

concentraciones de LDL y HDL en los sujetos con hipertrigliceridemia. En el presente estudio se ha observado que los sujetos con hipertrigliceridemia presentan niveles de HDL más bajos que los sujetos con normotrigliceridemia. Este hecho puede estar relacionado con la presencia de lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL y remanentes de VLDL) que compiten con las lipoproteínas de alta densidad por los receptores de la superficie celular, lo que resulta en una menor captación y eliminación de las lipoproteínas de alta densidad. Además, la hipertrigliceridemia puede estar asociada con una menor producción de HDL por parte de las células endoteliales y de las células de la médula adrenal.

En conclusión, la hipertrigliceridemia es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular. La presencia de hipertrigliceridemia en un sujeto con hipercolesterolemia puede estar asociada con una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular.

EFECTO ADITIVO DE VARIANTES DE LPL, APOA5 Y APOE SOBRE LOS NIVELES DE TRIGLICÉRIDOS EN POBLACIÓN LABORAL MALAGUEÑA

M.J. Ariza^a, M.A. Sánchez-Chaparro^{a,b,c}, F.J. Barón^d, A.M. Hornos^b, E. Calvo-Bonacho^b, J. Rioja^a, P. Valdivielso^{a,c}, J.A. Gelpi^b y P. González-Santos^{a,c}

^aDepartamento de Medicina y Dermatología. Facultad de Medicina. Laboratorio de Lípidos y Arteriosclerosis. Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias (CIMES). Universidad de Málaga.

^bIbermutuamur Cardiovascular Risk Assessment (ICARIA) Study Group. Ibermutuamur: Mutua de Accidentes de Trabajo y Enfermedades Profesionales de la Seguridad Social nº 274. Madrid.

^cHospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. ^dDepartamento de Bioestadística. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga.

Objetivos: Hemos estudiado la influencia de variantes en los genes *LPL*, *APOA5* y *APOE* sobre los niveles de triglicéridos (TG) y la asociación con la prevalencia de hipertrigliceridemia (HTG; TG ≥ 150 mg/dL).

Métodos: Se incluyeron 1.825 trabajadores malagueños (80% hombres). Se determinaron los polimorfismos mediante PCR y restricción (HindIII y *APOE*) o empleando ensayos TaqMan diseñados por nosotros (resto de polimorfismos). Los datos clínicos y bioquímicos se obtuvieron de las exploraciones llevadas a cabo por Ibermutuamur.

Resultados: El modelo de regresión lineal elaborado, ajustado por covariables, mostró un efecto descendente significativo de los polimorfismos de *LPL*, HindIII y S447X. Los alelos 9N y 291S de *LPL*, 19W y -1131C de *APOA5* y el alelo $\epsilon 4$ de *APOE* se asociaron significativamente con un efecto

Resultados

El modelo de regresión lineal elaborado, ajustado por covariables, mostró un efecto descendente significativo de los polimorfismos de *LPL*, HindIII y S447X.

Los alelos 9N y 291S de *LPL*, 19W y -1131C de *APOA5* y el alelo $\epsilon 4$ de *APOE* se asociaron significativamente con un efecto

ascendente sobre los niveles de TG. El modelo de regresión logística ajustado por covariables mostró una asociación significativa entre la presencia de HTG y los polimorfismos de *LPL*, HindIII y S447X.

En conclusión, la presencia de hipertrigliceridemia en un sujeto con hipercolesterolemia puede estar asociada con una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular.

En conclusión, la hipertrigliceridemia es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular. La presencia de hipertrigliceridemia en un sujeto con hipercolesterolemia puede estar asociada con una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular.

En conclusión, la hipertrigliceridemia es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular. La presencia de hipertrigliceridemia en un sujeto con hipercolesterolemia puede estar asociada con una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular.

En conclusión, la hipertrigliceridemia es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular. La presencia de hipertrigliceridemia en un sujeto con hipercolesterolemia puede estar asociada con una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular.

En conclusión, la hipertrigliceridemia es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular. La presencia de hipertrigliceridemia en un sujeto con hipercolesterolemia puede estar asociada con una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular.

En conclusión, la hipertrigliceridemia es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular. La presencia de hipertrigliceridemia en un sujeto con hipercolesterolemia puede estar asociada con una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular.

En conclusión, la hipertrigliceridemia es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular. La presencia de hipertrigliceridemia en un sujeto con hipercolesterolemia puede estar asociada con una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular.

En conclusión, la hipertrigliceridemia es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular. La presencia de hipertrigliceridemia en un sujeto con hipercolesterolemia puede estar asociada con una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular.

En conclusión, la hipertrigliceridemia es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular. La presencia de hipertrigliceridemia en un sujeto con hipercolesterolemia puede estar asociada con una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular.

En conclusión, la hipertrigliceridemia es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular. La presencia de hipertrigliceridemia en un sujeto con hipercolesterolemia puede estar asociada con una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular.

Otros temas

EFECTO ADITIVO DE VARIANTES DE LPL, APOA5 Y APOE SOBRE LOS NIVELES DE TRIGLICÉRIDOS EN POBLACIÓN LABORAL MALAGUEÑA

M.J. Ariza^a, M.A. Sánchez-Chaparro^{a,b,c}, F.J. Barón^d, A.M. Hornos^b, E. Calvo-Bonacho^b, J. Rioja^a, P. Valdivielso^{a,c}, J.A. Gelpi^b y P. González-Santos^{a,c}

^aDepartamento de Medicina y Dermatología. Facultad de Medicina. Laboratorio de Lípidos y Arteriosclerosis. Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias (CIMES). Universidad de Málaga.

^bIbermutuamur Cardiovascular Risk Assessment (ICARIA) Study Group. Ibermutuamur: Mutua de Accidentes de Trabajo y Enfermedades Profesionales de la Seguridad Social nº 274. Madrid.

^cHospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. ^dDepartamento de Bioestadística. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga.

Objetivos: Hemos estudiado la influencia de variantes en los genes *LPL*, *APOA5* y *APOE* sobre los niveles de triglicéridos (TG) y la asociación con la prevalencia de hipertrigliceridemia (HTG; TG ≥ 150 mg/dL).

Métodos: Se incluyeron 1.825 trabajadores malagueños (80% hombres). Se determinaron los polimorfismos mediante PCR y restricción (HindIII y *APOE*) o empleando ensayos TaqMan diseñados por nosotros (resto de polimorfismos). Los datos clínicos y bioquímicos se obtuvieron de las exploraciones llevadas a cabo por Ibermutuamur.

Resultados: El modelo de regresión lineal elaborado, ajustado por covariables, mostró un efecto descendente significativo de los polimorfismos de *LPL*, HindIII y S447X. Los alelos 9N y 291S de *LPL*, 19W y -1131C de *APOA5* y el alelo $\epsilon 4$ de *APOE* se asociaron significativamente con un efecto

elevador independiente y aditivo. Al agrupar a los individuos según la presencia de alelos descendentes y/o elevadores encontramos diferencias respecto de los niveles de TG ($p < 0,0001$), de forma que la combinación más favorable consistió en la presencia de sólo dos variantes protectoras y la más desfavorable la presencia de combinaciones de 2 o 3 polimorfismos elevadores sin descendentes. La prevalencia de HTG fue del 17%, en el grupo de personas con dos variantes descendentes y del 35% en el grupo de combinaciones de elevadores ($p < 0,001$).

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren un efecto aditivo independiente de los polimorfismos analizados sobre los niveles de triglicéridos de nuestra población. Como consecuencia se encuentran diferentes prevalencias de hipertrigliceridemia entre las distintas combinaciones de alelos.

EFFECTO DE LA ATORVASTATINA SOBRE LA PROGRESIÓN-REGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD GRASA DEL HÍGADO NO ALCOHÓLICA (EGHNA) EN UN MODELO AVIAR

A. Martín Castillo^a, M.T. Castells^b, A. Montes^c, P. Cámara^c, B. García Pérez^d, M. Valdés^d, A.I. Cascales^d e I. Ayala^c

^aAparato Digestivo. Hospital Santa M^a del Rosell. Cartagena.

^bDepartamento de Biología Celular. Universidad de Murcia.

^cDepartamento de Medicina y Cirugía Animal de la Universidad de Murcia. ^dMedicina Interna. HUVU. Murcia.

Objetivo: Valorar el efecto de la dieta y el tratamiento con atorvastatina sobre la EGHNA inducida en aves mediante una dieta hiperlipémica.

Métodos: Desarrollamos los siguientes grupos experimentales utilizando 100 pollos de la raza White Leghorn de 21 días de edad: Grupo A de 20 animales que fueron utilizados como control y alimentados con un pienso estándar durante 6 meses. Los demás fueron sometidos a una primera fase de inducción de hígado graso, recibiendo durante 3 meses una dieta hiperlipémica, posteriormente fueron divididos en cuatro grupos y sometidos a los siguientes regímenes de alimentación y tratamiento: grupo B de progresión con dieta hiperlipémica, grupo C de regresión con dieta (cambio de dieta hiperlipémica por pienso estándar), grupo D de regresión farmacológica (cambio de dieta hiperlipémica por pienso estándar más tratamiento con atorvastatina) y grupo E de progresión farmacológica (continúa con dieta hiperlipémica y tratamiento con atorvastatina). Mediante la tinción de hematoxilina-eosina valoramos la esteatosis, la inflamación y la balonización en campos de observación directa al microscopio, lo que nos permitió obtener el índice de actividad de la enfermedad siguiendo los mismos criterios propuestos por Kleiner y col. (2005).

Resultados: Hemos obtenido un mayor índice de actividad de la enfermedad en el grupo de progresión, seguido de los grupos de progresión farmacológica, regresión espontánea y regresión farmacológica.

Conclusiones: La retirada de la dieta y/o el tratamiento con atorvastatina provoca una reducción del grado de esteatosis y de lesión hepatocelular estadísticamente significativa en todos los grupos. Se constata una mayor actividad de la enfermedad en los grupos de progresión (B, E) respecto a los de regresión (C, D) y una menor actividad en los animales tratados (D, E) respecto a los no tratados (C, B).

EFFECTO PROFIBRINOLÍTICO DE LA MMP-10 EN UN MODELO DE ICTUS ISQUÉMICO Y REPERFUSIÓN CON T-PA

A. Purroy, J. Barrenetxe, S. Martínez de Lizarondo, M. Jose A Rodríguez, Belzunce, J.A. Paramo y J. Orbe

Laboratorio de Aterosclerosis. Centro de Investigación Médica Aplicada de la Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra.

La metaloproteasa-10 (MMP-10) puede intervenir no sólo en la degradación de la matriz extracelular, sino también en los procesos de formación y lisis del coágulo que acompaña la rotura de la placa aterosclerótica. Nuestro objetivo es estudiar in vivo el papel de la MMP-10 en la formación y lisis del coágulo en un modelo murino de ictus.

Métodos: Se indujo ictus tromboembólico en 25 ratones WT y 25 knockouts para la MMP-10 (MMP-10^{-/-}) mediante inyección local de trombina en la arterial cerebral media y posteriormente se reperfundió con inyección i.v. de t-PA (10 mg/K) (n = 20). Se analizaron el tamaño del infarto, el tiempo de reperusión y parámetros fibrinolíticos.

Resultados: El número de ratones MMP-10^{-/-} que reperfundieron tras la formación del coágulo con trombina fue significativamente menor que los WT (28,6% vs 68,7%, $p < 0,05$). Además los MMP-10^{-/-} tenían niveles más elevados del inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI) que los WT ($30,9 \pm 6,8\%$ vs $21,6 \pm 8,8\%$, $p < 0,01$). No se observaron diferencias significativas en el tamaño del infarto. Tras reperusión con t-PA el número de ratones MMP-10^{-/-} que reperfundieron fue superior, aunque el tiempo de reperusión estaba significativamente retrasado en relación a los WT ($38,6 \pm 4,7$ min vs $21,9 \pm 4,7$). El tamaño del infarto se redujo significativamente tras terapia trombolítica (38%, $p < 0,05$) en los WT pero no en los ratones MMP-10^{-/-}.

Conclusiones: Los resultados de nuestro trabajo demuestran que existen mecanismos dependientes de la MMP-10 que contribuyen a la lisis del coágulo en el modelo de ictus inducido por trombina. La MMP-10 puede jugar un papel profibrinolítico inhibiendo la actividad del TAFI, lo que contribuiría a aumentar la lisis del coágulo.

EFFECTOS DE LOS DEPÓSITOS DE HIERRO EN EL FENOTIPO LIPÍDICO EN HIPERLIPEMIA FAMILIAR COMBINADA

R. Mateo Gallego, E. Jarauta, P. Calmarza, P. Martin, E. Burillo, A.M. Bea, A. Cenarro y F. Civeira

Unidad de Lípidos y Laboratorio de Investigación Molecular. Hospital Universitario Miguel Servet. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I + CS). Zaragoza.

Objetivos: Numerosos estudios han descrito una clara asociación entre los depósitos de hierro y resistencia a la insulina, diabetes y síndrome metabólico. Estos factores están estrechamente relacionados con la hiperlipemia familiar combinada (HFC). Nuestro objetivo fue determinar la relación entre los depósitos de hierro y el perfil lipídico en pacientes con HFC.

Métodos: El diagnóstico de HFC se realizó en base a los siguientes criterios: presencia de hiperlipemia mixta primaria definida por concentraciones de colesterol y/o triglicéridos por encima del percentil 90 según edad y sexo para la población española, apolipoproteína B ≥ 120 mg/dl y presencia de al menos un familiar de primer grado afecto. En todos los pacientes (n = 134) se determinaron: glucemia, lípidos, apolipoproteínas, Lp (a), ácido úrico, PCR, transaminasas, gamma-GT, sideremia, transferrina y ferritina. Los sujetos fueron divididos por tertiles de ferritina.

Datos clínicos, lipídicos y concentraciones de ferritina en sujetos con HFC divididos por tertiles de ferritina

Tertiles de ferritina	Edad (años)	IMC (kg/m ²)	Cintura (cm)	Colesterol total (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)	HDLc (mg/dl)	Colesterol no HDL (mg/dl)	LDLc (mg/dl)	Ferritina (ng/ml)
Tertil 1 < 81,5 ng/ml (n = 44)	51,5 ± 13,5	29,2 ± 4,65	96,8 ± 12,0	298 ± 65,4	286 ± 116	45,2 ± 14,8	255 ± 66,7	193 ± 67,2	41,0 ± 19,1
Tertil 2 81,6-183 ng/ml (n = 45)	49,3 ± 12,5	28,6 ± 3,72	98,5 ± 11,2	295 ± 41,7	356 ± 250	40,6 ± 11,8	255 ± 39,6	199 ± 43,6	128 ± 29,1
Tertil 3 > 183,1 ng/ml (n = 45)	47,8 ± 10,7	28,7 ± 3,04	98,1 ± 8,44	294 ± 39,2	410 ± 216	40,9 ± 10,5	254 ± 34,4	195 ± 33,8	312 ± 216

Resultados: Se observaron diferencias significativas ($p < 0,01$) en las concentraciones de triglicéridos entre tertiles de ferritina (tabla).

Se utilizó una regresión multivariante para examinar la asociación independiente de todas las variables, con valores de $p < 0,20$ en el análisis bivariado, con la concentración de triglicéridos. Las variables directamente asociadas con los triglicéridos fueron la ferritina (beta: 0,326, $p = 0,000$) y la glucosa (beta: 0,202, $p = 0,023$). Estas variables explicaron el 14,3% de la variación de triglicéridos.

Conclusión: Los depósitos de hierro, medidos a través de la ferritina sérica, están altamente asociados con los triglicéridos en la HFC de forma independientemente de otros factores.

ESTUDIO IN VITRO DEL EFLUJO DE COLESTEROL PROMOVIDO POR LA VARIANTE APO A-I ZARAGOZA (L144R)

S. Fiddymment Puertas^{a,b}, M. Poció Mieras^{a,b} y A.L. García-Otín^a

^aLaboratorio de Investigación Molecular. Hospital Universitario Miguel Servet. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I + CS). Zaragoza. ^bDepartamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular. Facultad de Ciencias. Universidad de Zaragoza e I + CS. Zaragoza.

Objetivo: La apolipoproteína A-I Zaragoza (apo A-I Z) es una variante con la sustitución L144R cuyos portadores presentan hipotalipoproteinemia aunque no muestran signos de enfermedad cardiovascular. Estudios realizados en nuestro grupo indican que la eficacia del transporte reverso de colesterol es mayor en portadores de la variante apo A-I Z. Este hecho sugiere que la apo A-I Z puede tener un papel ateroprotector similar al que ejercen otras variantes de apo A-I tales como la apo A-I Milano. Nuestra hipótesis es que el efecto ateroprotector de la apo A-I Z puede estar mediado por una mayor eficacia en la inducción del eflujo celular de colesterol, la primera etapa del transporte reverso de colesterol. El objetivo de este estudio fue comparar la capacidad de promover el eflujo de colesterol in vitro de la apo A-I Z y de la forma nativa de apo A-I.

Métodos: Hemos desarrollado un ensayo in vitro para la determinación del eflujo de colesterol en células THP-1 transformadas en macrófagos y cargadas con colesterol marcado (³H-colesterol). El eflujo de colesterol observado es dependiente de la concentración de aceptor y se mide a lo largo del tiempo en función del marcaje detectado en el sobrenadante con un contador de centelleo líquido. Se han utilizado apo A-I Z y apo A-I nativa producidas de forma recombinante y en su forma libre para realizar la comparación de su capacidad para promover el eflujo de colesterol.

Resultados: Tanto la apo A-I Z como la apo A-I nativa en su forma libre promueven el eflujo de colesterol desde células

THP-1 en una proporción similar sin apreciarse diferencias estadísticamente significativas entre ambas para las distintas concentraciones y tiempos estudiados.

Conclusiones: Este resultado sugiere que la capacidad para promover el eflujo de colesterol por parte de la apo A-I Z, al menos en su forma no acomplejada con lípidos, no constituye la causa principal de sus propiedades ateroprotectoras. Será necesario realizar análisis de eflujo de la proteína asociada a lípidos y considerar otras aproximaciones para identificar el comportamiento diferencial entre la apo A-I Z y la apo A-I nativa.

INCREMENTO EN LA CONCENTRACIÓN DE COLESTEROL HDL Y MORTALIDAD NO CARDIOVASCULAR: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS DE ENSAYOS CLÍNICOS

E. Burillo, R. Mateo-Gallego, E. Jarauta, S. Fiddymment, M. Solanas, A. Cenarro y F. Civeira

Laboratorio de Investigación Molecular. Hospital Universitario Miguel Servet. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I + CS). Zaragoza.

Objetivo: Numerosos estudios han demostrado la relación inversa existente entre la concentración de colesterol HDL (cHDL) y el riesgo coronario, reconociendo al cHDL como un factor de riesgo cardiovascular independiente. Sin embargo, los mecanismos de esta asociación no son totalmente conocidos. La partícula HDL presenta propiedades antioxidantes, antitrombóticas y antiinflamatorias; protege y regula la función endotelial; inhibe las proteasas que dañan la placa de ateroma debilitándola; y regula el sistema del complemento. A pesar de ello, que el aumento del cHDL se acompañe de beneficio clínico continúa generando controversia. En el estudio ILLUMINATE, en el que se incrementó un 72,1% la concentración de cHDL utilizando un inhibidor de la CETP (torcetrapib), el número de muertes no cardiovasculares fue el doble que en el grupo tratado con el fármaco. El objetivo de nuestro estudio fue explorar, mediante meta-análisis, la posible relación entre el incremento en la concentración de cHDL y la mortalidad no cardiovascular.

Métodos: El estudio se diseñó como una revisión sistemática y meta-análisis de estudios clínicos randomizados. Los artículos se obtuvieron de PubMed, restringiendo la búsqueda a aquellos estudios clínicos en los que se utilizara placebo y fármaco durante al menos 2 años, el cHDL se incrementara más de un 5% en el grupo tratado y se registraran las causas de mortalidad de los sujetos en estudio. Usando criterios predefinidos y estandarizados, obtuvimos la información relevante de cada artículo: cambios en la concentración de cHDL y datos de mortalidad no cardiovascular.

Resultados: Para la realización de este metaanálisis se incluyeron 39 estudios clínicos randomizados que cumplieron los

criterios de búsqueda e inclusión. En un análisis inicial, 12 de los 39 estudios (31%) mostraron una cifra de muerte no cardiovascular mayor en el grupo tratado que en el grupo placebo.

Conclusión: En el 31% de los estudios analizados se observa mayor número de muertes por causas no cardiovasculares en el grupo tratado con el fármaco que en el grupo placebo. Es necesario un análisis más profundo de los datos extraídos de los estudios para confirmar los resultados, pero no se observa una relación clara entre el aumento de cHDL y las muertes no cardiovasculares.

INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EN PACIENTES CON RIESGO CARDIOVASCULAR ELEVADO ¿CÓMO LA DETECTAMOS?

A. Espínola^a, E. Steiner^b, C. Vizuet^b, E. de Frutos^a, M. Retana^a, A.R. Hernández^a, C. Barrio^a, A. Val^a, C. Tamayo^a e I. Castro-Acuña^a

^aCentre de Salut Camps Blancs. Sant Boi de Llobregat. Barcelona.

^bCentre de Salut Montclar. Sant Boi de Llobregat. Barcelona.

Objetivos: 1) Conocer la prevalencia de insuficiencia renal (IR) mediante el cálculo del filtrado glomerular con las fórmulas de Cockcroft-Gault (CCG) y de Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) en pacientes con hipertensión arterial (HTA) y/o diabetes mellitus (DM). 2) Evaluar la concordancia de ambas fórmulas.

Material y métodos: Estudio descriptivo transversal, multicéntrico realizado en dos centros de salud urbanos. **Criterios inclusión:** Pacientes diagnosticados de HTA y/o diabetes atendidos en atención primaria. **Criterios de exclusión:** Pacientes incluidos en el programa de atención domiciliaria, con insuficiencia renal conocida, patología terminal o deterioro cognitivo severo. Se recogieron variables antropométricas, analíticas, factores de riesgo cardiovascular (FRCV), su grado del control (TA < 140/90, HB glicada < 7%, LDL < 100 mg/dl si prevención secundaria) y años de evolución, presencia de enfermedad cardiovascular, filtrado glomerular calculado con las fórmulas de CCG y MDRD, tratamientos para los FRCV y consumo de antiinflamatorios.

Resultados: De forma aleatoria se incluyeron 197 pacientes, con una edad media de 67 años, 59% eran mujeres, 44% tenía HTA, 15% DM y 41% ambas, 54% dislipemia (DL) y fumaban un 15%. Un 44% de la HTA y un 23% de la DM tenía una evolución superior a los 5 años. Tenían cardiopatía isquémica 11%, AVC 9%, arteriopatía periférica 5% y microalbuminuria 9%. Un 37% presentaban buen control de HTA, un 31% de DM y un 20% DL. Un 40% recibía tratamiento con inhibidores enzima conversión angiotensina, un 21% con antagonistas de los receptores de la angiotensina y un 44% con estatinas. Un 32% había tomado antiinflamatorios durante un periodo superior a un mes. A mayor edad mayor deterioro del filtrado glomerular ($p < 0,0001$). En el grupo de los pacientes > 60 años el 21% y 18% de los pacientes tenía un filtrado glomerular < 60 ml/minuto (estadio 3 de insuficiencia renal) y una media de creatinina de 102 mmol/l \pm 28 y 112 mmol/l \pm 26 respectivamente. Ambas fórmulas concuerdan en la clasificación de los pacientes según el grado de insuficiencia renal.

Conclusiones: 1. Existe una alta prevalencia de insuficiencia renal moderada no conocida en pacientes hipertensos y diabéticos. 2. Existe correlación entre ambas fórmulas en la catalogación de los pacientes con enfermedad renal crónica. 3. Elevado consumo crónico de antiinflamatorios.

LA AUSENCIA DE HSL EN TESTÍCULO PROVOCA UNA DESESTRUCTURACIÓN DE LOS LIPID RAFTS, ALTERANDO LAS PROTEÍNAS ASOCIADAS A ESTOS DOMINIOS, ASÍ COMO LAS VÍAS DE SEÑALIZACIÓN

M.E. Casado^{a,b}, I. Buendía^a, L. Huerta^a, J. Sánchez-Wandelmer^a, S. Cano^a, P. Mariscal^a, N. Quesada^{a,b}, M.A. Lasunción^{a,b,c}, R. Busto^{a,b} y A. Martín-Hidalgo^{a,b}

^aServicio de Bioquímica-Investigación. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ^bCiber Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN). ISCIII. ^cDpto. Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Alcalá. Madrid.

Los lipid raft/caveolas son zonas de la membrana plasmática ricas en colesterol y esfingolípidos implicadas el transporte de colesterol y en la regularización de vías de señalización. En el testículo se ha visto que el receptor scavenger clase B tipo I (SR-BI) capta de forma selectiva ésteres de colesterol del exterior de la célula, estos son hidrolizados a colesterol libre por mediación de la lipasa sensible a hormona (HSL). Los ratones Knockout (KO) para HSL son estériles, ya que acumulan ésteres de colesterol en el citoplasma y disponen de menos colesterol libre para la síntesis de testosterona.

Objetivo: La finalidad de este estudio es determinar si la disminución de colesterol libre en los testículos de ratones KO para HSL puede comprometer la formación y funcionalidad de los lipid rafts.

Métodos: Se homogeniza el testículo de ratón en tampón carbonato y se hace un gradiente de densidad de sacarosa para separar las fracciones de la membrana. En las fracciones de membrana y en el lisado total del testículo se analizó la expresión de las proteínas mediante western-blot.

Resultados: En los ratones KO para HSL, la caveolina-1, proteína asociada a lipid raft, se encuentra aumentada en fracciones de membrana no raft respecto a ratones WT. La expresión de SRBI y de SRBII se encuentra incrementada en los ratones KO de HSL respecto al WT. Hay un aumento en la expresión de p-ERK, AKT, p-AKT y p-SRC en los testículos de los ratones KO respecto a los WT.

Conclusiones: 1. Los testículos de los ratones KO de HSL tienen desestructurados los lipid raft/caveolas, ya que hay un cambio en la distribución de la caveolina-1. 2. Los testículos de los ratones KO de HSL tienen aumentada la expresión de la forma madura de SR-BI y SR-BII en las membranas raft y de la inmadura en las no raft respecto al WT; y esto se correlaciona con una activación de las diferentes rutas de señalización (AKT, ERK y SRC).

LAS ESTATINAS PREVIENEN LA INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE DNA PRODUCIDA POR LA ACUMULACIÓN DE DERIVADOS DE MEVALONATO

C. Martín-Sánchez^{a,b}, G. de la Peña^a, J. Martínez-Botas^{a,b} y M.A. Lasunción^{a,b,c}

^aServicio de Bioquímica-Investigación. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ^bCIBER de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN). ISCIII. ^cUniversidad de Alcalá. Madrid.

Objetivo: Determinar los mecanismos moleculares por los que la alteración del metabolismo del mevalonato conduce a la inhibición de la síntesis de DNA y si las estatinas, que reducen la formación de mevalonato, mitigan aquel efecto.

Métodos: Las células HL-60 se mantuvieron en un medio libre de colesterol (ITS) y se trataron con 6-fluoromevalonato, un inhibidor de la mevalonato pirofosfato descarboxilasa. La síntesis de DNA se determinó mediante incorporación de BrdU y

el ciclo celular mediante yoduro de propidio, todo ello analizado por citometría de flujo. La expresión de proteínas se analizó por western blot.

Resultados: A una concentración de 100 μ M, el fluoromevalonato inhibió la biosíntesis de colesterol en más del 40%. El análisis del ciclo celular en estas condiciones reveló una parada selectiva en fase S (replicación del DNA) acompañada de un bloqueo en la incorporación de BrdU al DNA y disminución del número de células en la fase G2/M. La adición de farnesil pirofosfato o geranilgeraniol pirofosfato al medio no evitó este efecto indicando que no era debido a un déficit de isoprenoides. El estudio de la expresión de proteínas mostró un incremento de la forma fosforilada de la proteína Chk1, implicada en la respuesta al daño en DNA mediada por ATM. La adición de mevalonato al medio agravó la inhibición de la proliferación producida por el fluoromevalonato mientras que la inhibición de la HMGCoA-reductasa con lovastatina o con altas cantidades de colesterol, previno la parada en S así como la activación de Chk1.

Conclusiones: Estos resultados muestran que la acumulación de mevalonato pirofosfato o de alguno de sus derivados de carácter no isoprenoide, producida en este caso experimentalmente por inhibición de la mevalonato pirofosfato descarboxilasa, desencadena una respuesta que conduce a la inhibición de la duplicación del material genético, deteniéndose las células en la fase S del ciclo celular. Este efecto puede prevenirse inhibiendo la síntesis de mevalonato con estatinas. Todo ello ilustra la estrecha dependencia de la proliferación celular sobre la vía de síntesis del colesterol, cuyas alteraciones desencadenan una parada del ciclo celular.

LOCALIZACIÓN DE PATCHED-1 EN EL HUSO MITÓTICO, UNA PROTEÍNA POSIBLEMENTE RELACIONADA CON LOS EFECTOS DEL COLESTEROL EN LA PROGRESIÓN DEL CICLO CELULAR

C.C. Sánchez-Martín^a, L. Figueroa Salvador^b, G. de la Peña^c, A. Dávalos Herrera^c y M.A. Lasunción^{c,d}

^aFundación para la Investigación Biomédica del Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ^bFundación Carolina. ^cServicio de Bioquímica-Investigación. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ^dDepartamento de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Alcalá y CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. ISCIII. Madrid.

Objetivo: El colesterol es necesario para la división celular. Así, en células HL-60 la inhibición de la síntesis de colesterol detiene el avance del ciclo celular a partir de G2/M e inhibe la citocinesis. La disrupción de los lipid rafts, donde se localizan numerosos receptores y moléculas acopladoras, con metilciclodextrina (MCD) ejerce efectos similares. Los defectos congénitos de la biosíntesis de colesterol producen graves alteraciones en el desarrollo embrionario, atribuidos a la alteración de la señalización de Hedgehog, morfógeno que se modifica postraduccionalmente con colesterol para ser funcional. El receptor de Hedgehog, Patched-1 (Ptc1), se localiza en los lipid raft y su deficiencia se ha asociado con fallos en citocinesis en *C. elegans*. En este trabajo hemos analizado la distribución de Ptc1 en distintas líneas celulares de mamíferos y el efecto del tratamiento con MCD.

Métodos: Las células HL-60 se trataron con MCD y nocodazol para sincronizarlas en prometáfase y se liberaron de la parada lavando el nocodazol y manteniendo la MCD. A diferentes tiempos se analizó la expresión de Ptc1 y tubulina por inmunocitoquímica. También se analizó la expresión de Ptc1 en células murinas NIH 3T3, EaHy926 (endoteliales humanas) y Cos-7 (riñón de mono).

Resultados: En células mitóticas Ptc1 se detectó en las regiones centrosómicas, del huso acromático y del cuerpo medio,

co-localizando con tubulina. Tras el tratamiento con MCD se producen graves alteraciones ya desde metafase, observándose malformaciones del cuerpo medio mitótico que se corresponden con la inhibición de la citocinesis. En esta condición, Ptc1 no co-localizaba con tubulina.

Conclusiones: Se describe por primera vez la localización de Ptc1 en las estructuras mitóticas en células de mamíferos. El tratamiento con MCD produce una inhibición de la citocinesis que viene acompañada por una distribución anómala de Ptc1 y de tubulina. Estos resultados sugieren la participación de Ptc1 en la mitosis y su alteración por efecto de la deficiencia de colesterol.

REGISTRO DE HIPERTRIGLICERIDEMIAS DE LA SEA. EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES EN LA VISITA BASAL

X. Pintó, J. Argimon, D. Zambón, G. Pía, B. Mari, M.J. Lucio, M. Pérez de Juan, J. López Miranda, P. Gordo, J.M. Hernández Anguera, J. Merino, J. Puzo, P. Valdivielso y Grupo de trabajo Registro HTG SEA

Objetivos: Analizar las características clínicas de los pacientes hipertriglicéridémicos de ambos sexos que han sido incluidos en el Registro de Hipertriglicéridemias de la SEA, un estudio prospectivo, observacional, no controlado, multicéntrico y de ámbito nacional.

Material y métodos: Se analizan 1.149 casos que fueron remitidos a una unidad de Lípidos de la SEA y que cumplían los criterios de inclusión en el estudio: tener dos analíticas en ayunas con triglicéridos > 200 mg/dL y que hubieran firmado el consentimiento. El caso se consideró evaluable cuando se cumplían criterios de inclusión y al menos estaban registrados la edad, el sexo y las concentraciones de triglicéridos.

Resultados: La edad media era de 50,5 años (DE 12,4), 306 (27%) eran mujeres, de las cuales 209 (68%) eran postmenopáusicas. En 612 casos (56%) la hipertriglicéridemia (HTG) se consideró primaria y en el resto secundaria. El IMC era de 29,2 Kg/m² (DE 4,2). Las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión arterial (n 440, 38%), la diabetes (n 272, 24%), y la esteatosis (n 324, 29%). El 35% de los casos eran fumadores, el 25% exfumadores y el 46% consumían alcohol. En el 50% existía una historia familiar de HTG, en el 56% de hipercolesterolemia, en el 31% de diabetes y en el 18% de isquemia prematura. El 6% habían padecido una cardiopatía isquémica, el 2% ictus y el 3% arteriopatía periférica (n 32, 2,8%).

Conclusión: Los pacientes incluidos en el registro presentan una elevada prevalencia de comorbilidades, como diabetes, hipertensión, obesidad, consumo de alcohol y tabaquismo que intervienen en el origen/agravación de la HTG y en el alto riesgo cardiovascular que presentan. Estos pacientes requieren una estrategia multifactorial encaminada prioritariamente a modificar sus hábitos de vida.

VALIDACIÓN DE LA MEDICIÓN DEL ÍNDICE TOBILLO-BRAZO POR EL MÉTODO OSCILOMÉTRICO COMPARADO CON LA ARTERIOGRAFÍA CONVENCIONAL

J.F. Sánchez^a, J. Vega^a, L. Vicenten^b, N. Pacheco^b, F. Garipérez^a y S. Romaní^a

^aServicio de Cardiología. ^bServicio de Medicina Interna. Hospital General San Pedro de Alcántara. Cáceres.

Objetivos: Comparar la determinación del ITB por el método oscilométrico, con el clásico ITB doppler, utilizando la arteriografía como patrón de referencia.

Métodos: Se estudiaron 85 pacientes consecutivos a los que se les realizó arteriografía para valoración de enfermedad arterial

periférica. Previamente 3 médicos residentes a los que se les realizó un corto periodo de entrenamiento, determinaron el ITB por ambos métodos. Se empleó un tensiometro OMRON, (M4-I) y un equipo doppler portátil con sonda de 8 MHz (Huntleigh Dopplex II MD2/SD).

Resultados: Por diversos motivos se excluyeron 12 piernas, siendo analizadas 158 en total. La edad media fue 68 ± 11 años, 76 (89%) varones, 24 (30%) con antecedentes de cardiopatía isquémica y 18 (22%) ACV. El ITB con oscilometro fue de $0,35 \pm 0,45$ vs $0,33 \pm 0,40$ $p = 0,52$; índice de correlación: $r: 0,71$, $p < 0,0001$. El valor diagnóstico para estenosis superior al 50% determinado por arteriografía, con un punto de corte de ITB 0,90 fue: Doppler: S 97%, E: 89%, LR+ 8,73, LR - 0,03 Oscilometro: S: 95%, E: 48%, LR+ 1,84, LR - 0,1. Para ITB 0,4: Doppler: S 73%, E: 96%, LR+ 10,6, LR- 0,29; Oscilometro: S: 71%, E: 81%, LR+ 3,83 LR- 0,36. En la curva ROC, el área bajo la curva para el doppler fue: 0,84, IC 95%: 0,74-0,94 vs Oscilometro: 0,91, IC 95%.

Conclusiones: El método oscilométrico es una técnica, sencilla, objetiva y de rápida ejecución, que mejora la detección de la EAP respecto al clásico método doppler, cuando se realiza por médicos sin entrenamiento previo adecuado.

VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA ARFI EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE ESTEATOSIS

F. Guzmán Aroca^a, B. García Pérez^b, I. Ayala de la Peña^c, L. Serrano Velasco^a, D. López Conesa^c, P. Cámara Larrosa^c, J.D. Berna Serna^a y M. Reus Pintado^a

^aRadiodiagnóstico. ^bMedicina Interna. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. ^cHospital Clínico Veterinario. Murcia.

Objetivo: El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la precisión de la tecnología de fuerza de impulso de radiación acústi-

ca (ARFI) con el propósito de diferenciar, de manera cuantitativa, la velocidad de onda de corte (Vc) entre los hígados sanos y los hígados esteatósicos en pollos que recibían dieta normal (A) o dieta rica en grasas (B).

Métodos: Usando el modelo experimental de esteatohepatitis no alcohólica se estudiaron 20 pollos machos *White Leghorn chickens* (Pollos Pujante, Murcia, España) con un equipo de ecografía Siemens modelo ACUSON S2000 (Siemens, Erlangen, Alemania). Los pollos fueron aleatoriamente asignados a recibir, durante 16 semanas, una dieta normal (A) o una dieta hiperlipémica (B) compuesta por colesterol (3%), aceite de palma (20%), y pienso estándar (77%). Para cada hígado se determinaron las características elastográficas cualitativas y cuantitativas. El estudio se llevó a cabo con una sonda multifrecuencia convex de 4-1 MHz en el cuadrante abdominal derecho, tras la retirada de las plumas. La zona de interés (RDI), fue situada a una profundidad de de 2,5 cm, y en el lóbulo hepático derecho. Los hallazgos de la velocidad de onda de corte obtenida mediante ARFI se compararon con los resultados histopatológicos, que fueron el estándar de referencia.

Resultados: La totalidad de los pollos fue sacrificada; el estudio anatomopatológico (macroscópico y microscópico) demostró la existencia de esteatosis en el grupo B y la ausencia de ésta en el grupo A. Con la técnica ARFI se obtuvieron variaciones significativas entre el grupo A y el B usando como test estadístico la *t de student*. Se demostró la diferencia entre el grupo A, con una media de $0,94 \pm 0,16$ m/s frente al grupo B, que obtuvo una media de $1,91 \pm 0,25$ m/s ($p < 0,001$).

Conclusión: Nosotros consideramos que, con los resultados obtenidos en nuestro estudio, la nueva técnica de imagen (ARFI) puede ser utilizada como técnica de imagen para el diagnóstico no invasivo de la esteatosis hepática.