MUFA (15% proteína, 47% HC, 38% grasa (< 10% SAFA, 4% PUFA, 24% MUFA)); rica en HC y PUFA n-3 (15% proteína, 55% HC, < 30% grasa (< 10% SAFA, 8% PUFA, 12% MUFA)). Al final de cada periodo de intervención dietética se realizó un estudio de lipemia postprandial con el mismo tipo y composición de grasa del periodo de dieta que finaliza. Se tomaron muestras de plasma a las 0, 2 y 4 horas tras la sobrecarga grasa. Se determinaron las actividades enzimáticas superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx), glutatión reductasa (GRd) y glutatión transferasa (GST) además de los niveles plasmáticos de glutatión reducido (GSH), glutatión oxidado (GSSG) y el ratio entre ambos (GSH/GSSG).

Resultados: Las actividades enzimáticas GST y SOD disminuyeron significativamente tras el consumo de una dieta rica en aceite de oliva en comparación con la dieta SAFA ($p < 0,05$). Se observó un aumento en los niveles de GSH, un descenso de GSSG además de mayor ratio GSH/GSSG tras la ingesta de la dieta rica en aceite de oliva cuando se comparó con los niveles obtenidos tras el consumo de las demás dietas ($p < 0,05$). No se obtuvieron resultados significativos en las actividades GPx y GRd.

Conclusiones: Los resultados obtenidos muestran el efecto beneficioso del consumo de una dieta rica en MUFA comparada con una dieta SAFA y una dieta rica en HC y PUFA n-3. Estos resultados sugieren que la ingesta de una dieta MUFA podría aumentar la acción de los sistemas antioxidantes y reducir los procesos de oxidación celular, disminuyendo el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares.

EL METABOLITO EXP3179 DEL LOSARTAN BLOQUEA LA ACTIVIDAD NADPH OXIDASA FAGOCÍTICA. IMPLICACIÓN EN EL RIESGO CARDIOVASCULAR DEL PACIENTE HIPERTENSO

G. Zalba^a, J. Bidegain^a, P.A. Robador^a, J. López-Sagasteta^a, J. Hermida^a, O. Beloqui^b, J. Díez^{a,c} y A. Fortuño^a

^aÁrea de Ciencias Cardiovasculares. CIMA.

^bDepartamento de Medicina Interna. Clínica Universitaria.

^cDepartamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

Clínica Universitaria. Universidad de Navarra. Pamplona.

El estrés oxidativo juega un papel crítico en la fisiopatología de la hipertensión. La NADPH oxidasa constituye una importante fuente de anión superóxido (O_2^-) en las células fagocíticas y, su activación está asociada con la secreción de metaloproteína (MMP)-9 desde dichas células. El objetivo de este trabajo fue estudiar los efectos del antagonista de los receptores tipo 1 (AT1) de la angiotensina II, el losartan, y de sus metabolitos (EXP3174 y EXP3179) sobre la producción de O_2^- derivado de la NADPH oxidasa fagocítica y sobre la secreción de MMP-9. El EXP3179, pero no el losartan ni el EXP3174, inhibió de forma dosis-dependiente ($P < 0,01$) la producción de O_2^- derivado de la NADPH oxidasa inducida tanto por el PMA como por la insulina en células fagocíticas humanas. El EXP3179 también bloqueó ($P < 0,05$) tanto la translocación de la subunidad p47phox desde el citosol a la membrana como la actividad de la PKC estimuladas por el PMA. Los experimentos de afinidad y ensayos enzimáticos confirmaron que el EXP3179 interacciona específicamente con la PKC. Además, el EXP3179 inhibió ($P < 0,05$) la secreción de la MMP-9 estimulada por el PMA desde las células fagocíticas humanas. En un estudio realizado con 153 pacientes hipertensos, la actividad NADPH oxidasa fagocítica fue menor ($P < 0,05$) en los pacientes tratados con losartan comparado tanto con los pacientes hipertensos no tratados como con los pacientes tratados con otros antagonistas de los receptores AT1 o con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Los niveles plasmáticos de MMP-9 también fueron inferiores ($P < 0,05$) en los pacientes tratados con losartan comparado con el resto de grupos de pacientes. En resumen, el EXP3179 actúa como un bloqueante de la actividad de la NADPH oxidasa en las células fagocíticas mediante un mecanismo que implica inhibición de la PKC. Este efecto puede estar implicado en la reducción de la secreción de MMP-9 por estas células. Proponemos que el metabolito EXP3179 podría conferir al losartan la capacidad específica de reducir el estrés oxidativo mediado por las células fagocíticas en los pacientes hipertensos.

EZETIMIBA INHIBE LA ADHESIÓN Y MIGRACIÓN DE MONOCITOS HUMANOS INDUCIDA POR CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS

D. Gómez-Garre, P. Muñoz-Pacheco, B. del Río y A. Fernández-Cruz

Laboratorio Biología Vascular. Unidad de Lípidos. Servicio Medicina Interna III. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Antecedentes y objetivos: Recientemente nuestro grupo ha demostrado que ezetimibe, un inhibidor específico de la absorción intestinal, es capaz de inhibir la inflamación de la placa aterosclerótica en un modelo de arteriosclerosis en conejo. Es bien sabido que uno de los pasos fundamentales en el proceso inflamatorio es la adhesión de los monocitos al endotelio y su posterior migración al tejido subyacente. Por ello, en este trabajo decidimos investigar el efecto de ezetimibe sobre la adhesión y migración de monocitos humanos THP-1 activados

con distintos estímulos proinflamatorias. Además estudiamos la participación de la vía de señalización de las MAPK ERK1/2 en el efecto observado.

Métodos: Los monocitos/macrófagos THP-1 se incubaron a distintos tiempos y con distintas dosis de PMA o MCP-1 en presencia o ausencia de ezetimibe, sólo o en combinación con una estatina. La adhesión se valoró como la capacidad de las células para unirse a placas de cultivo, y la migración con el empleo de cámaras de quimiotaxis con un poro de 5 mm. La activación de ERK1/2 se estudió mediante Western Blot, empleando un anticuerpo frente a su forma fosforilada (p-ERK1/2).

Resultados: La estimulación de los monocitos THP-1 con PMA o MCP-1 induce, respectivamente, la adhesión y la migración de los mismos. La preincubación de las células durante 2 h con ezetimibe previno, de forma dosis dependiente, el efecto tanto de PMA (10 ng/ml) como de MCP-1 (100 ng/ml). Este efecto inhibitorio fue mayor cuando las células se incubaron con ezetimibe en combinación con simvastatina, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística. Con el fin de evaluar la posible toxicidad de ezetimibe en el medio de incubación, realizamos estudios de viabilidad celular con azul tripán, pudiendo comprobar que más del 90% de las células eran viables tras 1 ó 2 días de exposición a ezetimibe. El análisis mediante Western Blot de la expresión proteica de p-ERK, reveló que el tratamiento con ezetimibe inhibe, de forma dosis dependiente, la fosforilación de ERK1/2 inducida por MCP-1, sin que se observaran cambios significativos en la expresión de la forma total.

Conclusiones: Estos resultados indican que ezetimibe, además de su actividad hipolipemiante, puede tener un efecto anti-inflamatorio inhibiendo el proceso de adhesión y migración de los monocitos. Nuestros resultados sugieren un mecanismo por el cual ezetimibe podría participar en la estabilización de la placa de aterosclerosis.

INCREMENTO DE LA ACTIVIDAD DE XANTINO OXIDASA EN LA HIPERLIPEMIA FAMILIAR COMBINADA Y SU RELACIÓN CON LA INFLAMACIÓN Y LA INSULINORRESISTENCIA

S. Martínez-Hervás^{a,b,c}, J.T. Real^{a,b}, M. Civera^a, J.F. Martínez-Valls^a, A. Priego^a, J.R. Viña^d, R. Carmena^{a,b} y J.F. Ascaso^{a,b}

^aServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Departamento de Medicina. Universidad de Valencia. ^bCIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). ^cFundación Investigación Hospital Clínico Universitario de Valencia. ^dDepartamento de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Valencia.

Introducción: La xantino oxidasa (XO) se ha descrito como uno de los principales enzimas productores de radicales libres en sangre. El estrés oxidativo y la inflamación se han implicado en la patogénesis de la disfunción endotelial y la progresión de la arteriosclerosis. Sin embargo, existen pocos datos acerca de la influencia de los sistemas prooxidantes y la inflamación en la hiperlipemia familiar combinada (HFC).

Objetivo: Evaluar si la actividad XO está alterada en los sujetos con HFC, y si está relacionada con los procesos de tipo inflamatorio representados por PCRas, así como determinar la relación existente entre la actividad XO e insulinoresistencia (IR).

Material y métodos: Se estudiaron 40 sujetos con HFC no relacionados entre sí, y 30 sujetos control. Todos ellos no diabéticos, normotensos y no fumadores. Se determinó perfil lipídico

| | CT (mg/dl) | TG (mg/dl) | Apo B (g/l) | AU (mg/dl) | HOMA | XO (mU/ml) | PCRAs (mg/l) |
|---------|---------------|----------------|-------------|------------|------------|------------|--------------|
| HFC | 270,6 ± 54,1* | 275,9 ± 160,2* | 1,3 ± 0,2* | 6,2 ± 1,2* | 3,7 ± 1,8* | 0,5 ± 0,2* | 2,2 ± 1,8* |
| Control | 189,4 ± 34,8 | 97,9 ± 44,5 | 0,8 ± 0,2 | 4,6 ± 1,3 | 1,7 ± 1,0 | 0,3 ± 0,1 | 1,1 ± 0,9 |

*p < 0,001.

co, glucosa, insulina, ácido úrico, actividad XO y PCRAs en plasma.

Resultados: No hubo diferencias significativas en la edad, sexo, ni IMC. Los pacientes con HFC mostraron niveles significativamente superiores de ácido úrico, actividad de XO y PCRAs que los controles (tabla). La actividad XO se relacionó de forma independiente con la presencia de IR (odds ratio 3,830). Además, la presencia de IR fue mayor en el percentil más alto de la actividad XO.

Conclusión: Los sujetos con HFC presentaron un incremento de la actividad XO y de los niveles de PCRAs, todos ellos marcadores relacionados con la presencia de arteriosclerosis. La actividad XO se correlacionó con mayor grado de resistencia a la insulina. Estos resultados podrían explicar, en parte, el elevado riesgo cardiovascular que presentan estos sujetos.

INFLUENCIA DE DISTINTAS BEBIDAS ALCOHÓLICAS EN LA CAPACIDAD ANTIOXIDANTE TOTAL DEL PLASMA

R. Salomón, V. Cachofeiro, L. Álvarez-Sala, E. Oliveros, O. Marín, M. Ferrer, D. Salor, C. Recarte, V. Lahera y J. Millán

Unidad de Riesgo Cardiovascular y Lípidos del Departamento de Medicina del HGU Gregorio Marañón.

Laboratorio de la Cátedra de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense. Madrid.

Fundamentos: Se ha señalado que el vino tinto podría ser la bebida alcohólica recomendable para tomar en cantidades moderadas para la prevención de las enfermedades cardiovasculares por su elevado contenido en polifenoles. En estudios previos hemos comprobado como el vino tinto, y no otras bebidas alcohólicas, es capaz de inhibir la activación de factores nucleares con influencia en la síntesis y liberación de moléculas mediadoras de la inflamación.

Objetivos: Nos ha interesado conocer si la ingesta de distintas bebidas alcohólicas con diferentes cantidades de productos antioxidantes se acompaña de modificaciones significativas en la capacidad antioxidante total del plasma. Además se ha intentado reproducir un modelo "crónico" de alimentación rica en grasa, diariamente acompañada por distintas bebidas alcohólicas.

Material y métodos: Se seleccionaron 16 individuos sanos (8 hombres y 8 mujeres) no fumadores. Los individuos fueron asignados de forma aleatoria en grupos de 4. Cada individuo ingiere una dieta hipercalórica con un 44% del aporte calórico en forma de grasa, durante 4 días consecutivos de lunes a viernes. Junto con la dieta tomaban, una dosis de alcohol ajustada a 16 g/m² de superficie corporal en forma de: vino tinto, ron añejo, vodka o brandy. Estas bebidas se eligieron por tener distinta concentración de polifenoles. Como control se usó una dieta suplementada con agua con azúcar, para no modificar el contenido calórico total.

Resultados: Cuando se han enfrentado los resultados de cada uno de los grupos en los períodos de intervención (dieta + bebida alcohólica) comparada con el mismo grupo con dieta control basal) se han obtenido los siguientes resultados: periodo de intervención control 1,4 ± 0,1 nM vs basal 1,8 ± 0,1 nM (p: NS); periodo de vino: 2,2 ± 0,1 nM vs basal 1,8 ± 0,1 (p: 0,05); periodo de brandy: 2,9 ± 0,2 nM vs basal 2,9 ± 0,2 nM

(P:NS); periodo de vodka: 2,2 ± 0,1 nM vs basal 2,4 ± 0,2 nM; y periodo de ron: 1,4 ± 0,2 nM vs basal 1,7 ± 0,2. El cambio relativo, en términos porcentuales, sólo resultó significativo con el vino tinto, habiéndose incrementado más del 50% la capacidad antioxidante total del plasma. La única bebida que produjo un cambio absoluto significativo fue el vino tinto.

Conclusiones: De las diferentes bebidas alcohólicas, es el vino tinto el que repercute positivamente sobre la capacidad antioxidante del plasma cuando es utilizado de forma continuada a dosis moderada. Probablemente esta es una confirmación de los posibles efectos beneficiosos que presenta el vino tinto cuando se estudia su consumo en relación con la morbilidad cardiovascular. Con independencia de los efectos de las bebidas alcohólicas sobre el perfil lipídico (incremento de HDL dosis dependiente y de triglicéridos), los componentes polifenólicos pueden sustentar una prudente recomendación de consumo moderada, realizada siempre de manera individualizada.

INFLUENCIA DE UNA SOBRECARGA ORAL GRASA RICA EN ÁCIDOS GRASOS MONOINSATURADOS SOBRE EL ESTRÉS OXIDATIVO EN SUJETOS CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

S. Martínez-Hervás^{a,b,c}, T. Pedro^a, C. Ivorra^c, V. González-Albert^c, F.J. Chaves^{b,c}, J.T. Real^{a,b}, R. Carmena^{a,b} y J.F. Ascaso^{a,b}

^aServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Departamento de Medicina. Universidad de Valencia. ^bCIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). ^cUnidad de Genotipado y Diagnóstico Genético. Fundación Investigación Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia.

Introducción: El estrés oxidativo (EO) se asocia con los mecanismos de la arteriosclerosis. La hipercolesterolemia familiar (HF) es un modelo genético de hipercolesterolemia pura y arteriosclerosis. Sin embargo, existen pocos datos de su posible relación con el EO, tanto en estado basal, como sobre todo, en situación postprandial.

Objetivo: Evaluar el nivel de EO en estado basal y postprandial, tras una sobrecarga oral grasa (SOG) estandarizada rica en ácidos grasos monoinsaturados, entre sujetos sanos y sujetos con HF.

Material y métodos: Se estudiaron 22 sujetos sanos (edad media 37,45 ± 10,6 años) y 14 sujetos con HF (edad media 44,9 ± 7,9 años) de similar edad, género, IMC y perímetro de cintura, todos ellos no relacionados entre sí, normotensos, no diabéticos y no fumadores. En todos los sujetos se determinaron mediante metodología estándar parámetros antropométricos, lipídicos y lipoproteínas. Como indicadores representativos de estrés oxidativo se determinaron por HPLC: glutation reducido (GSH), glutation oxidado (GSSG) y el cociente GSSG/GSH. Dichos parámetros se determinaron tanto en ayunas como tras SOG estandarizada (0, 2, 4, 6 y 8 horas) con un preparado rico en ácidos grasos monoinsaturados (50 g/m² de superficie corporal).

Resultados: En estado basal, encontramos diferencias significativas entre sujetos control y con HF en los niveles plasmáticos de colesterol total (176,5 ± 26,4 vs 376,7 ± 85,8 mg/dl), cLDL (103,3 ± 22,4 vs 280,4 ± 81,5 mg/dl) y TG (68,5 ± 20,6 vs 203,7 ± 142,8 mg/dl), y también en los niveles de GSH (23,1 ±

2,4 vs 20,0 \pm 1,5 nmol/mg proteína), GSSG (0,4 \pm 0,28 vs 0,75 \pm 0,24 nmol/mg proteína) y GSSG/GSH. En situación postprandial, aunque persisten las diferencias entre ambos grupos, se observa un aumento significativo de los niveles de GSH y una reducción significativa de los niveles GSSG, respecto a los niveles basales.

Conclusión: Los sujetos con HF muestran niveles basales de EO superiores a los de los sujetos sanos, lo cual podría contribuir al desarrollo de enfermedad cardiovascular. Dichos niveles, se reducen de forma significativa tras la ingesta de un preparado rico en ácidos grasos monoinsaturados. Por tanto, una dieta en ácidos grasos monoinsaturados podría ser útil para reducir el EO presente en los sujetos con HF, y podría reducir el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

INFLUENCIA DEL CONSUMO DE UNA ALIMENTACIÓN MEDITERRÁNEA SUPLEMENTADA EN COENZIMA Q10 SOBRE LA EXPRESIÓN DE GENES INVOLUCRADOS EN LA RESPUESTA INFLAMATORIA

P. Lora Aguilar, C. Cruz-Teno, P. Pérez Martínez, J. Criado, P. Gómez, F. Fuentes, E.M. Yubero Serrano, F. Pérez Jiménez, y J. López Miranda

Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Hospital Universitario Reina Sofía. CIBER. Fisiopatología, Obesidad y Nutrición.

Instituto de Salud Carlos III, (CIBERONB).

Introducción: El envejecimiento de la población es un fenómeno relacionado con un incremento en la morbilidad cardiovascular asociado a una disfunción endotelial, asociada a un estado protrombótico y proinflamatorio, inducida por un aumento del estrés oxidativo. Las células involucradas en la formación de la placa de ateroma responden a diferentes estímulos dando lugar a la expresión de una batería de genes proinflamatorios y factores de transcripción. El coenzima Q10 (CoQ) además de su papel como transportador de electrones mitocondrial muestra una función antioxidante.

Objetivos: Estudiar los cambios en la expresión de los genes p65 (subunidad activadora del NF- κ B), IKB α (inhibidor del factor de transcripción NF κ B), MCP-1 (proteína quimoatratante de monocitos), MMP-9 (metaloproteasa de membrana), MIF (factor de migración de macrofago) y IL6 (interleuquina 6)

Métodos: 20 hombres y mujeres con edad superior a 65 años siguieron cuatro períodos de intervención dietética, de forma randomizada-cruzada de ocho semanas de duración: a) Dieta Mediterránea rica en aceite de oliva suplementada en CoQ (200 mg/día), (38% grasa (24% MUFA, 10% SFA y 4% PUFA). b) Dieta Mediterránea rica en aceite de oliva no suplementada en CoQ (placebo) (38% grasa (24% MUFA, 10% SFA y 4% PUFA). c) Dieta rica en grasa saturada (38% Grasa (12% MUFA, 22% SFA, 4% PUFA). Al final de cada período de intervención dietética se realizó un estudio de lipemia postprandial con el mismo tipo y composición grasa del período de dieta que finaliza. Se realizaron estudios de expresión de los genes p65, MCP-1 y MMP-9, mediante qRT-PCR en tiempo real, a las 0, 2 y 4 h de la comida grasa en células mononucleares de sangre periférica.

Resultados: La expresión de los genes MCP-1 y MMP-9 presenta un descenso significativo, a lo largo del postprandio, tras la ingesta de una dieta mediterránea suplementada en CoQ frente al consumo de una dieta rica en grasa saturada ($p < 0,05$). A su vez, se observó un descenso postprandial significativo en la expresión del gen p65 tras la ingesta de dieta mediterránea sin suplementar frente al resto de las dietas en estudio ($p < 0,05$). No se obtuvieron cambios significativos en la expresión del resto de genes en estudio.

Conclusiones: Los resultados obtenidos muestran el efecto beneficioso del consumo de una dieta mediterránea tanto suplementada como sin suplementar en CoQ sugiriendo que su ingesta disminuiría la expresión de genes implicados en la respuesta inflamatoria y a su vez, evitaría la formación de la placa aterosclerótica.

INFLUENCIA DEL TIPO DE GRASA DE LA DIETA SOBRE LA EXPRESIÓN POSTPRANDIAL DE GENES INVOLUCRADOS EN LA RESPUESTA INFLAMATORIA EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO

C. Cruz-Teno^a, A. Camargo^a, M.J. Gómez^a, P. Lora-Aguilar^a, C. Marín^a, F. Rodríguez^b, H. Roche^c, F. Pérez-Jiménez^a y J. López-Miranda^a

CIBER. Fisiopatología, Obesidad y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III. ^aUnidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. ^bDepartamento de Bioquímica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba, España. ^cNutrigenomics Research Group, UCD Conway Institute. University College Dublin. Belfield, Dublin 4. Republic of Ireland.

Introducción: El Síndrome Metabólico consiste en una serie de alteraciones metabólicas que aumentan el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2. Dichos desórdenes se relacionan con una respuesta inflamatoria crónica que se caracteriza por la activación de diversas rutas de señalización que inducen distintos marcadores inflamatorios. Sabemos que los ácidos grasos y otros componentes de la dieta modulan la expresión de genes involucrados en la respuesta inflamatoria.

Objetivos: Estudiar el efecto del tipo de grasa de la dieta sobre la expresión de distintos genes involucrados en la respuesta inflamatoria, en pacientes que presentan síndrome metabólico.

Métodos: 75 pacientes del estudio del Lipgene fueron aleatorizados para recibir uno de los cuatro períodos de intervención dietética, de 12 semanas de duración de los que consta el estudio: 1) Dieta rica en grasa saturada (SAFA) (38% energía); 2) Dieta rica en grasa monoinsaturada (MUFA) (38% energía); 3) Dieta pobre en grasa (28% energía) y rica en hidratos de carbono (HC); 4) Dieta pobre en grasa (28% energía) y rica en HC, suplementada con 1 g/d de poliinsaturados n-3. Al finalizar cada período de intervención dietética y tras 12 horas de ayuno, a los pacientes se les sometió a un estudio de lipemia postprandial con la misma cantidad y composición grasa del período de dieta que finalizaba. Se realizaron extracciones de sangre a las 0, 2 y 4 horas de la sobrecarga grasa. Por PCR a tiempo real se determinó la expresión de los genes IKB α y p65 (ambos subunidades del factor nuclear KB (NF κ B)), MIF (factor inhibidor de migración de macrófagos), MMP9 (metaloproteasa 9), TNF- α (factor de necrosis tumoral), MCP-1 (proteína quimoatratante de monocitos) e IL-6 (interleuquina 6).

Resultados: A lo largo del período postprandial la expresión del gen IKB α aumentó significativamente tras el consumo de una dieta rica en MUFA ($p < 0,05$) en comparación con las demás dietas administradas. Además, los pacientes presentaron un aumento en la expresión de dicho gen tras 12 semanas de intervención con la dieta pobre en grasa suplementada con n-3 ($p < 0,05$). Cuando analizamos el gen TNF- α detectamos un aumento significativo en el postprandio tras el consumo de una dieta rica en SAFA ($p < 0,05$). La expresión del gen MMP9 aumentó después del período de intervención con la dieta rica en SAFA cuando lo comparamos con el consumo de la dieta MUFA ($p < 0,05$). En el resto de los genes analizados no se observaron diferencias significativas.

Conclusiones: El efecto antiinflamatorio del consumo de una dieta rica en MUFA podría estar modulado por un aumento en

la expresión del gen *IkB-a*, el cual inhibe al mediador de la inflamación *NF-kB*, impidiendo así su translocación al núcleo celular y, por tanto, evitando el inicio de la respuesta inflamatoria.

LA INGESTA DE ACEITE DE OLIVA VIRGEN DISMINUYE LA CARGA POSTPRANDIAL DE MICROPARTÍCULAS ENDOTELIALES CD31+/ANNEXINA V+ CIRCULANTES EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO

J. Ruano^a, A. Jiménez^a, M. Santos^b, M. Moreno^a, J.M. Fernández^a, I. Túnez^c, A. Camargo^a, F. Fuentes^a, J. López-Miranda^a y F. Pérez Jiménez^a

^aUnidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. CIBER. Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^bDepartamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Ciencias. Universidad de Córdoba.

^cDepartamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina. Universidad de Córdoba.

Objetivo: La concentración de micropartículas endoteliales circulantes (MEC) es un marcador emergente de disfunción endotelial. Algunos fármacos han demostrado reducir sus niveles, pero aún no existen estudios de intervención que exploren los efectos beneficiosos de los alimentos sobre dichas partículas. Nos propusimos evaluar el efecto de la ingesta de tres desayunos basados en aceite de oliva virgen con diferente contenido en compuestos fenólicos sobre la concentración postprandial de MEC en pacientes con síndrome metabólico.

Método: Diez pacientes (6 mujeres y 4 hombres) con criterios de síndrome metabólico (ATP-III) tomaron de manera aleatorizada, cruzada y secuencial tres desayunos basados en aceites de oliva virgen con diferente contenido en compuestos fenólicos (387 ppm, 194 ppm y 79 ppm). Se calcularon las áreas de concentración incremental bajo a curva (iAUC) de diferentes parámetros del metabolismo lipídico (colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, NEFA, adiponectina, resistina), glucídico (glucosa, insulina) y de estrés oxidativo (LPO e isoprostanos), así como el número de MEC CD31+/Anexina V+ a los 0', 120' y 240' de la ingesta de cada uno de los desayunos.

Resultados: Al analizar los tres tipos de intervención, se observó un efecto de interacción entre el tipo de aceite y el tiempo ($p = 0,002$) encontrando un menor número de MEC a los 120' de la ingesta del aceite de oliva virgen con alto contenido en fenoles en comparación con el aceite con bajo contenido en dichos compuestos. Este hecho se acompañó de una reducción del estrés oxidativo, sin observar diferencias significativas en el resto de parámetros metabólicos analizados.

Conclusión: La ingesta de aceite de oliva virgen con alto contenido en compuestos fenólicos puede reducir la disfunción endotelial de pacientes con síndrome metabólico en el periodo postprandial.

LA PROTEÍNA QUIMIOTÁCTICA PARA MONOCITOS (MCP)-TIPO I Y EL RECEPTOR CARDÍACO TOLL-LIKE-4 DESEMPEÑAN UN PAPEL CLAVE EN LA RESPUESTA INFLAMATORIA Y APOPTOSIS DE LOS CARDIOMIOCITOS TRAS INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

G. Vilahura^a, X. Duran^b y L. Badimon^{a,b}

^aInstituto de Salud Carlos III. CIBERobn. Patofisiología de la Obesidad y Nutrición. Madrid. ^bCentro de Investigación Cardiovascular. CSIC-ICCC. HSCSP. Barcelona.

Objetivo: El infarto agudo de miocardio (IAM) se asocia con una respuesta inflamatoria aguda, un hecho clave en el remo-

delado cardíaco. Sin embargo, el conocimiento de las vías inflamatorias desencadenadas tras la reperfusión del corazón isquémico es limitado. Nos propusimos evaluar la evolución temporal de la respuesta inflamatoria y la muerte celular cardiaca desencadenadas tras la restauración del flujo coronario de un corazón infartado.

Métodos: Los cerdos ($N = 36$) fueron sometidos a un IAM mediante 90 min de oclusión de la descendente anterior seguido de 2,5 h, 1, 3, 6, y 21 días de reperfusión (R). Tras el sacrificio, se obtuvo tejido miocárdico isquémico a fin de analizar a nivel molecular (PCR-tiempo real y Western Blot): 1) el receptor Toll-like-4 (TLR-4) y su efecto downstream, el factor de transcripción nuclear *NF-kB* (ambos involucrados en respuestas inflamatorias) y la citoquina pro-inflamatoria IL-6; 2) la expresión de MCP-1, Cox-2, y la proteína-C reactiva (PCR) modificada; y 3) diversos marcadores proapoptóticos (expresión proteica de Bax y caspasa-3 truncada). También se evaluó el infiltrado inflamatorio a nivel histopatológico y apoptosis por TUNEL. La función cardíaca (ecocardiografía), el tamaño del infarto (área necrótica) y los niveles circulantes de Tn-I y CKMB/CK fueron evaluados.

Resultados: La reperfusión induce de manera aguda la expresión cardíaca de genes de la vía del TLR-4, a saber, TLR-4, *NF-kB*, y la IL-6. Sin embargo, mientras los niveles de TLR-4 siguen siendo elevados 21 días tras la R, la expresión de *NF-kB* e IL-6 regresa a sus valores basales el día 1. La reperfusión también estimula la expresión de MCP-1 y COX-2. Cox-2 vuelve a sus niveles basales el primer día tras R mientras que MCP-1 disminuye gradualmente y llega a una meseta basal 21 días post-R. En consecuencia, el infiltrado inflamatorio alcanza niveles 30 veces superiores pasados 6 días tras la R y se normaliza pasados los 21 días. En la región isquémica, la expresión proteica de PCR-modificada ya se detecta durante los primeros 90 minutos de isquemia y se mantiene elevada hasta pasados 3 días. En cuanto a la fracción de eyeción se reduce de manera similar en todos los animales tras el IAM ($74\% \pm 2\%$ vs $46\% \pm 3\%$, $p < 0,05$ vs basal) y mejora gradualmente a los 21 días (8% mejoría absoluta; $p < 0,05$ vs post-AMI). Los niveles de Tn-I y CKMB/CK total y la necrosis cardíaca alcanzan un pico 1 día después de la R (necrosis = 34% ventrículo izquierdo) y se reducen gradualmente 3 días post-R (6% reducción absoluta) mientras que la apoptosis (TUNEL, Bax y caspasa-3 truncada) incrementa gradualmente hasta pasados 6 días tras la R.

Conclusiones: La reperfusión cardíaca provoca una respuesta inflamatoria inmune (a través del TLR-4) y local (MCP-1, Cox-2, y PCR) que avanza hasta una semana tras el IAM e induce la apoptosis progresiva de los cardiomiositos pudiendo contribuir así de manera clave en el posterior remodelado cardíaco.

LOS INHIBIDORES DE LA HSP90 PREVIENEN LA RESPUESTA INFLAMATORIA DURANTE LA ATEROGÉNESIS

J. Madrigal-Matute, O. López-Franco, L.M. Blanco-Colio, B. Muñoz-García, P. Ramos-Mozo, J. Egido y J.L. Martín-Ventura

Laboratorio de Patología Vascular. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma. Madrid.

Antecedentes: El equilibrio entre las distintas proteínas de choque térmico (HSP) puede estar implicado en el mantenimiento de la estabilidad de la placa aterosclerótica, por lo que su modulación farmacológica podría ser de interés en el tratamiento de la aterosclerosis. La inhibición de HSP90 da lugar al aumento de la síntesis de la HSP70 (anti-inflamatoria) y a la

interrupción de cascadas de señalización intracelulares (e.g. MAPK), implicadas en proliferación.

Objetivo: En este estudio, hemos analizado el potencial efecto beneficioso de la inhibición de la HSP90 en la respuesta inflamatoria-proliferativa que tiene lugar en la aterosclerosis.

Métodos y resultados: Monocitos (THP-1), macrófagos y células de músculo liso vascular (CMLV) humanas se incubaron con dos inhibidores de la HSP90 (derivados de la geldanamicina, 17-AAG/DMAG) lo que provocó un aumento en la expresión proteica de HSP70 (western-blot). Cuando las células fueron preincubadas durante 4 h con 17-AAG/DMAG se produjo una reducción drástica en los niveles de fosforilación de ERK1/2, p38, AKT y STAT (western-blot), así como en la activación de NF-κB (ensayo de retardo de la movilidad electroforética) inducida por IFNg + IL-6. Asimismo, el tratamiento con 17-AAG/DMAG produjo una disminución significativa de los niveles de expresión de MCP-1, IL-6 e ICAM-1 inducida por las citoquinas proinflamatorias (PCR a tiempo real), así como en los niveles solubles de MCP-1 (ELISA). En un modelo experimental de aterosclerosis en ratones ApoE^{-/-}, los animales fueron alimentados con una dieta rica en colesterol y se distribuyeron en dos grupos: ratones inyectados con 17-DMAG (2 mg/kg cada 2 días durante 11 semanas (n = 11)) y controles inyectados con salino (n = 9). El tratamiento con 17-DMAG redujo de manera significativa el contenido de macrófagos (5,7 ± 0,6 vs 8,3 ± 1%, p < 0,05), la activación de NF-κB (1,9 ± 1,2 vs 3,6 ± 1,9, p < 0,05) y la expresión de MCP-1 (3 ± 2 vs 5,5 ± 1, p < 0,05), así como los niveles séricos de MCP-1 (35 ± 13 vs 62 ± 14, p < 0,05).

Conclusiones: Estos resultados sugieren que los inhibidores de la HSP90 pueden representar una nueva aproximación terapéutica en el tratamiento de enfermedades inflamatorio-proliferativas como la aterosclerosis.

Agradecimientos: Este trabajo ha sido realizado gracias a la beca SEA de investigación básica 2006.

MARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO RELACIONADOS CON LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES EN HUMANOS SANOS

M. Romeu^a, R.M. Valls^b, R. Albaladejo^a, V. Sánchez-Martos^a, U. Catalán^b, S. Fernández^b, N. Aranda^c, A. Espinel^d, M.A. Delgado^d, V. Arija^c, M. Giralt^a y R. Solà^b

^aUnitat de Farmacología. Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat Rovira i Virgili. Reus. Tarragona. ^bUnitat de Recerca en Lípids i Arteriosclerosi (CIBERDEM). Hospital Universitari Sant Joan de Reus. IISPV. Universitat Rovira i Virgili. Reus. Tarragona.

^cUnitat de Medicina Preventiva i Salut Pública. Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat Rovira i Virgili. Reus. Tarragona.

^dDepartamento de I + D. Grupo Leche Pascual. Aranda de Duero. Burgos.

Introducción: Las concentraciones de los marcadores de las enfermedades cardiovasculares (ECV) en una población, supuestamente, sana constituyen una referencia en relación con los que presentan esta patología. Por ello, se estudiarán las concentraciones de varios marcadores de oxidación, inflamación y disfunción endotelial relacionados con las ECV.

Objetivo: Determinar varios marcadores de estrés oxidativo, inflamación y disfunción endotelial en una muestra de población sana y su dispersión.

Métodos: A 41 sujetos (25 mujeres y 16 hombres) con un IMC < 30 Kg/m², no fumadores, que no consumían fármacos ni suplementos vitamínicos y no presentaban enfermedades crónicas, se les realizó una extracción sanguínea y se recogió orina. Se han determinado marcadores de daño oxidativo de lípidos (LDL oxi-

dada, TBARS, 8-isoprostanos), de proteínas (Grupos Carbonilos) y de DNA (8-OHdG), de capacidad antioxidant (ORAC, ORACTCA, FRAP), de estado del sistema glutatión (GSH, GSSG), vitaminas (Vitamina C) y enzimas antioxidant (SOD, CAT, GR, GPx) de todos los participantes. También se han analizado los marcadores de inflamación (hsCRP, IL-6) y de disfunción endotelial (E-selectina, sICAM-1, sVCAM-1). Se ha determinado el intervalo de todos los métodos analíticos estudiados. Los resultados se expresan como media ± DE. La medida de dispersión de una muestra es la desviación estándar (DE). Cuando se quieren comparar dispersiones entre dos muestras distintas se utiliza el coeficiente de variación (CV) ya que es un índice de dispersión relativa a la media de la población.

Resultados: Entre los marcadores de oxidación, las determinaciones plasmáticas de LDL oxidada presentan un CV de 22,3%, los TBARS de 20,77%, el FRAP de 18,07% y los niveles en eritrocitos de GSH del 19,05%. Entre los marcadores con menor dispersión se incluyen también los antioxidant enzimáticos, con un CV menor al 20%. Por otro lado, los marcadores que presentan una dispersión más elevada son los 8-isoprostanos en plasma (CV de 169,5%), el 8-OHdG en orina (65,7%) y los grupos carbonilos (60,9%). En referencia a los marcadores relacionados de inflamación, la IL-6 es el marcador con mayor dispersión, 139,43%. Las concentraciones plasmáticas de sICAM-1 y sVCAM-1 son las que presentan menor dispersión, 25,14% y 26,82% respectivamente en la población.

Conclusiones: La dispersión de los marcadores estudiados en la población sana, en especial de estrés oxidativo, permite establecer la variación interindividual del marcador y calcular el tamaño de la muestra necesaria para un estudio del efecto de un fármaco o de una intervención nutricional. Además se puede concluir que, entre las variables estudiadas, la LDL oxidada se perfila como el marcador con menor dispersión y por lo tanto, como un posible marcador de referencia de estrés oxidativo.

PERFIL LIPÍDICO Y RIESGO CARDIVASCULAR EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE Y AMILOIDOSIS SECUNDARIA

C. García-Gómez^a, J. Valverde^b, J.M. Nolla^b, M. Mauri^c, R. Borrallo^c, C. Sanclemente^d y X. Pintó^d

^aUnitat de Reumatología. Servei de Medicina Interna. Consorci Sanitari de Terrassa. ^bServei de Reumatología. Hospital Universitari de Bellvitge. ^cUnitat de Lípids. Servei de Medicina Interna. Consorci Sanitari de Terrassa. ^dUnitat de Lípids. Servei de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge.

Introducción: La amiloidosis secundaria puede ser una complicación de los pacientes con artritis reumatoide (AR) de larga evolución. Aunque pocos de ellos desarrollarán una afectación clínica significativa, la amiloidosis se ha asociado con un perfil lipídico aterogénico, que podría contribuir en el incremento del riesgo de enfermedades cardiovasculares descrito en los pacientes con AR respecto a la población general, y que no está explicado totalmente por la presencia de factores aterogénicos tradicionales.

Objetivo: Evaluar el perfil lipídico y el riesgo cardiovascular en pacientes con AR y amiloidosis secundaria.

Métodos: Estudio transversal realizado en 30 pacientes con AR, diez de los cuales presentaban amiloidosis secundaria (diagnosticada por punción aspiración de la grasa abdominal) y 20 sin amiloidosis, apareados por edad, sexo e índice de masa corporal. Todos los individuos fueron evaluados mediante visita médica, exploración física y extracción sanguínea que incluía hemograma, bioquímica estándar, VSG, PCR, perfil lipídico completo (colesterol total, C-HDL, C-LDL, triglicéridos,

lipoproteína(a), apolipoproteína A-I, apolipoproteína B) y la proteinuria en orina de 24 horas. Se interrogó acerca de la presencia de patología isquémica, que incluía enfermedad coronaria, cerebrovascular o arteriopatía periférica. La actividad de la enfermedad se calculó según el DAS28.

Resultados: Dos de los 10 pacientes con AR y amiloidosis secundaria presentaban patología isquémica, mientras que no se observó ningún caso entre los pacientes sin amiloidosis. Aunque las diferencias no fueron significativas, se observó un perfil lipídico más aterogénico entre los pacientes con AR y amiloidosis respecto a aquellos que no tenían amiloidosis, en particular un cociente ApoB/ApoA1 más elevado en los primeros (0,66 y 0,53 respectivamente; $p = 0,162$). No se observaron diferencias entre ambos grupos respecto al resto de variables estudiadas.

Conclusiones: La presencia de amiloidosis en los pacientes con AR podría asociarse a un perfil lipídico más aterogénico, que contribuiría en el incremento del riesgo cardiovascular descrito en estos pacientes.

POTENCIAL TERAPÉUTICO DEL ANTICUERPO ANTI-PIGF EN EL DESARROLLO DE ATEROSCLEROSIS

C. Roncal^a, N. Gerdes^b, I. Buyschaert^a, M. Georgiadou^a, O. Ovchinnikova^b, C. Fischer^a, L. Moons^a, D. Collen^a, G. Hansson^b y P. Carmeliet^a

^aVesalius Research Center (VRC). VIB, 3000 Leuven, Belgium.

^bDepartment of Medicine and Center for Molecular Medicine, Karolinska Institute. Estocolmo. Suecia.

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica de las arterias de mediano y gran calibre, que se manifiesta en forma de síndromes isquémicos agudos en la circulación coronaria, cerebral y periférica. El papel de la inflamación es especialmente importante en todo el proceso, puesto que participa en todas las etapas del desarrollo de la lesión. Estudios recientes han demostrado la actividad proinflamatoria de PIgf (Placental Growth Factor) en diferentes patologías, promoviendo la activación, supervivencia e infiltración de células inflamatorias. Este trabajo se centra en estudiar si la inhibición de PIgf, llevada a cabo por un anticuerpo anti-PIgf, podría modular el crecimiento y composición de la placa aterosclerótica. Los experimentos se realizaron en dos modelos de aterosclerosis genética; ratones ApoE deficientes ($n = 15$) y ratones CD4dnTGFbRIIxApoE-/- ($n = 10$) que presentan un desarrollo acelerado de la lesión a consecuencia de una actividad inflamatoria incrementada. La inhibición de PIgf en estadios tempranos de la enfermedad redujo significativamente el tamaño de la lesión en un 30% ($P < 0,05$), así como la infiltración de macrófagos en un 25% ($P < 0,05$). Nuestros resultados confirman el papel de PIgf como inductor temprano de aterosclerosis y sugieren que la inhibición de PIgf podría ser considerada como terapia alternativa en el desarrollo de la enfermedad arterial y sus complicaciones.

SUPERÓXIDO DISMUTASA MITOCONDRIAL Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

M. Carnero^a, J. Martín^b, J.A. González Correa^b, J.P. de la Cruz^b, J. Navarro-Dorado^c, M. Ramajo^c, S. Redondo^c y T. Tejerina^c

^aServicio de Cirugía Cardíaca. Hospital Clínico San Carlos.

^bDepartamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga. ^cDepartamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

Introducción: La actividad de la superóxido dismutasa mitocondrial (SOD-Mn) es un parámetro conocido para evaluar el

estado oxidativo. El estrés oxidativo, a su vez, está vinculado a la etiopatogenia de la enfermedad aterosclerótica; pero la relación directa entre la actividad de la SOD y perfil de riesgo cardiovascular no ha sido bien determinada.

Objetivos: Evaluar la influencia de distintos factores de riesgo cardiovascular en la diferencia de la concentración de superóxido dismutasa mitocondrial (SOD-Mn) en pacientes con cardiopatía isquémica.

Material y métodos: Se cuantificó la concentración de SOD-Mn (mediante kit comercial) en pacientes diagnosticados de cardiopatía isquémica severa (mediante coronariografía) entre Junio de 2007 y Junio de 2008. Se analizó, mediante análisis, bi (ANOVA) y multivariante (regresión logística), la posible asociación entre diferentes factores y marcadores clínicos de riesgo cardiovascular y la actividad de SOD-Mn.

Resultados: Hasta el momento se han incluido 64 pacientes en el estudio. No existieron diferencias significativas en los niveles de SOD-Mn según índice de masa corporal, edad, sexo, diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, insuficiencia renal, infarto miocárdico de menos de 90 días antes de la determinación, número de vasos coronarios lesionados, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica y hábito tabáquico. El análisis multivariante tampoco discriminó ninguna asociación con los distintos factores analizados.

Conclusiones: En el presente estudio, la actividad de la SOD-Mn no varía de forma significativa en relación con los distintos factores de riesgo cardiovascular estudiados.

ACTIVIDAD DE SOD-MN EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA Y RIESGO CARDIOVASCULAR