

## Obesidad, síndrome metabólico y diabetes

### ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA

A. Sanz, M. Suarez Tembra, E. Ros Rahola, F. Almagro Mugica, P. Saenz Aranzubia, R.M. Borrallo Almansa, J. Panisello Royo, M. Rodríguez, A. Hernandez Mijares, J. Cabre, F. Fabiani Romero, J.M. López Chozas y Grupo de trabajo Registro HTG SEA

Hospital San Rafael. Galicia. Hospital Clínic. Barcelona. Hospital Donostia. País Vasco. Hospital Mérida. Extremadura. Hospital Terrassa. Barcelona. Policlínica San Carlos. Catalunya. H.U. Dr. Peset. Valencia. Hospital Virgen Macarena. Sevilla. H.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

**Objetivo:** Evaluar la proporción de pacientes incluidos en el Registro de Hipertrigliceridemia (HTG) de la SEA que reciben tratamiento con ácidos grasos (AG) omega-3, en monoterapia y politerapia.

**Métodos:** Este es un estudio epidemiológico prospectivo, observacional, multicéntrico nacional, con un periodo de control de 12 meses. Cuenta con 1149 pacientes evaluables, remitidos por primera vez a una Unidad de Lípidos especializada para la valoración o tratamiento de la HTG (triglicéridos > 200 mg/dl, independientemente del nivel de colesterol). Se han recogido los datos de los tratamientos farmacológicos administrados a los pacientes y se han analizado los datos de las terapias con omega-3, en monoterapia, y en politerapia con otros fármacos hipolipemiantes.

**Resultados:** En la visita basal, el 13,0% de los pacientes que recibían tratamiento farmacológico estaban tratados con omega-3. Del total de pacientes tratados con omega-3, el 24,7% lo recibían en monoterapia. Entre los pacientes que eran tratados con omega-3 en politerapia (75,3%), las combinaciones de fármacos más frecuentes fueron omega-3 y estatinas (34,4%); omega-3 y fibratos (14,3%); y omega-3, estatinas y fibratos (16,9%).

**Conclusiones:** Nuestros resultados confirman que, actualmente, los AG omega-3 tienen un papel relevante en el tratamiento para el control de la HTG, tanto en monoterapia como, especialmente, en politerapia.

### ANÁLISIS DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE ADIPONECTINA Y SU RELACIÓN CON EL ESPESOR ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEO Y FEMORAL EN INDIVIDUOS OBESOS CON Y SIN HIPERTENSIÓN ARTERIAL

J. Gómez-Ambrosi<sup>a,e</sup>, V. Catalán<sup>a,e</sup>, A. Rodríguez<sup>a,e</sup>, B. Ramírez<sup>a,e</sup>, C. Silva<sup>b,e</sup>, M.J. Gil<sup>c,e</sup>, J. Salvador<sup>b,e</sup>, I. Colina<sup>d</sup> y G. Frühbeck<sup>a,b,e</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio de Investigación Metabólica. <sup>b</sup>Departamento de Endocrinología. <sup>c</sup>Departamento Bioquímica. <sup>d</sup>Departamento Medicina Interna. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. <sup>e</sup>CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

**Objetivo:** La adiponectina es una adipocina con efectos protectores frente al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular. El objetivo del presente estudio fue analizar la relación entre los niveles plasmáticos de adiponec-

tina total (ADPN) y el multímero de alto peso molecular (HMW) con el espesor íntima-media carotídeo (EIMc) y femoral (EIMf) en individuos normoponderales y obesos, con y sin hipertensión arterial.

**Métodos:** Se estudiaron 110 sujetos (60 varones y 50 mujeres) con una media de edad de 61 años (38-87 años) sin diagnóstico previo de enfermedad cardiovascular, que acudieron a la Unidad de Chequeos de la Clínica Universidad de Navarra. De los individuos incluidos, 26 fueron normoponderales [NP, índice de masa corporal (IMC)  $22,1 \pm 1,8$  kg/m<sup>2</sup> (media  $\pm$  DS), siendo 11 normotensos (NT) y 15 hipertensos (HT)] y 84 fueron obesos (OB, IMC  $33,7 \pm 4,0$  kg/m<sup>2</sup>, siendo 22 NT y 62 HT). Se midieron el EIMc y el EIMf mediante ultrasonografía-Doppler de las arterias carótidas y femorales comunes. Los datos se analizaron mediante ANOVA de dos criterios (obesidad e hipertensión), correlación de Pearson y regresión lineal.

**Resultados:** La presencia de hipertensión ( $P = 0,003$ ), pero no la de obesidad ( $P = 0,366$ ) se asoció significativamente al valor de EIMc (NPNT  $0,60 \pm 0,14$ ; NPHT  $0,72 \pm 0,19$ ; OBNT  $0,66 \pm 0,08$ ; OBHT  $0,72 \pm 0,13$  mm). Sin embargo, ni la obesidad ( $P = 0,085$ ; significación estadística marginal), ni la hipertensión ( $P = 0,255$ ) se relacionaron con el valor de EIMf (NPNT  $0,62 \pm 0,11$ ; NPHT  $0,66 \pm 0,17$ ; OBNT  $0,68 \pm 0,15$ ; OBHT  $0,72 \pm 0,13$  mm). Tanto la ADPN como la HMW se vieron alterados en los pacientes obesos ( $P < 0,001$  en ambos casos) e hipertensos ( $P = 0,001$  para ADPN y  $P < 0,001$  para HMW) (ADPN: NPNT  $6,7 \pm 2,8$ ; NPHT  $9,3 \pm 3,8$ ; OBNT  $4,1 \pm 1,9$ ; OBHT  $5,1 \pm 1,9$  mg/mL; HMW: NPNT  $3,6 \pm 1,9$ ; NPHT  $6,1 \pm 3,2$ ; OBNT  $2,0 \pm 1,4$ ; OBHT  $2,7 \pm 1,5$  mg/mL). EL EIMc se correlacionó significativamente con la edad ( $r = 0,33$ ;  $P < 0,001$ ) y la presión arterial sistólica (PAS) ( $r = 0,35$ ;  $P < 0,001$ ), mientras que el EIMf se correlacionó significativamente con la edad ( $r = 0,22$ ;  $P = 0,001$ ), la circunferencia de la cintura ( $r = 0,26$ ;  $P = 0,012$ ), el índice de insulino-sensibilidad QUICKI ( $r = -0,25$ ;  $P = 0,021$ ), la ADPN ( $r = -0,27$ ;  $P = 0,009$ ) y la HMW ( $r = -0,26$ ;  $P = 0,014$ ). En el análisis de regresión multivariante incluyendo edad, sexo, PAS, IMC, función renal, tabaquismo, actividad física, y ADPN o HMW, tanto ADPN como HMW emergieron como predictores significativos de EIMf, pero no así de EIMc.

**Conclusión:** El EIMc se relaciona muy estrechamente con la hipertensión, mientras que el EIMf parece estar más relacionado con la situación metabólica. Nuestros datos son compatibles con un efecto protector de ADPN frente al engrosamiento de la íntima-media, especialmente, en las arterias femorales.

Financiado por FIS PI030381, PI061458, PI06/90288 y PI081146 y Dpts. de Salud (20/2005 y 3/2006) y Educación del Gobierno de Navarra. El CIBEROBN es una iniciativa del ISCIII.

### AUMENTO DE LA EXPRESIÓN DE LIPOCALINA-2 EN TEJIDO ADIPOSO VISCERAL DE PACIENTES OBESOS. RELACIÓN CON MARCADORES DE INFLAMACIÓN Y CON LA ACTIVIDAD DE LAS METALOPROTEINASAS 2 Y 9

V. Catalán<sup>a,e</sup>, J. Gómez-Ambrosi<sup>a,e</sup>, A. Rodríguez<sup>a,e</sup>, B. Ramírez<sup>a,e</sup>, C. Silva<sup>b,e</sup>, F. Rotellar<sup>c,e</sup>, M.J. Gil<sup>d,e</sup>, J.A. Cienfuegos<sup>c,e</sup>, J. Salvador<sup>b,e</sup> y G. Frühbeck<sup>a,b,e</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio de Investigación Metabólica, Departamentos de <sup>b</sup>Endocrinología, <sup>c</sup>Cirugía y <sup>d</sup>Bioquímica. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. <sup>e</sup>CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

**Objetivo:** La lipocalina-2 (LCN2) es un componente del sistema inmune innato con un papel fundamental en la inducción de apoptosis y en la respuesta de fase aguda. Recientemente,

se ha descrito esta proteína como una adipoquina estrechamente relacionada con la obesidad y la resistencia a la insulina. Nuestro objetivo fue analizar la influencia de la obesidad en la expresión génica y proteica de LCN2 en el tejido adiposo visceral (VIS), así como determinar sus concentraciones circulantes. Asimismo, se analizó la posible relevancia del complejo formado por la LCN2 y la metaloproteínasa de matriz (MMP)-9.

**Métodos:** Se utilizaron muestras de VIS de 47 pacientes. Para la cuantificación de los niveles de expresión génica y proteica de LCN2 se aplicó la técnica de PCR en tiempo real y Western-blot, respectivamente. Se analizaron las concentraciones circulantes de LCN2 y, por técnicas de inmunohistoquímica, se localizó LCN2 en los distintos tipos celulares presentes en el tejido adiposo. La actividad de MMP-9, -2 y del complejo MMP-9/LCN2 se determinó por zimografía.

**Resultados:** En comparación con los voluntarios delgados, los pacientes obesos presentaron una expresión génica ( $P < 0,0001$ ) y proteica ( $P = 0,017$ ) significativamente aumentada en el VIS. A pesar de no encontrar diferencias significativas en las concentraciones circulantes de LCN2, se detectó un aumento ( $P = 0,038$ ) de las concentraciones del complejo LCN2/MMP-9 en los pacientes obesos respecto a los voluntarios delgados. Los pacientes obesos mostraron un aumento significativo ( $P < 0,05$ ) de la actividad de MMP-2 y de MMP-9/LCN2. Además, se detectó una correlación positiva ( $P < 0,01$ ) entre el índice de masa corporal y la actividad de MMP-2 y de -9. Tanto la expresión génica como proteica de LCN2 en el VIS se correlacionó positivamente con diferentes marcadores pro-inflamatorios ( $P < 0,01$ ).

**Conclusiones:** Nuestros resultados muestran una sobreexpresión del mRNA y de la proteína de LCN2 en el VIS de pacientes obesos. Asimismo, la asociación con distintos marcadores pro-inflamatorios y con la actividad de MMP-2 y de -9 sugiere que la LCN2 podría estar implicada en el estado de inflamación crónica de bajo grado asociado a la obesidad.

*El presente estudio ha sido financiado por el ISCIII (FIS, PI061458, PI06/90288 y PI081146) y por los Departamentos de Salud (20/2005 y 3/2006) y Educación del Gobierno de Navarra. El CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN) es una iniciativa del ISCIII.*

#### COMPARACIÓN ENTRE LA CIRCUNFERENCIA DE CINTURA Y LA RAZÓN CINTURA TALLA COMO INDICADORES ANTROPOMÉTRICOS DE RESISTENCIA A LA INSULINA

L. Díaz González<sup>a</sup>, A. Álvarez Cosmea<sup>a</sup>, V. López Fernandez<sup>a</sup>, T. Arias García<sup>a</sup>, S. Suárez García<sup>a</sup> y M.A. Prieto Díaz<sup>b</sup>

<sup>a</sup>C.S. Ventanielles-Colloto. Oviedo. <sup>b</sup>C.S. Vallobin-La Florida. Oviedo.

**Introducción:** La obesidad central presenta una estrecha relación con el riesgo cardiovascular, hipertensión, dislipemia y diabetes mellitus. En el SM se utiliza la cintura en ATP III e IDF para definir obesidad abdominal. Sin embargo los puntos de corte de la circunferencia de la cintura presentan diferencias por sexo y étnicas. Es difícil de explicar que dos pacientes de la misma raza y sexo, con diferentes alturas, para definir obesidad central, tengan el mismo punto de corte.

**Objetivo:** Comparar la circunferencia de la cintura, con la razón cintura/cadera y la razón cintura/ talla como indicadores antropométricos de resistencia a la insulina (RI).

**Sujetos y métodos:** Estudio descriptivo realizado en atención primaria, sobre la población de 40 a 74 años. Para valorar la capacidad de medidas antropométricas para predecir RI se

utilizaron las curvas ROC. Para definir los mejores puntos de corte se utilizó el Índice de Youden y el número de pacientes necesarios para diagnóstico (NND).

**Resultados:** Hemos estudiado 358 pacientes. La prevalencia RI fue 31,0% (IC 95% 26,3-36,1).

#### Curvas ROC

Áreas	Global	Mujeres	Hombres
ICC *100	0,630	0,684	0,657
CINTURA	0,769	0,813	0,748
C/T *100	0,782	0,831	0,707

#### Puntos de corte:

	Global	S%	E%	Youden	NND
Cintura	$h \geq 102$ m $\geq 88$	61	77	0,4	2,6
ICC	$h > 100$ m $> 90$	19	94	0,1	8,0
C/ T	$\geq 57$	72	73	0,5	2,2
<i>Hombres</i>					
Cintura	$\geq 102$	44	88	0,3	3,5
ICC	$> 100$	21	94	0,2	6,8
C/ T	$\geq 57$	67	63	0,3	3,3
<i>Mujeres</i>					
Cintura	$\geq 88$	76	72	0,5	2,1
ICC	$> 90$	17	94	0,1	9,6
C/ T	$\geq 57$	76	80	0,6	1,8

**Conclusiones:** Consenso SEEDO 2007 afirma que la cintura es el mejor indicador de grasa visceral. Hemos demostrado que la razón Cintura/Talla, un indicador poco utilizado en la actualidad, puede predecir RI al menos también como la cintura. Creemos que la razón cintura/ talla puede ser un buen indicador de obesidad abdominal y presenta la ventaja de utilizar un solo punto de corte para los dos sexos y probablemente presentará un punto de corte similar en diferentes etnias lo que facilitaría las comparaciones entre diferentes estudios. Según los datos de nuestro estudio si su cintura es el 57% de su talla o mayor tiene obesidad abdominal.

#### COMPARACIÓN DEL COCIENTE TG/HDL EN SUJETOS CON Y SIN SÍNDROME METABÓLICO

J.D. Mosquera Lozano, A.J. Brea Hernando, A. Tejada Evans y B. Cabrerizo Murillas

*Unidad de Lípidos. Medicina Interna. Hospital San Pedro. Logroño. La Rioja.*

**Introducción:** El Síndrome metabólico (SM) es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular. El diagnóstico de SM se realiza a través de la suma de diferentes criterios clínicos, con la desventaja en la arbitrariedad en los puntos de corte de los mismos.

**Objetivo:** Nosotros quisimos estudiar la fiabilidad del cociente Tg/HDL, un único parámetro relacionado con la resistencia a la insulina, en el diagnóstico del SM.

**Material y métodos:** Se examina en 80 sujetos (40 hombres y 40 mujeres). En todos ellos se obtuvieron los siguientes datos: edad, sexo, peso, altura, diámetro de cintura y parámetros analíticos entre los que se incluían: CT, Tg; HDL, LDL, insulina y glucemia. Se diagnosticó la presencia de SM según los criterios diagnósticos del ATP-III.

**Resultados:** La edad media de los sujetos fue 52, 4 (DE 11,7). El 44% cumplían criterios de SM. Los principales parámetros analíticos y aquellos utilizados para el diagnóstico de SM se expresan en la tabla. La media del valor de Tg/HDL fue de 3,7. En sujetos que tenían SM esta relación fue 3,44 veces superior

respecto a aquellos que no cumplían criterios de SM. El área bajo la curva para un valor del cociente Tg/HDL de 2,22 fue de 0,87 con una especificidad de 0,80 y una sensibilidad de 0,82.

Características clínicas y bioquímicas de pacientes y controles.

	SM	No SM	p
Edad	53,3	51,6	ns
Colesterol total (mg/dl)	232,1	219,5	ns
Colesterol LDL (mg/dl)	150,5	149,7	ns
Colesterol HDL (mg/dl)	41,6	53,3	0,000
Triglicéridos (mg/dl)	228,0	87,5	0,000
Glucemia	119,6	98,0	0,000
Tensión arterial sistólica mmHg	140,0	125,7	0,000
Tensión arterial diastólica mmHg	84,9	79,5	0,02
Índice de masa corporal kg/m <sup>2</sup>	31,7	26,8	0,000
Fumadores (%)	28,6	24,4	ns
Obesidad Visceral (%)	82,9	33,3	0,000
Resistencia Insulina (HOMA)	5,6	2,1	0,000

**Conclusión:** EL cociente Tg/HDL es seguro y fiable para el diagnóstico de los pacientes con SM y en nuestro estudio el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad fue 2,23.

## COMPARACIÓN ENTRE LOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS HOMA1 Y HOMA2 EN EL DIAGNÓSTICO DE INSULINORRESISTENCIA

T. Arias García<sup>a</sup>, A. Álvarez Cosmea<sup>a</sup>, L. Díaz González<sup>a</sup>, V. López Fernández<sup>a</sup>, S. Suárez García<sup>a</sup>, y M.A. Prieto Díaz<sup>b</sup>

<sup>a</sup>CS Ventanielles-Colloto. Oviedo. <sup>b</sup>CS Vallobin-La Florida. Oviedo.

**Introducción:** El HOMA ha sido ampliamente utilizado para calcular la resistencia a la insulina (RI) en estudios poblacionales, por su sencillez y validez. Existen 2 modelos: el HOMA 1 que es una aproximación matemática simple a las ecuaciones no lineales originales (el más utilizado); y el HOMA 2 (modelo computarizado actualizado en 1996) que es la solución no lineal original. El HOMA 2 debería ser usado para compararse con otros modelos (modelo mínimo aproximado del metabolismo de la glucosa) y porque sus bases fisiológicas son más precisas.

**Objetivo:** Comparar los métodos HOMA1 y HOMA2 para el cálculo de RI.

**Sujetos y métodos:** Estudio descriptivo transversal, realizado en el ámbito de atención primaria, sobre la población de 40 a 74 años de ambos sexos. HOMA1 = [insulina (μU/ m) x glucemia (mmol/L)]/ 22,5. El HOMA2 (RI) esta disponible en <http://www.dtu.ox.ac.uk/homa/> para una hoja de cálculo. Se consideró RI según la definición de la OMS: cifra de HOMA que separa el cuartil superior del total de los pacientes no diabéticos ni intolerantes a la glucosa. Para comparar porcentajes de datos pareados se utilizó el test de McNemar. La estimación de la curva de prevalencia de RI según aumenta el IMC se realizó mediante regresión logística con finalidad descriptiva. Para valorar la fiabilidad se utilizó el coeficiente Kappa. Para comparar las medias se utilizó el test de la T para muestras pareadas.

**Resultados:** Hemos estudiado 358 pacientes (10,9% presentaban diabetes tipo 2 y 3,9% intolerancia a la glucosa). Entre los 2 métodos existe una diferencia media de 1,4 (DT 1,8) (p < 0,05). El coeficiente de correlación entre HOMA2 y HOMA1 fue 0,96. El punto de corte de HOMA1 fue 2,9 y el de HOMA2 1,6. La prevalencia de RI con HOMA1 ha sido 31,0% y con HOMA2 29,1% (p > 0,05). El 6,3% de los diagnosticados con

HOMA1 no lo son con HOMA2 y el 4,0% de los diagnosticados con HOMA2 no lo son con HOMA1. El coeficiente Kappa ha sido de 0,83.

**Conclusiones:** Hemos encontrado que HOMA1 presentaba con respecto a HOMA2 una diferencia media de 1,4. Esto es debido a que HOMA1 sistemáticamente subestimaba la sensibilidad a la insulina y sobreestimaba el valor de HOMA1 RI. Sin embargo ambos métodos presentaron muy buena correlación y siguiendo el criterio de la OMS para definir RI presentaron muy buen coeficiente Kappa. La estimación de RI por regresión logística es prácticamente superponible. Sin embargo debería utilizarse HOMA 2 (modelo computarizado actualizado en 1996) porque es la solución no lineal original, sus bases fisiológicas son más precisas y HOMA 1 es sólo una aproximación matemática simple a las ecuaciones no lineales originales. El HOMA2 debería ser usado para compararse con otros modelos para el cálculo de RI.

## DATOS DEL PATRÓN "CINTURA HIPERTRIGLICERIDÉMICA" EN EL REGISTRO NACIONAL DE HTG DE LA SEA, Y SU RELACIÓN CON ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

J. Millán, A. Ruiz García, C. Fernandez-Miranda, C. Morales Coca, F. Laguna, D. Godoy Rocati, C. Sanclemente Anso, J. Fernandez Couce, E. Sola Izquierdo, D. Montañés, C. González-Martín y Grupo de trabajo Registro HTG SEA

Hospital Gregorio Marañón. Madrid. Cs Eap Pinto. Madrid. H. Doce de Octubre. Madrid. C.H. Althaia. Catalunya. H. Carlos III. Madrid. H. General Valencia. Valencia. H.U. Bellvitge. Barcelona, H. Da Costa (Galicia), H.U. Dr. Peset. Valencia. ABS Falset. Tarragona. H. Virgen Macarena. Sevilla.

La hipertrigliceridemia (HTG) es un factor de riesgo cardiovascular independiente, pero que frecuentemente se encuentra asociado a otros factores metabólicos (cHDL bajo) y antropométricos (hipertensión arterial, obesidad visceral). Se ha sugerido que un patrón clínico de "cintura hipertrigliceridémica" (constituido por HTG y perímetro abdominal sugerente de obesidad visceral) es un marcador clínico correcto por su asociación al resto de los factores de riesgo, y -en consecuencia- un buen predictor de enfermedad cardiovascular.

Nuestro objetivo ha sido evaluar el patrón "cintura hipertrigliceridémica" en los pacientes incluidos en el Registro Nacional de HTG de la SEA, y abordar su relación con los antecedentes de enfermedad cardiovascular de diferente localización.

Fueron valorados los datos relativos a 1.129 pacientes en el registro. Se han utilizado los puntos de corte para el perímetro abdominal señalados en los criterios diagnósticos de Síndrome Metabólico de ATPIII y de IDF.

Los resultados mostraron que el patrón estudiado se asociaba significativamente a un aumento de la presión arterial sistólica y diastólica (p < 0,0001), y de la glucemia (p < 0,0001), tanto si consideramos los criterios de ATPIII como IDF. Asimismo, la prevalencia de hipertensión arterial (PA > 140/90 mmHg) fue superior tanto con ATPIII (49,8%) como con IDF (45,6%) cuando los pacientes tenían "cintura hipertrigliceridémica". No se demostró una mayor prevalencia de diabetes mellitus.

En los pacientes con el patrón antropométrico-biológico hubo un incremento (pero no significativo) de los antecedentes de enfermedad cardiovascular de distinta localización: cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y/o arteriopatía periférica, o de sus combinaciones. Los antecedentes más frecuentes fueron los de cardiopatía isquémica: 6,5% cuando se aplica el patrón según ATPIII, y 6,1% cuando se aplica con



IDF. La enfermedad cerebrovascular fue en 2,5% y 2,0%, respectivamente; y la enfermedad arterial periférica: 3,0% y 2,8%.

**Conclusiones:** El patrón de "cintura hipertriglicéridémica" resultó asociado de manera significativa a algunos de los factores de riesgo, particularmente la hipertensión arterial. No obstante, no se ha demostrado que este hecho se acompañe de mayores antecedentes de enfermedad cardiovascular, de cualquier localización.

### DIABÉTICOS CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA ¿CUÁNTAS PASTILLAS MÁS NECESITAN?

R. Bartolomé Resano<sup>a</sup>, F.J. Bartolomé Resano<sup>b</sup>  
y M.T. Bartolomé Resano<sup>c</sup>

<sup>a</sup>CS Rochapea. <sup>b</sup>CS Ezcaroz. <sup>c</sup>CS Zizur.

**Objetivos:** 1) Conocer el estado de nuestros pacientes con DM (Diabetes Mellitus) con IRC (Insuficiencia Renal Crónica). 2) Conocer el grado de control de la HTA (Hipertensión arterial), Hemoglobina Glicada A1c, Colesterol-LDL y tabaco. 3) Conocer cuántos fármacos sería necesario añadir para lograr objetivos.

**Métodos:** Selección durante 1 año de todos los diabéticos de un centro de salud urbano que presentaban IRC, definida como FG (filtrado glomerular) por MDRD < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**Resultados:** 1) *Sujetos* (n = 103): edad [x = 75,5 años; S = 9,7 años; rango = 37-97 años], sexo [H = 69 (67%), M = 34 (33%)], estadio ERC [estadio 3 (FG 30-60): 88 (85,4%), estadio 4 (FG 15-29): 12 (11,7%) y estadio 5 (FG < 15 ó diálisis): 3 (2,9%)]. 2) *Tratamientos:* a) *Para DM:* Insulina = 33 (32%), sulfonilureas = 26 (25,2%), meglitinidas = 13 (12,6%), metformina = 24 (23,3%), glitazonas = 1 (1%). b) *Para HTA y ERC:* IECA = 43 (41,7%), ARA II = 41 (39,8%), beta-bloqueante = 23 (22,3%), alfa-bloqueante = 9 (8,7%), calcio-antagonista = 32 (31,1%), diuréticos ahorradores de potasio = 8 (7,8%), diuréticos tiazídicos = 23 (22,3%), diuréticos de asa = 43 (41,7%). c) *Para dislipemias:* 60 (58,3%), estatinas = 98%, fibratos = 2%. d) *Antiagregación con AAS:* 66 (64,1%). 3) *Objetivos:* a) HTA, Estadio 3 (objetivo PA < 130/80) = 41 (46,6%); Estadio 4 ó 5 (objetivo PA < 125/75) = 3 (20%). b) DM, con Hb Glicada A1c < 7%: 54 (52,4%). c) Colesterol LDL < 100 mg/dL: 62 (60,2%). d) Tabaco: No fumadores = 46 (44,7%), Ex fumadores = 38 (36,9%), Fumadores = 10 (9,7%), No consta = 9 (8,7%). 4) *Evitación de yatrogenia:* a) *Uso de metformina y anti-diabéticos orales:* Estadio 3 (precaución): metformina = 24 (27,2%), sulfonilureas = 26 (29,5%); FG < 30 (evitar) = ninguno (0%). b) *Asociación de fármacos retenedores de potasio si FG < 30:* ARAII + diuréticos antialdosterónicos = 2 (13,3%). 5) *Fármacos a añadir:* a) *Antihipertensivos:* al menos 1 fármaco más: 47 casos (53,4%) en estadio 3, 12 casos (80%) en estadio 4 ó 5 (FG < 30). b) *Estatinas:* 41 casos (39,8%). c) *Antiagregantes:* 37 casos (35,9%). d) *Total:* 137, media = 1,3 fármacos por paciente.

**Conclusiones:** Los objetivos conseguidos son buenos ya que se alcanzan en aproximadamente la mitad. Se debería insistir en que el objetivo en estadios avanzados es 125/75. Algo más de un tercio de los pacientes no llevaban antiagregante, por lo que habrá que insistir en su beneficio. Un 10% siguen fumando a pesar de nuestros esfuerzos. Se ha corregido en un altísimo número de casos el tratamiento antidiabético oral, y se han evitado asociaciones peligrosas para el potasio. Se debería añadir al menos 1 fármaco de media por paciente para alcanzar objetivos, teniendo en cuenta que ya son pacientes polimedicados, se requerirá un esfuerzo adicional para convencerlos de los beneficios de añadir una nueva pastilla.

### DIFERENCIAS ENTRE INSULINORRESISTENCIA, SENSIBILIDAD A LA INSULINA Y FUNCIÓN DE LA CELULA BETA ENTRE DIABÉTICOS TIPO 2 Y OBESOS SIN ALTERACIÓN DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA

A. Álvarez Cosmea<sup>a</sup>, T. Arias García<sup>a</sup>, L. Díaz González<sup>a</sup>,  
V. López Fernandez<sup>a</sup>, S. Suárez García<sup>a</sup>, y M.A. Prieto Díaz<sup>b</sup>

<sup>a</sup>CS Ventanielles-Colloto. Oviedo. <sup>b</sup>CS Vallobin-La Florida. Oviedo.

**Introducción:** HOMA 2 es un método para evaluar la función de la célula  $\beta$  (homa2 $\beta$ ) y la sensibilidad a la insulina (homa2s). Ha sido muy utilizado por su sencillez y validez. Caumo et al en 2006 observaron que la representación conjunta de los índices de la función de la célula  $\beta$  y de la sensibilidad a la insulina calculados por HOMA 2 presentaban la misma relación hiperbólica descrita por Kahn, que define el metabolismo de la glucosa. Así mismo han propuesto como índice de disposición el producto de las dos variables. La obesidad y la resistencia a la insulina son factores de riesgo de diabetes tipo 2.

**Objetivo:** Conocer las diferencias entre obesos sin alteración del metabolismo de la glucosa y diabéticos tipo 2 en resistencia a la insulina, sensibilidad a la insulina, función de la célula  $\beta$  e índice de disposición.

**Sujetos y métodos:** Estudio descriptivo transversal en atención primaria, sobre población de 40 a 74 años. Hemos seleccionado diagnosticados de diabetes mellitas 2 (39 pacientes) y obesos sin alteración del metabolismo glucosa (110 pacientes). La función de la célula  $\beta$  (homa2 $\beta$ ), la sensibilidad a la insulina (homa2s) y la resistencia a la insulina (homa2RI) han sido calculados por HOMA2 a partir de la insulinemia y la glucemia basal y el índice de disposición sería el producto de homa2 $\beta$  por homa2s. Para comparar medias se ha utilizado la "U" de Mann Whitney (U MW).

**Resultados:** La edad media de los diabéticos fue 56,9 (DT 9,9) y en obesos 63,5 (DT 8,9). No hubo diferencias por sexo.

	Obesos	DM 2	U MW	p
	Media (DT)	Media (DT)		
homa2 $\beta$	114,6 (32,6)	75,0 (79,4)	766	< 0,001
homa2s	70,9 (33,0)	82,9 (76,9)	2.020	0,59
homa2RI	1,7 (0,8)	2,2 (2,1)	2.001	0,53
ID	0,75 (0,3)	0,39 (0,2)	486	< 0,001

**Conclusiones:** Los pacientes obesos parecen compensar su resistencia y baja sensibilidad a la insulina con una mayor respuesta de las células beta. En contraste los diabéticos no son capaces de compensarlo. El índice de disposición de los diabéticos es casi la mitad de los obesos (0,39 versus 0,75).

### EL ANTIPSICÓTICO HALOPERIDOL INHIBE LA BIOSÍNTESIS DE COLESTEROL Y DESESTRUCTURA LOS LIPID RAFTS AFECTANDO LA SEÑALIZACIÓN POR INSULINA EN LAS CÉLULAS DE NEUROBLASTOMA SH-SY5Y

J. Sánchez-Wandelmer<sup>a</sup>, A. Dávalos<sup>a</sup>, S. Cano<sup>a</sup>, G. de la Peña<sup>a</sup>,  
M.E. Casado<sup>a,b</sup>, N. Quesada<sup>a,b</sup>, P. Mariscal<sup>a</sup>,  
A. Martín-Hidalgo<sup>a,b</sup>, M.A. Lasunción<sup>a,b,c</sup> y R. Busto<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Servicio Bioquímica-Investigación. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. <sup>b</sup>Ciber Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN). ISCIII. <sup>c</sup>Dpto. Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Alcalá. Madrid.

**Introducción:** Antipsicóticos convencionales, como el haloperidol, son fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento de la esquizofrenia y estados de agitación, pero es bien conocido

do que frecuentemente tienen efectos secundarios. Menos conocido es su efecto sobre la homeostasis del colesterol. En las células, el colesterol se concentra en los "lipid raft", dominios de la membrana que también están enriquecidos en esfingolípidos y que actúan como plataformas de iniciación, propagación y mantenimiento de la señalización celular, siendo críticos para el normal funcionamiento del cerebro.

**Objetivo:** El estudio pretende determinar el efecto del haloperidol sobre la biosíntesis de colesterol y la composición y funcionalidad de los "lipid rafts".

**Métodos:** Las células SH-SY5Y se trataron con haloperidol 10 y 50  $\mu$ M 24 h. Los "lipid rafts" se aislaron mediante lisado en carbonato y fraccionamiento en gradiente de densidad. Los esteroides se analizaron por HPLC en fase reversa. La expresión de proteínas se analizó mediante western-blot y su localización celular mediante inmunocitoquímica.

**Resultados:** El haloperidol inhibió la biosíntesis de colesterol provocando una marcada disminución del contenido en colesterol y la acumulación de colest-8,14-dien-3 $\beta$ -ol, tanto en "lipid raft" como en dominios no "raft", indicativo de una inhibición de la acción de la esterol D<sup>14</sup>-reductasa. Este cambio en la composición de esteroides vino acompañado de la desestructuración de los "lipid rafts", con la redistribución de la flotilina-1 y Fyn, así como de la inhibición de la vía de señalización insulina-Akt. La adición de colesterol al medio, disuelto en etanol, anuló los efectos del haloperidol, mientras que las LDL, como fuente de colesterol, fueron menos efectivas debido a que el haloperidol también inhibe el tráfico vesicular intracelular.

**Conclusión:** El haloperidol altera la homeostasis del colesterol lo que en último término provoca una alteración en la señalización de insulina dependiente de los "lipid raft". Por tanto, esta desorganización de los "lipid rafts" debería considerarse como un efecto secundario del antipsicótico haloperidol.

#### EL EFECTO PROTECTOR DE IRBESARTAN EN RATAS ALIMENTADAS CON UNA DIETA ALTA EN GRASA SE ASOCIA A MEJORA DEL Desequilibrio LEPTINA/ADIPONECTINA

N. de las Heras, B. Martín-Fernández, M. Miana, S. Ballesteros, M.P. Oubiña, V. Cachofeiro y V. Lahera

*Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.*

**Antecedentes:** Las adipoquinas liberadas por el tejido adiposo participan en la regulación del metabolismo lipídico y glucídico, así como en el sistema cardiovascular. La adiponectina aumenta la sensibilidad a la insulina y es una adipoquina anti-inflamatoria, mientras que la leptina tiene efectos opuestos. En estudios previos en pacientes con enfermedad coronaria se ha demostrado que, el desequilibrio leptina/adiponectina está asociado a disfunción vascular. La angiotensina II es producida por el tejido adiposo y puede afectar a su metabolismo y estructura a través de sus acciones mediadas por los receptores AT<sub>1</sub> localizados en la membrana de los adipocitos.

**Objetivo:** Investigar la participación de la angiotensina II en el desarrollo de alteraciones metabólicas, endocrinas y cardiovasculares en un modelo de sobrepeso inducido por una dieta con alto contenido en grasa en ratas.

**Diseño experimental:** Se utilizaron ratas Wistar macho de 250-300 g de peso alimentadas con dieta normal o con una dieta con alto contenido en grasa (33,5% del contenido calórico) durante 7 semanas. La mitad de los animales fueron tratados con el antagonista de los receptores AT<sub>1</sub> de angiotensina II, irbesartan (0,1 mg/Kg/día), durante las 7 semanas del estudio.

Se utilizó un grupo de ratas alimentadas con dieta estándar como referencia de condiciones de normalidad.

**Resultados:** Las ratas alimentadas con la dieta alta en grasa presentaron un incremento del peso corporal ( $p < 0,05$ ) y del tejido adiposo blanco epididimal y lumbar, sin cambios en el peso del tejido adiposo marrón. El tratamiento con irbesartan en ratas redujo el tejido adiposo blanco epididimal y lumbar e incrementó ( $p < 0,05$ ) el tejido adiposo marrón. La concentración plasmática de glucosa e insulina, y el índice HOMA ( $p < 0,05$ ) fueron mayores en las ratas con sobrepeso que en las controles. Irbesartan mejoró todos estos parámetros. El cociente leptina/adiponectina de las concentraciones plasmáticas y de la expresión proteica en tejido adiposo lumbar fue mayor ( $p < 0,05$ ) en las ratas con sobrepeso. Irbesartan redujo dicho cociente leptina/adiponectina. La respuesta contráctil a angiotensina I y II en anillos aórticos de las ratas con sobrepeso estaba incrementada ( $p < 0,05$ ) siendo normalizada por el tratamiento con irbesartan.

**Conclusión:** Irbesartan reduce el peso corporal y el tejido adiposo blanco, mejorando la resistencia a la insulina. La mejora del desequilibrio leptina/adiponectina podría ser una pieza clave en los mecanismos que participan en el efecto protector de irbesartan en ratas alimentadas con dieta alta en grasa.

#### EN LAS MUJERES OBESAS, ¿QUÉ GUÍA VALORA MEJOR EL SÍNDROME METABÓLICO?

M. Pazo<sup>a</sup>, J.E. López-Paz, A. Hermida, M.L. Romero, G. Calvo, I. Rodríguez-López, M. Pena, A. Pose y C. Calvo

*Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario. Santiago de Compostela.*

**Introducción:** La definición del Síndrome Metabólico (SM), a día de hoy, no es la idónea (criterios incompletos y puntos de corte arbitrarios), la etiopatogenia no está aclarada (aunque parece que el nexo de unión es el aumento en la resistencia a la insulina) y se considera al SM como una constelación de factores de riesgo asociados al sobrepeso/obesidad, que estratifica una situación fisiopatológica de alto riesgo para el desarrollo de enfermedad clínica cardiovascular. Los objetivos de este estudio, ha sido el estimar la prevalencia de SM en una cohorte de mujeres españolas con sobrepeso y obesidad, utilizando las definiciones del ATP-III y de la IDF (International Diabetes Federation) y, al mismo tiempo, analizar si el exceso de peso aumenta significativamente la prevalencia de SM.

**Metodología:** Se analizan los datos de 10.778 mujeres españolas, con edades comprendidas entre 40 y 55 años, que participaron en el Estudio MYRCA (Mujer y Riesgo Cardiovascular), que fueron evaluadas por su médico de cabecera. Previa validación de un cuestionario (de 40 ítems), se realiza una macroencuesta epidemiológica transversal, con el objetivo de conocer el perfil de RCV en este segmento de la población y si existían diferencias entre las mujeres premenopáusicas (MP) y menopáusicas (MM) españolas. De toda la cohorte evaluada, 3.255 mujeres (30,2%) tienen sobrepeso u obesidad, definidos por los criterios SEEDO 2007. En la mujeres con sobrepeso/obesidad, se aplican los criterios de ATP-III actualizado y de IDF para estimar la prevalencia de SM y su correlación con el exceso ponderal.

**Resultados:** La prevalencia de síndrome metabólico aplicando la definición del ATP III fue del 30,7% y con los criterios de la IDF, fue del 44,9%. Si diferenciamos entre mujeres premenopáusicas (MP) y menopáusicas (MM) obesas, hay una mayor prevalencia en MM, aplicando ambos criterios (ATP-III: 24,5% MP vs 37,8% MM,  $p > 0,001$ ; IDF: 37,4% MP vs 55,6% MM,  $p <$

0,001). Si tenemos en cuenta la variable exceso de peso, hay una diferencia significativa entre las mujeres con sobrepeso y las que tienen obesidad, con un aumento significativo en la prevalencia de SM en las mujeres obesas, tanto si aplicamos criterios de ATP-III ( $p < 0,001$ ), como de IDF ( $p < 0,001$ ). Si analizamos el grado de obesidad (criterios SEEDO 2007), la prevalencia de SM también aumenta en paralelo al índice de masa corporal, tanto en las MP como en las MM ( $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** La prevalencia del SM en mujeres españolas obesas es mayor si aplicamos los criterios de la IDF que los del ATP-III. Dicha prevalencia es mayor en las mujeres obesas menopáusicas que en las premenopáusicas y, en todos los casos, aumenta de forma paralela con el índice de masa corporal. Ambos criterios es posible que tengan diferente sensibilidad; por ello, sería interesante realizar nuevos estudios poblacionales, con el objeto de aclarar qué criterio es el mejor para definir SM en las mujeres obesas españolas.

### FITOESTEROLES PLASMÁTICOS Y SÍNDROME METABÓLICO EN POBLACIÓN ESPAÑOLA

V. Escuriol<sup>a</sup>, M. Cofán<sup>a</sup>, A.L. García-Otín<sup>b</sup>, C. Moreno-Iribas<sup>c</sup>, N. Larrañaga<sup>c</sup>, M.J. Sánchez<sup>c</sup>, M.J. Tormo<sup>c</sup>, M.L. Redondo<sup>c</sup>, C.A. González<sup>c</sup>, D. Corella<sup>d</sup>, M. Pocovi<sup>b</sup>, F. Civeira<sup>c</sup> y E. Ros<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Clínica de Lípidos. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínic. Barcelona.* <sup>b</sup>*Unidad de Lípidos y Laboratorio de Investigación Molecular. Hospital Universitario Miguel Servet. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza.* <sup>c</sup>*Grupo EPIC España.* <sup>d</sup>*Universidad de Valencia.*

**Objetivo:** Las concentraciones elevadas de fitoesteroles (FT) en plasma son marcadores de un aumento de la absorción intestinal de colesterol y se han asociado con un aumento del riesgo de enfermedad coronaria. Sin embargo, la obesidad, la diabetes y el síndrome metabólico (SMet), que se relacionan con un riesgo elevado de enfermedad coronaria, se han asociado a una reducción de la absorción de colesterol. En este estudio hemos investigado las asociaciones entre los esteroides no-colesterol del plasma y los componentes del SMet.

**Métodos:** Estudio transversal relacionando los componentes del SMet según las definiciones ATP III e IDF con las concentraciones en plasma de esteroides no-colesterol ajustadas por colesterol, determinados por cromatografía de gases en 674 pacientes dislipémicos y 361 sujetos sanos que participan en un estudio prospectivo.

**Resultados:** En ambos grupos de estudio, los FT plasmáticos se asociaron inversamente con los componentes del SMet y con el propio síndrome. El análisis multivariante en el grupo dislipémico mostró que el incremento de 1 DE en el cociente sitosterol/colesterol se asociaba a un riesgo reducido de tener cualquier componente del SMet, que varió entre 0,57 (IC 95%, 0,45 a 0,71) para la adiposidad visceral y 0,82 (IC 95%, 0,69 a 0,98) para la hipertensión. El riesgo de ser portador de un SMet se redujo alrededor de un 50%, con razón de riesgo de 0,49 (IC 95%, 0,38 a 0,64) o 0,56 (IC 95%, 0,44 a 0,70), dependiendo de la definición. Los resultados fueron opuestos para el lathosterol plasmático, un marcador de la síntesis de colesterol. Excepto para la hipertensión, los resultados fueron similares en el grupo de sujetos sanos. El genotipo de la ApoE no se relacionó con las cifras de esteroides no-colesterol.

**Conclusiones:** En las dos poblaciones estudiadas, el SMet se asoció a concentraciones aumentadas de lathosterol plasmático, marcador de la síntesis de colesterol, y disminuidas de sitosterol, marcador de la absorción de colesterol. Por tanto, las concentraciones elevadas de FT se relacionan con una reducción del riesgo cardiometabólico.

### FRECUENCIA DE DIABETES EN EL REGISTRO DE HIPERTRIGLICERIDEMIAS DE LA SEA

R. Mateo-Gallego, F. Civeira, E. Jarauta Simon, C. Recarte Andrade, L. Irigoyen Cucalon, A. Becerra Fernandez, F. Pérez Jiménez, F. Trias Vilagut, L. Masana Marín, M.T. Villarreal Salcedo y Grupo de trabajo Registro HTG SEA\*

*H.U. Miguel Servet. Zaragoza. H. Gregorio Marañón. Madrid. H. Santiago Apostol. País Vasco. H. Ramon y Cajal. Madrid. H.U. Reina Sofía. Córdoba. H.U. Bellvitge. Barcelona. Hospital Sant Joan de Reus. Tarragona. H. San Jorge. Huesca.*

**Introducción:** El registro de hipertrigliceridemias de la SEA es un estudio epidemiológico prospectivo, observacional, no controlado, multicéntrico cuyo objetivo principal es conocer las características clínico-biológicas de las hipertrigliceridemias que son remitidas a las Unidades de Lípidos en España. La dislipemia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se caracteriza por hipertrigliceridemia (HTG), colesterol HDL bajo y partículas LDL pequeñas y densas. Debido a la elevada frecuencia de DM2 en la población, la dislipemia diabética es posiblemente, la causa más frecuente de dislipemia secundaria en nuestro medio. Sin embargo, se desconoce el porcentaje de casos de HTG de la población que son secundarios a DM2. El objetivo de la presente comunicación fue conocer la frecuencia de la DM2 en dicho registro.

**Material y método:** Los criterios de inclusión en el registro fueron: Pacientes remitidos a las unidades de lípidos con una concentración de triglicéridos superior a 200 mg/dL en la primera analítica realizada en el laboratorio de la Unidad, independientemente de los valores de colesterol, colesterol LDL o colesterol HDL. La DM fue considerada cuando existía diagnóstico previa de DM, consumo de antidiabéticos o glucemia basal  $> 125$  mg/dL en la visita basal. Se incluyeron los casos incluidos a fecha 31 de diciembre de 2008 que reunían el conjunto de datos mínimos para poder ser evaluados. Este conjunto de datos había sido establecido con anterioridad.

**Resultados:** El registro lo componen 1.547 sujetos. De ellos fueron excluidos en el presente análisis 398 (25,7%) sujetos por datos incompletos, por lo que la muestra estaba formada por 1.149 sujetos. El diagnóstico de DM se realizó en 272 sujetos (23,7%) y fue más frecuente entre las mujeres. El antecedente familiar de DM estuvo presente en 352 sujetos (30,7%).

**Conclusiones:** 1) La DM es una causa frecuente de HTG especialmente en mujeres. 2) El cHDL es más bajo en la DM independientemente de los triglicéridos basales. 3) La HTG es una manifestación precoz en la DM.

### GW501516, UN ACTIVADOR DE PPARBETA/DELTA, DISMINUYE LOS TRIGLICÉRIDOS PLASMÁTICOS EN RATONES ALIMENTADOS CON UNA DIETA RICA EN GRASA. POSIBLE IMPLICACIÓN DE LA AMPK HEPÁTICA

E. Barroso y M. Vázquez Carrera

*Unitat de Farmacologia. CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM)-ISCIII. Institut de Biomedicina de la UB. Facultat de Farmàcia. Universitat de Barcelona.*

**Objetivo:** Evaluar los posibles mecanismos por los que el activador de PPAR beta/delta GW501516 es capaz de prevenir la hipertrigliceridemia en ratones alimentados con una dieta rica en grasas.

**Métodos:** Ratones macho CD-1 fueron distribuidos en tres grupos: control (dieta con 4% de grasa), dieta rica en grasa (55% de grasa) y dieta rica en grasa tratados con GW501516 (3



mg/kg/día *per os*). Tras 21 días de tratamiento los animales se sacrificaron y se obtuvieron muestras de plasma e hígado.

**Resultados:** En los animales sometidos a la dieta rica en grasa se observó un incremento en los niveles de triglicéridos plasmáticos del 75% respecto a los animales que recibieron la dieta estándar ( $123 \pm 29$  vs  $70 \pm 18$  mg/dl). Sin embargo, los animales que además de la dieta grasa fueron tratados con GW501516 presentaron niveles de triglicéridos similares a los del grupo control ( $73 \pm 19$  mg/dl). No se observaron cambios en los niveles de colesterol. Cuando analizamos la expresión de determinadas proteínas en el hígado, observamos que la dieta rica en grasas causó un incremento en los niveles de ERK1/2 (*extracellular signal-regulated kinase 1/2*) fosforilada y una reducción de los niveles de AMPK (*AMP-activated protein kinase*) fosforilada respecto a la dieta estándar. Estos cambios no se observaron en los animales que recibieron la dieta rica en grasa que fueron tratados con el activador de PPARb/d.

**Conclusiones:** Estos resultados sugieren que la dieta rica en grasa puede favorecer una reducción de la actividad AMPK mediada por ERK, lo que puede reducir la oxidación de los ácidos grasos, aumentando su disponibilidad para sintetizar triglicéridos. El tratamiento con GW501516 puede prevenir estos cambios, contribuyendo de esta forma a evitar la hipertrigliceridemia.

*Estudio financiado por el proyecto SAF2006-01475.*

## ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR CALCULADO EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA

N. Cuevas, E. Oliveros, M. Ferrer, D. Salor, O. Marín, C. Recarte, R. Salomón, M.V. Villalba, E. Vilalta y J. Millán

*Departamento de Medicina Interna. Unidad de Riesgo Cardiovascular y Lípidos. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Facultad de Medicina de la Universidad Complutense. Madrid.*

**Fundamento:** El riesgo cardiovascular global de un individuo obeso se deberá estimar a partir de la valoración de riesgo relativo de morbi-mortalidad asociado al exceso de peso, así como por la presencia de distintos factores de riesgo cardiovascular. En la actualidad no se disponen de datos sobre el impacto de la obesidad o sobrepeso en el cálculo del riesgo cardiovascular global, ni se disponen de instrumentos apropiados para dicho cálculo.

**Objetivo:** Nos hemos planteado determinar el Índice de Masa Corporal (IMC) en una muestra de población española, valorando su relación con otros factores de riesgos fundamentales y tradicionales. Asimismo se ha valorado el riesgo cardiovascular individual mediante métodos estandarizados, para correlacionar los resultados con el Índice de Masa Corporal.

**Pacientes y métodos:** Es un estudio realizado en población general española, con edades comprendidas entre los 20 y 80 años. A todos ellos se les calculó el IMC (en Kg/m<sup>2</sup>), estratificando los resultados por edad, sexo, y presencia de otros factores de riesgo. El cálculo del riesgo cardiovascular individual se ha realizado mediante las tablas de Framingham, SCORE, REGICOR, y DORICA.

**Resultados:** Se incluyeron 502 personas de las cuales 465 fueron válidas para el análisis por disponer de todas las variables. El 67,5% eran mujeres y el 32,5% eran hombres. El 20,5% de los hombres y el 13,4% de las mujeres eran fumadoras. El IMC medio resultó 27,4 Kg/m<sup>2</sup>. Un 38,3% presentaba sobrepeso (IMC: 25 y 29,9 Kg/m<sup>2</sup>), y un 28,8% obesidad (IMC > 30 Kg/m<sup>2</sup>). El IMC medio en las mujeres fue 27 Kg/m<sup>2</sup> y en los hombres 28,3 Kg/m<sup>2</sup> y se relacionó significativamente con

cada una de las variables de riesgo estudiadas. El 8,6% eran diabéticos, el 24,7% tenían hipertensión, el 33,3% presentaban una dislipemia. Un 10,5% tenían antecedentes de enfermedad coronaria, el 3% de ictus, y el 11,2% de enfermedad arterial periférica. El riesgo cardiovascular global individual medio resultó 3,99% según las tablas de Framingham, 2,26% según REGICOR, y 2,21 según DORICA. El riesgo medio según SCORE resultó 1,63% (valora exclusivamente mortalidad). El riesgo calculado aumentaba por estratos de edad, y por estratos de IMC. Fue superior en hombres que en mujeres. La correlación entre el IMC y el riesgo cardiovascular calculado resultó significativa en todos los casos, con  $r = 0,389$  para Framingham ( $p = 0,001$ ),  $r = 0,393$  para REGICOR ( $p = 0,001$ ),  $r = 0,389$  para DORICA ( $p = 0,001$ ), y  $r = 0,338$  para SCORE ( $p = 0,001$ ).

**Conclusiones:** Existe relación significativa entre el exceso de peso con la edad, el sexo, y otros factores de riesgo cardiovascular. Asimismo, hemos demostrado una correlación lineal significativa entre el IMC y el riesgo calculado de acuerdo con cualquiera de los métodos estandarizados empleados. Estos resultados enfatizan sobre la necesidad de incluir los parámetros antropométricos en los instrumentos para calcular el riesgo cardiovascular individual.

## INFLUENCIA DEL SOBREPESO Y OBESIDAD EN LA INSULINORRESISTENCIA, LA SENSIBILIDAD A LA INSULINA Y LA FUNCIÓN DE LA CÉLULA BETA EN UNA POBLACIÓN NO DIABÉTICA

S. Suárez García<sup>a</sup>, T. Arias García<sup>a</sup>, A. Álvarez Cosmea<sup>a</sup>, L. Díaz González<sup>a</sup>, V. López Fernández<sup>a</sup> y M.A. Prieto Díaz<sup>b</sup>

<sup>a</sup>CS Ventanielles-Colloto. Oviedo. <sup>b</sup>CS Vallobin-La Florida. Oviedo.

**Introducción:** Varios autores han observado que la representación conjunta de los índices de la función de la célula  $\beta$  y de la sensibilidad a la insulina calculados por HOMA 2 presentan la relación hiperbólica que describe el metabolismo de la glucosa. La obesidad es una de las causas de resistencia a la insulina (RI), sin embargo la mayoría de los obesos presentan unas cifras normales de glucemia. La razón es debida a un aumento de secreción de insulina compensador de la disminución a la sensibilidad de la insulina (o incremento de RI).

**Objetivo:** Conocer la influencia del sobrepeso y la obesidad en la función de la célula  $\beta$ , la sensibilidad a la insulina y la RI.

**Sujetos y métodos:** Estudio transversal, en el ámbito de atención primaria, en población de 40 a 74 años. La función de la célula  $\beta$  (homa2 $\beta$ ), la sensibilidad a la insulina (homa2s) y su recíproco la RI, fueron calculados por HOMA 2 a partir de la insulinemia y la glucemia basal. Para comparar medias se ha utilizado el test de Kruskal Wallis (K-W).

**Resultados:** Hemos estudiado 305 pacientes sin alteraciones del metabolismo glucosa. La edad media ha sido 55,5 años (DT 10,3). Las mujeres han sido 56,4%. Un 23% tenían un IMC normal, el 41% presentaba sobrepeso y el 36% obesidad. El porcentaje medio homa2 $\beta$  ha sido 101,8% (DT 34,3), el porcentaje medio de homa2s 99,8% (DT 57,1) y de la RI1,3 (DT 0,9).

		Media	DT	K-W	p
Homa2 $\beta$	Normopeso	90,4	38,6	38,6	< 0,01
	Sobepeso	96,6	29,5		
	Obesidad	114,6	32,6		
Homa2s	Normopeso	129,1	57,6	73,4	< 0,01
	Sobepeso	108,7	62,4		
	Obesidad	70,9	33,0		
RI	Normopeso	1,0	1,2	73,6	< 0,01
	Sobepeso	1,1	0,5		
	Obesidad	1,7	0,8		

Se ha realizado una representación gráfica entre homa2 $\beta$  y homa2s.

**Conclusiones:** A medida que el IMC se incrementa, disminuye la sensibilidad a la insulina, aumenta la RI y se incrementa la función de la célula  $\beta$ . En el gráfico se observa que al disminuir la sensibilidad a la insulina aumenta la función de la célula  $\beta$ .

### INGESTA DE MACRONUTRIENTES Y RIESGO DE SÍNDROME METABÓLICO EN SUJETOS CON ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR

E. Cabello-Saavedra<sup>a</sup>, M. Bes-Rastrollo<sup>a</sup>, J.A. Martínez<sup>b</sup>, J. Díez-Espino<sup>a,c</sup>, P. Buil-Cosiales<sup>a,d</sup>, M. Serrano-Martínez<sup>a</sup> y M.A. Martínez-González<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Navarra. <sup>b</sup>Departamento de Ciencias de la Alimentación. Fisiología y Toxicología. Universidad de Navarra. Centro de Salud de Tafalla.

<sup>d</sup>Centro de Salud de Azpilagaña. Pamplona.

**Introducción:** El término síndrome metabólico (SM) se aplica a un conjunto de alteraciones metabólicas que aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes. Sus causas no están claras, se sabe que modificaciones en el estilo de vida (principalmente dieta y actividad física) son efectivas para su control y prevención.

**Objetivo:** Determinar si existe asociación entre la ingesta de macronutrientes y el riesgo de SM en sujetos con factores de alto riesgo cardiovascular.

**Métodos:** Se realizó un estudio transversal multicéntrico. Se seleccionaron 967 sujetos (55,1% mujeres), de edad media 67,6 años, con factores de alto riesgo cardiovascular (hipertensión, hiperglucemia, dislipemia, obesidad) procedentes de 7 centros primarios de Navarra. Se utilizaron dos definiciones alternativas para el diagnóstico de SM: la del *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (ATP3) y la del *International Diabetes Federation* (IDF). La ingesta de alimentos se midió utilizando un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos de 137 ítems previamente validado. Se examinó la asociación entre la ingesta de carbohidratos, grasas, proteínas y fibra (en quintiles) y prevalencia de SM en función de las 2 definiciones, usando una regresión logística multivariable para poder ajustar por posibles confusores.

**Resultados:** Según los criterios ATP3 la prevalencia de SM fue 42,4% en hombres, 47,5% en mujeres. Usando los criterios IDF la prevalencia de SM fue 63,6%, para ambos sexos. Después de ajustar por potenciales factores de confusión y de acuerdo a la definición de ATP3 se halló un menor riesgo de SM en el quintil superior respecto al quintil inferior de ingesta de fibra OR = 0,55 (IC 95%: 0,35-0,86); observamos la misma relación entre ácidos grasos poliinsaturado y SM con OR = 0,60 (IC 95%: 0,39-0,94). Cuando se definió SM según los criterios IDF se encontró que la ingesta de carbohidratos se asoció directamente con SM, OR = 1,71 (CI95%: 1,05-2,79), al comparar los quintiles extremos. La fibra dietética mantuvo su asociación inversa OR = 0,60 (CI95%: 0,38-0,95). No se observó relación entre los distintos ratios de grasa y SM.

**Conclusión:** Nuestros resultados sugieren el uso de una dieta baja en carbohidratos, rica en fibra y en ácidos grasos poliinsaturados como estrategia potencial para la prevención del SM en sujetos con factores de alto riesgo cardiovascular.

### INTERACCIÓN FÍSICA ENTRE PGC-1 $\alpha$ Y LA SUBUNIDAD P65 DE NF- $\kappa$ B: UN NUEVO MECANISMO DE RELACIÓN ENTRE LA INFLAMACIÓN Y EL METABOLISMO CARDÍACO

D. Álvarez-Guardia, X. Palomer y M. Vázquez-Carrera

Departamento de Farmacología y Química Terapéutica. IBUB (Institut de Biomedicina de la Universitat de Barcelona) y CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM)- Instituto de Salud Carlos III. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona. España.

**Objetivo:** El miocardio es capaz de expresar y secretar varias citocinas como respuesta a diferentes estímulos, por ejemplo TNF- $\alpha$  e IL-6, que están bajo el control del factor de transcripción NF- $\kappa$ B. En corazón, la respuesta inflamatoria llevada a cabo por un incremento sostenido de citocinas se ha asociado con diversos procesos patológicos, incluyendo la hipertrofia y la insuficiencia cardíacas. En un estudio anterior demostramos un vínculo entre la inflamación y la disregulación metabólica en células cardíacas en el que la activación de NF- $\kappa$ B por parte de TNF- $\alpha$  inhibía el coactivador PGC-1 $\alpha$  y, en última instancia, la estimulación de la tasa de oxidación de la glucosa. No obstante, los posibles represores moleculares específicos de PGC-1 $\alpha$  aún no han sido estudiados a fondo.

**Métodos:** Con el objetivo de comprender mejor los mecanismos mediante los cuales NF- $\kappa$ B es capaz de inhibir la expresión de PGC-1 $\alpha$  hemos utilizado una línea celular de origen humano, AC16, y un modelo murino que presenta sobreexpresión de TNF- $\alpha$  constitutiva y específica en corazón (ratones TNF1.6).

**Resultados:** Mediante ensayos EMSA y estudios de coimmunoprecipitación demostramos que PGC-1 $\alpha$  y la subunidad p65 de NF- $\kappa$ B se encuentran unidas de forma constitutiva y que la activación de NF- $\kappa$ B con TNF- $\alpha$  aumenta esta unión *in vitro*. Puesto que recientemente se ha descrito que NF- $\kappa$ B puede controlar la expresión génica mediante su unión a motivos LXXLL específicos en sus genes diana, y PGC-1 $\alpha$  contiene tres motivos LXXLL localizados en su dominio de interacción N-terminal, también hemos analizado si estos dominios están involucrados en la inhibición de PGC-1 $\alpha$  por parte de NF- $\kappa$ B. Para ello hemos sobreexpresado *in vitro* una construcción de PGC-1 $\alpha$  con mutaciones en los motivos LXXLL, en presencia o ausencia de activación de NF- $\kappa$ B. Para confirmar los resultados obtenidos también se han realizado transfecciones con siRNAs específicos para PGC-1 $\alpha$  y NF- $\kappa$ B.

**Conclusiones:** La disminución de la expresión de PGC-1 $\alpha$  en corazón humano puede contribuir a las alteraciones metabólicas características de la resistencia a la insulina y obesidad, y representan una nueva diana molecular que relaciona directamente las citocinas y la inflamación con el metabolismo cardíaco. Los resultados obtenidos demuestran que PGC-1 $\alpha$  y la subunidad p65 de NF- $\kappa$ B interactúan físicamente y que esta unión es inducida después de la activación de NF- $\kappa$ B. Como consecuencia, la prevención de este incremento en la unión podría ser útil terapéuticamente en estados inflamatorios crónicos asociados con enfermedades metabólicas.

*Este estudio ha sido financiado por el proyecto SAF2006-01475 (MEC). X. Palomer y D. Álvarez-Guardia han sido becados por el CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM, Instituto de Salud Carlos III)*



## LA ACTIVACIÓN DE PPARBETA/DELTA PREVIENE LA REDUCCIÓN DE IRS-1 INDUCIDA POR INTERLEUCINA 6 EN HEPG2

L. Serrano Marco y M. Vázquez Carrera

Unitat de Farmacologia. CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM)-ISCIII. Institut de Biomedicina de la UB. Facultat de Farmàcia. Universitat de Barcelona. Barcelona.

**Objetivo:** Evaluar si el activador de PPARb/d GW501516 es capaz de prevenir la resistencia a la insulina inducida por interleucina 6 (IL-6) en hepatocitos humanos HepG2.

**Métodos:** Hepatocitos humanos HepG2 fueron estimulados con IL-6 (20 ng/ml) durante 10 min o 2,5 h en presencia o en ausencia de GW501516 (10 microM) y se analizaron los niveles de diversas proteínas.

**Resultados:** El tratamiento con IL-6 aumentó la fosforilación de la ERK1/2 (*extracellular signal-regulated kinase 1/2*) y la fosforilación de STAT3 (*signal transducer and activator of transcription 3*) en Ser<sup>727</sup> y Tyr<sup>705</sup>, indicando la activación de la vía de señalización de esta citocina. Sin embargo, en presencia de GW501516 se observó una reducción tanto del estado de fosforilación de ERK1/2 como de STAT-3. Puesto que la activación de STAT3 por la IL-6 conduce a un aumento de SOCS3 (*suppressor of cytokine signaling 3*), que a su vez causa resistencia a la insulina en los hepatocitos favoreciendo la degradación de IRS-1 (*insulin receptor substrate 1*), determinamos si GW501516 era capaz de prevenir este proceso. Cuando analizamos los niveles de proteína de IRS-1 en los hepatocitos observamos como en presencia de IL-6 disminuían notablemente sus niveles, mientras que en las células coincubadas con IL-6 y GW501516 no se observó esta reducción.

**Conclusiones:** Estos resultados sugieren que GW501516 puede evitar la resistencia a la insulina en hepatocitos inducida por IL-6.

Estudio financiado por el proyecto SAF2006-01475.

## LA APOH ESTÁ AUMENTADA EN EL PLASMA Y EL HÍGADO DE PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 CON SÍNDROME METABÓLICO

A. Cabré<sup>a,c</sup>, A. Castro<sup>a,c</sup>, I. Lázaro<sup>a,c</sup>, D.M. Selva<sup>b,c</sup>, E. Céspedes<sup>a</sup>, J. Girona<sup>a,c</sup>, N. Plana<sup>a,c</sup>, M. Guardiola<sup>a,c</sup>, R. Simó<sup>b,c</sup> y L. Masana<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Medicina Interna y Unitat de Recerca de Lípids i Arteriosclerosi. Hospital Universitari Sant Joan. Universitat Rovira i Virgili. Reus. Tarragona.

<sup>b</sup>Institut de Recerca Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona.

<sup>c</sup>CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas asociadas (CIBERDEM). Barcelona.

**Objetivo:** Estudiar la asociación entre la APOH y marcadores metabólicos y de riesgo cardiovascular en una cohorte de pacientes con diabetes tipo 2 que presenten o no criterios de síndrome metabólico (SM).

**Métodos:** Se incluyeron en el estudio un total de 169 pacientes (edad: 36-79 años) diagnosticados de diabetes tipo 2. De éstos, 122 sujetos presentaron fenotipo de SM y 73 sujetos habían sufrido un evento cardiovascular previo. De estos pacientes se registró una extensa historia clínica y se determinaron los niveles plasmáticos de APOH, anticuerpos anti-APOH, perfil lipídico completo y marcadores de oxidación, inflamación y resistencia a la insulina y las variantes genéticas Trp316Ser y Val247Leu de la APOH. Se determinaron los niveles de ARNm y proteína APOH en muestras de tejido adiposo (subcutáneo y

visceral) y hepático obtenidas de 6 pacientes con obesidad mórbida (3 diabéticos con SM y 3 no diabéticos sin SM) durante cirugía bariátrica.

**Resultados:** Los niveles plasmáticos de APOH se correlacionaron positivamente con los triglicéridos ( $p < 0,001$ ) y todos los componentes de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL-triglicéridos, VLDL-colesterol y VLDL-APOB, todas  $p < 0,001$ ). Los niveles de APOH fueron más elevados en los pacientes diabéticos tipo 2 con SM respecto a los que no presentaban SM ( $p = 0,003$ ). Los sujetos con evidencia clínica de enfermedad cardiovascular presentaron niveles plasmáticos superiores de APOH ( $p = 0,012$ ). No se observaron diferencias en los niveles plasmáticos de APOH debidas a la presencia de las variantes genéticas Trp316Ser y Val247Leu de la APOH. No se detectó APOH (proteína y ARNm) en tejido adiposo. En cambio, cuando se estudió en tejido hepático, se observó un incremento de 2,5 veces en el contenido proteico y de ARNm de APOH en los pacientes diabéticos con SM respecto a los no diabéticos y sin SM (ambas  $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** Las concentraciones plasmáticas de APOH están fuertemente asociadas con alteraciones del SM y la enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 2 y podría considerarse un marcador clínico de riesgo cardiovascular. El aumento de los niveles de APOH en estos pacientes es debido a un aumento de su síntesis hepática. Sin embargo, se requieren más estudios para demostrar si la APOH podría ser una de las principales causas de la lesión macrovascular asociada a la diabetes y el SM.

## LA ATORVASTATINA NO REVIERTE EL ESTADO DE RESISTENCIA A LA LEPTINA INDUCIDA POR LA INGESTA DE FRUCTOSA EN RATA, PERO EVITA LA APARICIÓN DE INFLAMACIÓN Y NECROSIS HEPÁTICA

L. Vilà, N. Roglans, M. Alegret y J.C. Laguna

Unitat de Farmacologia. Facultat de Farmàcia. Universitat de Barcelona. Investigadores del CIBERDEM y del IBUB.

**Antecedentes:** La ingesta de fructosa al 10% en el agua de bebida a ratas produce una resistencia hepática parcial a la leptina, responsable de la falta de expresión de PPAR $\alpha$  y de la disminución de la oxidación de los ácidos grasos<sup>1</sup>. Al mismo tiempo, la reducción de PPAR $\alpha$  conlleva el incremento de actividad de NF $\kappa$ B, factor de transcripción proinflamatorio. Paralelamente, la atorvastatina (ATV), fármaco ampliamente utilizado como hipolipemiante, revierte la disminución de la oxidación de los ácidos grasos y de PPAR $\alpha$  provocada por la ingesta de fructosa<sup>2</sup>. Por ello el objetivo de nuestro trabajo ha sido determinar, en el mismo modelo, si la atorvastatina revierte la resistencia hepática a la leptina y el posible estado inflamatorio asociados a la ingestión de fructosa.

**Métodos:** Se utilizaron 3 grupos de ratas Sprague-Dawley: grupo control ( $n = 10$ ), alimentado con dieta estándar, grupo fructosa (FR;  $n = 10$ ) con dieta suplementada con fructosa al 10% (p/v) en el agua de bebida y grupo atorvastatina (ATV;  $n = 10$ ) alimentado con la dieta fructosa y tratado con ATV (30mg/Kg/día). El tratamiento duró 14 días. Tras el sacrificio de los animales se determinaron: los niveles de triglicéridos y leptina plasmáticos. En hígado: TG hepáticos, actividad de  $\beta$ -oxidación, ARNm mediante RT-PCR, niveles de proteína por western blot y se realizó histología para analizar el estado inflamatorio.

**Resultados:** Las ratas FR presentan hipertrigliceridemia, esteatosis hepática y una reducción en la actividad de  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos, alteraciones que son revertidas por el tratamiento con ATV. La hiperleptinemia observada en las ratas

FR no presentó ninguna modificación tras el tratamiento con ATV. En estudios anteriores, la resistencia a la leptina era consecuencia de la falta de fosforilación de ObR<sub>L</sub>-P-Tyr<sup>985</sup> y de STAT3-P-Ser<sup>727</sup>, proteínas que tampoco se vieron modificadas en el grupo ATV. A través del análisis histológico de muestras hepáticas, se pudo observar que la FR induce un marcado estado de inflamación y necrosis hepática, alteraciones que no se observan en el grupo de ratas ATV. La transaminasa GPT/ALT, indicativa de un estado inflamatorio, mostró un descenso significativo de sus niveles plasmáticos en el grupo ATV. Finalmente, no se observaron diferencias entre los tres grupos de estudio al analizar la expresión de genes proinflamatorios como TNF $\alpha$ , iNOS, TGF $\beta$  i ChOP10.

**Conclusiones:** El tratamiento con ATV no revirtió el estado de resistencia parcial a la leptina inducido por la administración de FR. En cambio, sí se ha podido observar que la ATV tiene efectos antiinflamatorios y evita la necrosis a nivel hepático inducida por la FR, aunque desconocemos aún a través de que mecanismos.

#### Bibliografía:

1. Roglans, et al. Hepatology, 2007.
2. Roglans, et al. JPET. 2002.

**Financiación:** FIS PI060247, FIS PI070875.

### **LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE FABP4 SE ASOCIAN CON EL PERFIL LIPÍDICO DE LA HIPERLIPEMIA FAMILIAR COMBINADA EN AUSENCIA DE OBESIDAD**

I. Lázaro<sup>a,b</sup>, A. Cabré<sup>a,b</sup>, M. Cofán<sup>c,d</sup>, E. Jarauta<sup>e</sup>, N. Plana<sup>a,b</sup>, A.L. García-Otín<sup>e</sup>, J.F. Ascaso<sup>b,f</sup>, R. Ferré<sup>a,b</sup>, F. Civeira<sup>e</sup>, E. Ros<sup>c,d</sup> y L. Masana<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Unitat de Recerca de Lípids i Arteriosclerosi. Universitat Rovira i Virgili. Servei de Medicina Interna. Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Reus. <sup>b</sup>CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas asociadas (CIBERDEM). ISCIII. Barcelona. <sup>c</sup>Unitat de Lípids, Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer. Hospital Clínic. Barcelona. <sup>d</sup>CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN). Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Santiago de Compostela.

<sup>e</sup>Unidad de Lípidos y Riesgo Cardiovascular. Laboratorio de Investigación Molecular. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Miguel Servet. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I + CS). Zaragoza. <sup>f</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario. Universitat de Valencia. Valencia.

**Introducción:** El perfil lipídico de la hiperlipemia familiar combinada (HLFC) comparte características similares con la dislipemia aterógena observada en diabetes, síndrome metabólico y obesidad. La *adipocyte fatty acid-binding protein* (FABP4) podría ser determinante en la dislipemia aterógena.

**Objetivo:** Estudiar la relación entre las concentraciones plasmáticas de FABP4 y variables lipídicas y metabólicas en pacientes con HLFC.

**Métodos y resultados:** Se incluyeron en el estudio un total de 273 pacientes con HLFC no relacionados entre sí y 118 sujetos controles. Las concentraciones plasmáticas de FABP4 fueron más elevadas en pacientes con HLFC que en controles ( $21,77 \pm 10,08$  microg/l vs  $19,15 \pm 9,2$  microg/l, respectivamente,  $p = 0,006$ ). En los pacientes con HLFC, los niveles de FABP4 se correlacionaron positivamente con el índice de masa corporal (IMC), el perímetro de la cintura, los niveles de insulina y el índice HOMA ( $p < 0,05$ ; todos), pero no con los lípidos; mientras que en aquellos pacientes con HLFC y obesidad, los niveles de FABP4 correlacionaron positivamente con los niveles de triglicéridos ( $r = 0,303$ ,  $p = 0,014$ ) y el tamaño de las lipoproteínas de muy baja densidad ( $r = 0,502$ ,  $p = 0,001$ ). En este sub-

grupo persistieron las asociaciones entre FABP4 y IMC y el perímetro de la cintura, aunque no con los niveles de insulina.

**Conclusiones:** La FABP4 plasmática no afecta al fenotipo lipídico de los pacientes no obesos y con HLFC. Mientras que en pacientes obesos con HLFC, los niveles de FABP4 se asocian con las lipoproteínas ricas en triglicéridos independientemente de la resistencia a la insulina. Estos resultados sugieren que el mecanismo hiperlipidémico de la HLFC difiere de otras condiciones metabólicas similares en las cuales la masa grasa está fuertemente relacionada con la FABP4 y la hipertrigliceridemia.

### **NIVEL DE COLINESTERASA COMO MARCADOR DE ADIPOSIDAD EN UN MODELO EXPERIMENTAL AVIAR DE ENFERMEDAD GRASA DEL HÍGADO NO ALCOHÓLICA (EGHNA)**

F. Tecles<sup>a</sup>, I. Ayala<sup>a</sup>, A. Tvarijonavičiute<sup>a</sup>, P. Cámara<sup>b</sup>, A. Mateo<sup>b</sup>, I. Flores<sup>b</sup>, B. García Pérez<sup>b</sup>, J. Fernández Pardo<sup>c</sup> y J.J. Cerón<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Medicina y Cirugía Animal. Universidad de Murcia. Murcia. <sup>b</sup>Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia.

<sup>c</sup>Hospital Reina Sofía. Murcia.

**Objetivo:** Estudios recientes han demostrado que la actividad plasmática de las enzimas butirilcolinesterasa y acetilcolinesterasa es elevada en pacientes con procesos de hipertensión, resistencia a la insulina e hiperlipidemia, y que dichos niveles enzimáticos se podrían usar como marcadores de inflamación y de adiposidad (colesterol, triglicéridos, contenido graso del hígado). Con el presente trabajo hemos estudiado la relación entre los niveles de colinesterasa y el perfil lipídico en un modelo experimental inducido por una dieta hiperlipémica en pollos, que desarrollan enfermedad grasa del hígado no alcohólica (EGHNA).

**Métodos:** Se emplearon 50 pollos de la raza White Leghorn, distribuidos en los siguientes grupos experimentales (10 animales por grupo): a) Grupo control con dieta estándar; b) Grupo control con dieta hiperlipémica; c) Regresión tras la supresión de la dieta hiperlipémica; d) Regresión con dieta normal y atorvastatina; e) Progresión con dieta hiperlipémica y atorvastatina. La fase de inducción de la enfermedad fue de 12 semanas, tras la que se comprobó la existencia de EGHNA (y arteriosclerosis) en los pollos sometidos a la dieta hiperlipémica. Los procesos de progresión o regresión se analizaron tras pasar otras 10 semanas, en que se procedió a la extracción de sangre para la determinación de lípidos (HDL-, LDL- y colesterol total, triglicéridos) y de la actividad butirilcolinesterasa (BChE).

**Resultados:** HDL-, LDL- y colesterol total, triglicéridos y BChE estuvieron significativamente incrementados en el grupo B con respecto al grupo control. LDL- y colesterol total también estuvieron significativamente elevados en el grupo E (de progresión) con respecto al control. La BChE presentó correlación significativa ( $R = 0,321$ ;  $p = 0,036$ ) con la concentración de colesterol total. En el grupo D la disminución del nivel de BChE no fue significativa, pero alcanzó los valores más parecidos al grupo control A.

**Conclusiones:** La actividad butirilcolinesterasa aumenta en pollos sometidos a dieta hiperlipémica y se correlaciona con los niveles de colesterol séricos. De esta forma, se demuestra en este modelo experimental una correlación entre parámetros de adiposidad y niveles de colinesterasa, lo que constituye un factor más de similitud con la especie humana y de validez de este modelo animal.

*Trabajo financiado por la Fundación Séneca (Agencia de Ciencia y Tecnología de la Región de Murcia, referencias 05671/PI/07 y 04542/GERM/06).*

## OBESIDAD INFANTIL FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR. PROGRAMA DE EDUCACIÓN EN ALIMENTACIÓN (EDAL)

R. Albaladejo, R.M. Valls, M. Romeu, L. Tarro, V. Arija, R. Solà y M. Giral

Grupoproyecto EDAL

**Introducción:** En las dos últimas décadas, en nuestro entorno se ha triplicado la obesidad infantil (OBI). La OBI es un factor de riesgo cardiovascular en el adulto. La hipótesis planteada es que una intervención educacional del estilo de vida reducirá el progreso de la OBI.

**Objetivos:** Nuestro objetivo principal es reducir la OBI mediante la intervención educacional del estilo de vida mediante los siguientes objetivos secundarios: 1) Crear un modelo de trabajo de promoción de salud. 2) Formar agentes universitarios promotores de salud. 3) Evaluar los efectos de una intervención educacional en escolares.

**Metodología:** Los métodos según cada objetivo: 1) diseño de un modelo que sea exportable a otras localidades y realizado por agentes de salud externos a la escuela. 2) formación universitaria incluyendo metodología pedagógica y de nutrición, para elaborar actividades experimentales orientadas a los escolares. 3) diseño de un estudio prospectivo y controlado, de intervención nutricional donde participan 1.527 niños y niñas de 7 y 8 años durante 4 años.

**Resultados:** 1) Desde el curso 2006-2007, se ha conseguido que varias instituciones trabajen conjuntamente en promoción de la salud. 2) Los 39 estudiantes universitarios de ciencias de la salud formados como promotores han realizado 8 actividades teórico-experimentales, según 8 objetivos nutricionales, con los escolares. 3) La prevalencia de infrapeso es de 1,1%, sobrepeso de 20,9% y de obesidad de 9,3%. Entre los 674 escolares que se incorporaron el primer año, 2006-2007, el sobrepeso y de obesidad fue de un 25%, que se relacionó con un bajo consumo de frutas, verduras, y cereales y con un alto consumo de fast food ( $p < 0,05$ ). Los resultados preliminares del segundo año nos indican una tendencia de niños con sobrepeso y obesidad que pasan a normopeso.

**Conclusiones:** Las actividades con los escolares las realizan, de forma novedosa, estudiantes universitarios capacitados como promotores de salud. En escolares, se confirma una elevada prevalencia de sobrepeso y obesidad, que se relaciona con unos hábitos alimentarios incorrectos. Aunque son resultados preliminares, se observa una tendencia a la reducción del exceso de peso producido por la intervención en los escolares. No obstante, se debe esperar la evolución del impacto de las actividades sobre la evolución de la OBI.

## RIESGO CARDIOVASCULAR EN DIABÉTICO ANCIANO DE LARGA EVOLUCIÓN

M.F. Sanz de galdeano<sup>a</sup>, M.J. Sada<sup>b</sup>, L. Yanguas<sup>b</sup> y E. Paja<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Centro de Salud Urbano. <sup>b</sup>Urgencias. Hospital Comarcal García Orcoyen.

**Objetivo:** Revisar el proceso de enfermedad diabética como factor de riesgo mayor y su interacción con otros factores de riesgo.

**Método:** Estudio longitudinal retrospectivo basado en la historia clínica de un varón diabético, en seguimiento en consulta de atención primaria durante 16 años, en el periodo comprendido entre 1993-2009. AF: madre diabetes insulino dependiente. *Problemas de salud concomitantes de interés:* 1996: Desprendimiento retina ojo derecho. Catarata y glaucoma ojo izquierdo. 1997: Hemorragia digestiva. Úlcera duodenal. Esteatosis. 2000: EPOC. 2008: Enfermedad de Alzheimer probable NINCDS-ADRDA. Se

recogen las variables PA colesterol tabaquismo sedentarismo obesidad HbA1c Alcohol Antecedentes de interés en la evolución. Desde las primeras consultas y hasta el 2007 nos encontramos con un varón sano fumador 30-40 cigarrillos/día y consumidor de alcohol > 50 gr/día con los siguientes parámetros: IMC 27-29,4. HbA1c 4,2%-4,6%-6,7%. TG 200-400 mg/dl. HDL 25-36 mg/dl CT 144-130 mg/dl. LDL 65-74 mg/dl. No microalbuminuria. Fondo de ojo sin signos de retinopatía diabética. ECG normal. TAS 120/140/165 y TAD 70 mmHg. RCV 33% calculado según las tablas de Framingham (riesgo medio para su edad 24%). Se realiza educación sanitaria sobre factores de riesgo modificables y se inicia tratamiento con Sulfonamidas. La evolución viene marcada por un control deficitario de los FRCV: Automedidas de glucemias basales de hasta 400 mg%. Mantenimiento de hábitos tóxicos y escasa adherencia al tratamiento. Siguiendo las recomendaciones del tratamiento de la DM2 GEDAPS, 2004 se añade Biguanidas al tratamiento. En junio del 2007 presenta un IAM. Enfermedad de 2 vasos. ACTP/STENT en CD. Actualmente mantiene los hábitos tóxicos. IMC 25,3. Glucemias basales >140 mg%. TG 259 mg/dl. HDL 45 mg/dl. CT 153 mg/dl. LDL 76 mg/dl. TA 135-70 mmHg. Sigue tratamiento con ARAII, Nitritos, Antiagregantes, Biguanidas y Estatinas.

**Resultados y conclusiones:** Se trata de un varón de 80 años con un evento cardiovascular IAM desarrollado tras 14 años de evolución de su diabetes y varios factores de riesgo asociados. Presenta criterios de Síndrome metabólico definidos por la NCEP ATP III, 2004 IDF, 2005. Inicialmente la probabilidad de un acontecimiento coronario en los próximos 10 años en éste paciente era de 10% según la función calibrada REGICOR (Marrugat 2003). Actualmente el riesgo es > 39% según REGICOR. Según criterios ATP III es un paciente de alto riesgo CV. Para evitar un nuevo evento cardiovascular se debe actuar sobre la modificación de los estilos de vida (HALE) y el control estricto de los factores de riesgo mediante el abordaje multifactorial (STENO). La estrategia para mejorar y alcanzar objetivos definidos tanto por la ADA como el NCEP ATP III y recomendaciones de la ESH/ESC, requiere mejorar el cumplimiento terapéutico y mejorar la inercia clínica.

## RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2: IMPORTANCIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA

J. Díaz Benito y L. Muñoz Garde

Centro de Salud Peralta. Navarra.

**Introducción:** Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se siguen y tratan en el marco de la Atención Primaria, y el control integral del riesgo cardiovascular retrasa la aparición de complicaciones.

**Objetivos:** Conocer el grado de control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y las pautas de tratamiento farmacológico en pacientes con DM2.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo transversal, en el ámbito de Atención Primaria. Se seleccionaron 232 pacientes con DM2 que habían acudido al centro de salud al menos una vez en el último año. Se recogieron los datos registrados en la historia clínica informatizada.

**Resultados:** Media de edad de 70,2 años (D.E.: 11,9), con 50,4% mujeres. La HbA1C < 7% se alcanza en el 45,2%. El fármaco más empleado es la metformina (20,3% de pacientes en monoterapia, más 24,1% en combinación). El 48,7% mantiene un IMC < 30. Se controla mejor la presión arterial diastólica (< 80 mmHg: 49,3%) que la sistólica (< 130 mmHg: 26,7%). Los bloqueadores del sistema renina-angiotensina son los más utilizados, seguidos por los diuréticos (63,8% y 45,7%, respectivamente).



te). La prevalencia de enfermedad renal crónica en estadios avanzados (3-5) es del 27%. El 13,4% de los pacientes sigue fumando. En el manejo de los lípidos, el 39% presenta cifras de LDL colesterol < 100 mg/dl, y el 65,4% mantiene triglicéridos < 150 mg/dl. El 47,9% sigue tratamiento con estatinas. El grado de antiagregación/anticoagulación es del 41,8%, con una mayoría en tratamiento con ácido acetilsalicílico (65,9%).

**Conclusiones:** El control de los FRCV en nuestros pacientes con DM2 es insuficiente. La presión arterial sistólica elevada ( $\geq 130$  mmHg) es el FRCV peor controlado.

### **SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES DEL REGISTRO NACIONAL DE HTG DE LA SEA. VARIABILIDAD SEGÚN CRITERIOS DIAGNÓSTICOS EMPLEADOS**

J. Millán, J. Ascaso, C. García Arias, F. Carrasco Miras, J. Galiana López del Pulgar, F. García Iglesias, S. Martínez Hervas, A. Martis Sueiro, J.F. Sánchez Muñoz Torrero, C. García Malpartida, J. Vizcaíno, J. Anglada Barcelo y Grupo de trabajo Registro HTG SEA

*Hospital Gregorio Marañón. Madrid. Hospital Clínico de Valencia. Valencia. Hospital Clínico de Málaga. Hospital C. La Inmaculada. Andalucía. Hospital General Ciudad Real. Castilla-La Mancha. Hospital Carlos III. Madrid. Hospital Clínico Valencia. Valencia. Hospital Conxo. Galicia. Hospital San Pedro Alcántara. Extremadura. H.U. Dr. Peset. Valencia. ABS Falset. Tarragona. Hospital Mutua Terrassa. Terrassa. Barcelona.*

La hipertrigliceridemia (HTG) es un criterio diagnóstico en la definición de Síndrome Metabólico (SM). Dado que existen dos instrumentos de fácil aplicación para el diagnóstico, utilizando en ambos el criterio de HTG (criterios ATPIII del NCEP y criterios IDF) nos ha interesado conocer la relación existente entre la HTG con el resto de los criterios diagnósticos en cada caso, así como el grado de concordancia o discordancia entre los resultados cuando se emplean ambos instrumentos.

Se han incluido en el estudio 1.149 pacientes incluidos en el Registro Nacional de HTG de la SEA, en los que se ha asumido como criterio fijo la HTG propia de los pacientes.

La prevalencia de SM según ATPIII fue del 79,5%, y según IDF del 69,3%. El número de criterios positivos para el diagnóstico fue según ATPIII: 3 criterios: 40,7%, 4 criterios: 39,8%, y 5 criterios: 19,5%. Según IDF, que emplea como criterio fijo la obesidad visceral, tuvieron otros 2 criterios el 21,7%, 3 criterios el 40,1%, y 4 criterios el 38,2%.

Se han identificado diferencias significativas en la distribución por género de los enfermos portadores de SM. Empleando criterios ATPIII la prevalencia de SM fue mayor en mujeres (85,3%) que en hombres (77,5%). Con criterios IDF la prevalencia fue superior en hombres (73,0%) que en mujeres (59,2%). También se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de SM en función de grupos de edad, tanto al aplicar ATPIII como IDF, con una mayor prevalencia en el grupo de edad superior a los 60 años. En dicho grupo erario, aplicando ATP, hasta un 89,7% tenían SM y aplicando IDF lo tenían un 72,4%.

La mayoría de los casos correspondían a pacientes que presentaban una HTG primaria (superior al 90%) en relación con los casos de HTG secundaria. Sin embargo, no se han encontrado diferencias de prevalencia de SM cuando se han analizado distintos estratos en la concentración de triglicéridos.

**Conclusiones:** La prevalencia de SM en la población incluida en un registro de HTG es muy elevada. También lo es la presencia de todos los criterios diagnósticos incluidos tanto en el modelo propuesto por ATPIII como el de IDF.