



# CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



## Workshops

## XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Arteriosclerosis

Córdoba, 9-11 de junio de 2010

### LPLCHIPTM, UN DNA-CHIP DE BAJA DENSIDAD PARA LA IDENTIFICACIÓN DE MUTACIONES EN EL GEN LPL

R. Rodríguez, J.K. Rätty, M. Artieda, H. Petry, D. Tejedor, J. de Wal  
y A. Martínez

Progenika Biopharma, S.A. Derio.

**Introducción:** La lipoproteína lipasa (LPL) es una enzima clave implicada en la regulación de los niveles plasmáticos de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (TG). La deficiencia de LPL es una enfermedad genética autosómica recesiva muy debilitante y progresiva, caracterizada por un marcado aumento de los niveles séricos de TG. Complicaciones de la enfermedad incluyen ataques recurrentes de pancreatitis potencialmente letales y diabetes mellitus. Se han descrito más de 100 mutaciones puntuales en el gen LPL. Las mutaciones en heterocigosis se asocian con una reducción o pérdida de la actividad enzimática de LPL pudiendo conllevar un riesgo aumentado de hiperlipidemia familiar combinada y aterosclerosis prematura. Aunque los heterocigotos no compuestos no exhiban niveles extremadamente elevados de TG, la actividad reducida de LPL puede no ser suficiente en presencia de determinados factores ambientales como una dieta desequilibrada o el envejecimiento. La terapia génica para la deficiencia de LPL (alipogene tiparvovec) está en las últimas fases de desarrollo. Considerando que la deficiencia de LPL es una enfermedad progresiva, un diagnóstico e intervención tempranos beneficiarán a estos pacientes. Por ello, la disponibilidad de una herramienta de diagnóstico sencilla y rápida es de importancia crucial. En la actualidad, el diagnóstico molecular de mutaciones en el gen LPL requiere la secuenciación completa de las regiones codificantes, del promotor y de las regiones implicadas en el splicing, lo cual conlleva un alto gasto tanto a nivel económico como de tiempo. El objetivo del presente trabajo ha sido desarrollar un DNA-chip capaz de detectar mutaciones clínicamente relevantes en el gen LPL. Esta nueva herramienta diagnóstica es de inestimable valor desde el punto de vista de exactitud, rapidez y rentabilidad.

**Material y métodos:** Se ha desarrollado un DNA-chip para la identificación de más de 100 mutaciones en el gen LPL. Se han diseñado para cada mutación dos pares de sondas de oligonucleótidos, un par específico para la detección del alelo wild-type y un par específico para el alelo mutante. La especificidad y la sensibilidad de la herramienta se han determinado analizando pacientes de deficiencia de LPL con el DNA-chip y comparando los resultados con los obtenidos mediante secuenciación.

**Resultados y conclusiones:** El LPLchipTM permite la detección de más de 100 mutaciones en el gen LPL, constituyendo una herramienta

de inestimable valor para la identificación de los pacientes que se pueden beneficiar de la terapia génica que está siendo desarrollada para el tratamiento de la deficiencia de LPL.

### ESTUDIO GENÉTICO DE HIPERTRIGLICERIDEMIA: IDENTIFICACIÓN DE 5 MUTACIONES NUEVAS EN EL GEN LPL Y UNA EN APOA5

I. de Castro-Orós<sup>a</sup>, A.L. García-Otín<sup>b</sup>, M. Pueyo<sup>a</sup>, P. Mozas<sup>a</sup>, L. Gómez<sup>a</sup>, F. Fabiani<sup>d</sup>, L. Álvarez-Sala<sup>e</sup>, E. Ros<sup>f</sup>, D. Zambón<sup>f</sup>, J. Dalmau<sup>g</sup>, F. Civeira<sup>h</sup>  
y M. Pocoví<sup>a</sup>

<sup>a</sup>RECAVA. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular. Universidad de Zaragoza e Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I+CS). Zaragoza; <sup>b</sup>Unidad de Lípidos. Laboratorio de Investigación Molecular. Hospital Universitario Miguel Servet. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I + CS). Zaragoza; <sup>c</sup>Sección de Gastroenterología. Hepatología y Nutrición. Hospital San Juan de Dios. Barcelona; <sup>d</sup>UGC de Bioquímica Clínica. Hospital Virgen Macarena. Sevilla; <sup>e</sup>Unidad de Lípidos. Hospital Gregorio Marañón. Madrid; <sup>f</sup>Unitat de Lípids. Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic. Barcelona y Ciber Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN). ISCIII. Barcelona; <sup>g</sup>Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Infantil La Fe. Valencia.

**Introducción:** La lipoproteína lipasa (LpL) es una enzima crítica en el metabolismo de los triglicéridos (TG). La activación de la LpL requiere de la apolipoproteína C-II (apo C-II) como cofactor. Mutaciones en homocigosis o en heterocigosis en los genes que codifican para estas proteínas (LPL y APOC2) inducen acumulación de partículas ricas en TG. Por otra parte, la apo A-V interacciona con LpL para regular el metabolismo de los TG. Hasta hoy, se han descrito más de 100 mutaciones en LPL y APOC2 y 15 en APOA5 causantes de hipertrigliceridemia (HTG) primaria.

**Objetivo:** Determinar las causas de HTG grave analizando los genes LPL, APOC2 y APOA5.

**Material y métodos:** Seleccionamos 33 pacientes no emparentados con concentraciones de TG > 900 mg/dl, en los que se habían descartado causas secundarias. Se realizó la amplificación y secuenciación completa de los exones y regiones de unión exón-intrón de los genes LPL, APOC2 y APOA5. Un paciente presentó la mutación L253P en homocigosis en APOA5.

**Resultados y conclusiones:** Encontramos 5 variantes del gen LPL no descritas con anterioridad: H80R (c.907A>G), Q262X (c.1452C>T),

K287\_A288del (c.1502\_1507delAAGGCC), G300V (c.1542G>T) y R333H (c.1666G>A). Además, 3 pacientes presentaron mutaciones previamente descritas, dos homocigotos para G215E y un homocigoto para I232S. La mutación nueva Q262X se presentó en homocigosis. Las variantes G300V y R333H se encontraron en heterocigosis en uno de los probandos. El paciente que presentó la mutación H80R en heterocigosis también fue portador de G215E. El paciente que presentó la delección K287\_A288del en heterocigosis mostró también una variante que no cambia aminoácido T388T. En el análisis de 100 alelos de 50 sujetos normolipémicos no se encontró ninguna de las mutaciones descritas. Hemos identificado las causas genéticas de HTG en 8 de 33 (24%) pacientes con HTG grave, que presentan 5 mutaciones nuevas, 2 recurrentes en LPL y una en APOA5. No se ha encontrado ninguna mutación en APOC2

#### INFLUENCIA DEL GÉNERO SOBRE DIFERENCIAS EN EL PERFIL DE EXPRESIÓN DE GENES PROINFLAMATORIOS TRAS LA INGESTA DE ACEITE DE OLIVA EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO

A. Jiménez Morales, J. Ruano Ruiz, J. Sánchez Gil, A. García Ríos, N. Delgado Casado y F. Pérez Jiménez

*Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.*

**Introducción:** Se han descrito diferencias de género en relación al valor que tendría el estado proinflamatorio asociado al síndrome metabólico como predictor de enfermedad cardiovascular. Se ha sugerido que el efecto antiinflamatorio observado tras el consumo de aceite de oliva virgen con alto contenido en compuestos fenólicos podría beneficiar a estos pacientes. Con este trabajo nos propusimos analizar si el género de los pacientes podría determinar diferencias en dicha respuesta a nivel transcripcional durante el periodo posprandial.

**Material y métodos:** Veinte pacientes (9 hombres, 11 mujeres) con síndrome metabólico recibieron mediante un diseño aleatorizado, secuencial y cruzado, dos desayunos basados en aceite de oliva con alto (398 ppm) y bajo (70 ppm) contenido en compuestos fenólicos. Mediante el uso de microarrays, se comparó el perfil de expresión de genes que codifican proteínas implicadas en la respuesta inflamatoria a partir de células mononucleares aisladas de sangre periférica durante el periodo posprandial, considerando las posibles diferencias que pudieran existir en función del tipo de aceite consumido y del género de los pacientes.

**Resultados:** El análisis con microarrays identificó 98 genes expresados de manera diferencial (79 reprimidos y 19 sobreexpresados) tras la ingesta de aceite con alto contenido en fenoles en comparación con la ingesta del aceite con bajo contenido en dichos compuestos. Muchos de estos genes habían sido relacionados previamente mediante estudios GWA y modelos animales con la obesidad, dislipidemia, diabetes tipo 2 y enfermedad coronaria. De entre estos genes, algunos se encuentran relacionados con la respuesta inflamatoria mediado por el factor de transcripción NF- $\kappa$ B, la quinasa N terminal jun (JNK), el factor de transcripción activador de proteína 1 (AP1), diversas citocinas y sus receptores, MAP kinasas o algunas proteínas de la ruta metabólica del ácido araquidónico. Cuando se realizó el análisis por género, se comprobó que existían algunos genes cuyo perfil de expresión diferencial tras la ingesta de exclusivo del grupo de hombres (CD69, GOS2, IL1B, IL6, NR4A1) y otros propios de mujeres (CA1, CXCL1, DUSP1, EREG, FOSB).

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos sugieren que parte de los efectos antiinflamatorios atribuidos a la fracción fenólica del aceite de oliva estarían mediados por la represión de diferentes genes con actividad proinflamatoria y que los mecanismos que determinan dicha respuesta a nivel transcripcional podrían estar condicionados por el género de los pacientes.

#### ANTROPOMETRÍA Y RIESGO CARDIOVASCULAR ESTIMADO: ¿HAY CORRELACIÓN?

C. Recarte, N. Cuevas, D. Salor, I. Roldán, E. Oliveros, M.V. Villalba, R. Salomón, L. Álvarez-Sala y J. Millán

*Unidad de Riesgo Vascular y Lípidos. Hospital Gregorio Marañón. Madrid.*

En la actualidad no se dispone de datos propios sobre el riesgo cardiovascular atribuible al sobrepeso u obesidad en la población española, aun cuando se considera elevado. El objetivo de este estudio es determinar si algún parámetro antropométrico se correlaciona bien con el riesgo cardiovascular estimado por métodos estandarizados en función del resto de los factores de riesgo, algunos de los cuales pueden estar influenciados por la existencia del sobrepeso u obesidad. Se ha realizado un estudio transversal en población general española (20 a 80 años) en el que se estimó el riesgo cardiovascular mediante tablas de Framingham, Score, Regicor y Dorica, correlacionando los resultados con el IMC y otros factores de riesgo. Se incluyeron 502 personas (465 válidas para el análisis). El 67,5% eran mujeres y el 32,5% hombres. El IMC medio fue 27,4 Kg/m<sup>2</sup> mujeres: 27; hombres: 28,3. El 38,3% presentaban sobrepeso y el 28,8% tenían obesidad. Otros factores de riesgo fueron: 8,6% de diabéticos, 24,7% de hipertensos, 33,3% de dislipémicos. El riesgo medio a 10 años resultó ser: 3,99% (Framingham), 2,26% (Regicor), 2,21% (Dorica), y 1,63% (Score). La correlación entre el IMC y el riesgo estimado fue  $r = 0,389$  ( $p = 0,001$ ) con Framingham,  $r = 0,393$  ( $p = 0,001$ ) con Regicor,  $r = 0,389$  ( $p = 0,001$ ) con Dorica, y  $r = 0,338$  ( $p = 0,001$ ) con Score. Se concluye que existe una relación entre el exceso de peso con la edad y con otros factores de riesgo, así como una correlación lineal elevada entre IMC y riesgo calculado con cualquiera de los métodos estandarizados. Aun en estas condiciones, se debería proponer un instrumento de cálculo de riesgo que tuviera en consideración de manera individualizada el factor sobrepeso u obesidad.

#### DETERMINACIÓN DE LA FUNCIÓN ENDOTELIAL EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROZIGOTA MEDIANTE TONOMETRÍA ARTERIAL PERIFÉRICA

N. Plana, R. Ferré, J. Merino, G. Aragonés y L. Masana

*Unitat de Medicina Vascular i Metabolisme. Hospital Universitari Sant Joan. Reus.*

**Introducción:** Los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterozigota (HF) presentan un riesgo cardiovascular elevado. La disfunción endotelial es una alteración inicial en el desarrollo de la arteriosclerosis, su detección subclínica es una herramienta esencial en el ámbito clínico.

**Objetivo:** Estudiar la función endotelial en pacientes con HF.

**Material y métodos:** Se reclutaron 125 pacientes HF índice (61% hombres) de edades comprendidas entre 30-70 y un grupo de 59 individuos sanos comparables (GC). Se realizó el siguiente estudio vascular: determinación de la FE mediante tonometría arterial periférica (Endo-PAT-2000, valor PAT), grosor íntima-media carotídea (GIMC) e índice tobillo-brazo (ITB), así como el estudio antropométrico y bioquímico habitual.

**Resultados:** No se observaron diferencias entre la FE y ITB entre HF y GC. Los valores de PAT fueron independientes de la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular en un modelo de correlación bivalente. En los pacientes con HF que presentaron HDLc bajo, este parámetro fue el principal predictor de PAT alterado (Exp B: 3,84 IC95% 1,01-14,66,  $p = 0,048$ ). Los valores de GIMC en los pacientes FH fue significativamente más alto que en los participantes del grupo control ( $0,80 \pm 0,18$  vs  $0,62 \pm 0,10$ ,  $p < 0,001$ ). En el grupo HF el GIMC se correlacionó de forma positiva con la edad, los niveles de colesterol total, LDL, triglicéridos, apolipoproteína B100, glucosa y presión

arterial sistólica. Los determinantes de valores altos de GIMc fueron de forma independiente la FE (Exp B: 2,23 IC95% 1,04 4,77,  $p = 0,037$ ) y la edad (Exp B: 1,04 IC95% 1,01 1,07,  $p = 0,008$ ).

**Conclusiones:** En población HF la FE medida con PAT se mostró independiente de los otros FRCV. El valor PAT es un factor determinante del GIMc en HF influenciado por las concentraciones bajas de HDLc. La corrección de esta alteración metabólica puede tener repercusiones adicionales en el manejo clínico en estos pacientes.

*Financiado por beca SEA/FEA 2008.*

## CONSUMO DE BEBIDAS FERMENTADAS Y PROTECCIÓN CARDIOVASCULAR

G. Vilahur y L. Badimon

*Centro de Investigación Cardiovascular. CSIC-ICCC, HSCSP; CIBERobn. Instituto de Salud Carlos III. Barcelona.*

Estudios epidemiológicos e investigaciones científicas avalan que el consumo moderado de bebidas fermentadas de baja graduación alcohólica como la cerveza, el vino, el cava o la sidra, tiene efectos protectores sobre la mortalidad cardiovascular y la mortalidad global. En los últimos años diversos estudios científicos ponen de relieve, de manera fehaciente, que el consumo moderado de bebidas fermentadas repercute positivamente no sólo en las enfermedades cardiovasculares sino también neurodegenerativas, en la densidad ósea y el retraso de los efectos de la menopausia. A nivel cardiovascular, estudios experimentales in vitro/in vivo apoyan que las bebidas fermentadas ejercen propiedades cardioprotectoras a dos niveles: 1) mediante la estabilización de la placa aterosclerótica al aumentar el HDL, disminuir las LDL oxidadas y ejercer efectos antiinflamatorios, y 2) mediante reducción del riesgo de trombosis al haber una menor tendencia a la agregación plaquetar, menor concentración de fibrinógeno y de factor de von Willebrand circulante y una mayor fibrinólisis. Todo ello repercute en un menor riesgo de sufrir un evento cardiovascular. Aunque existen discrepancias, son varios los estudios que han señalado que no todas las bebidas con contenido alcohólico parecen demostrar los mismos efectos. De hecho, las bebidas fermentadas de baja graduación alcohólica, debido a su alto contenido en polifenoles, parecen tener un mayor efecto protector que otros tipos de bebidas con mayor contenido alcohólico. Además, desde un punto de vista nutricional, las bebidas fermentadas contienen vitaminas, aminoácidos esenciales, minerales, fibra y anti-oxidantes, lo que las convierte en un valioso complemento de una alimentación saludable como la dieta mediterránea, caracterizada por el consumo de aceite de oliva, legumbres, frutos secos, frutas, verduras y pescado. Por todo ello, las pirámides de alimentación saludable incluyen el consumo moderado de bebidas fermentadas (cerveza, vino, cava o sidra).

## LA ROSUVASTATINA RESTAURA LA FUNCIÓN ADRENÉRGICA Y NITRÉRGICA EN ARTERIA MESENTÉRICA DE RATAS OBESAS

J. Blanco-Rivero<sup>a</sup>, N. de las Heras<sup>b</sup>, B. Martín-Fernández<sup>b</sup>, V. Cachoeiro<sup>b</sup>, V. Lahera<sup>b</sup> y G. Balfagón<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid; <sup>b</sup>Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

**Objetivo:** Las dietas hipercalóricas son determinantes en la etiología de la obesidad en humanos. Pruebas experimentales y clínicas indican que la obesidad está asociada con alteraciones en la función vascular, donde inervación vascular desempeña un papel relevante en la regulación del tono vascular. Diversos fármacos producen efectos beneficiosos en distintas alteraciones cardiovasculares y metabó-

licas asociadas a la obesidad. Por lo tanto, los objetivos de este estudio fueron determinar 1) si existen cambios en la función de los distintos tipos de inervaciones asociados a la obesidad inducida por una dieta rica en grasas; y 2) los efectos de la rosuvastatina sobre las posibles alteraciones presentes en este modelo de obesidad inducida por dieta.

**Métodos:** Se utilizaron ratas Wistar macho: 1) alimentadas con una dieta estándar; 2) alimentadas con una dieta rica en grasas (33,5% de grasa) durante 7 semanas; y 3) alimentadas con dieta rica en grasa y tratadas simultáneamente con rosuvastatina (15 mg/kg día) durante 7 semanas. Se analizaron las variaciones de la respuesta vasoconstrictora a estimulación eléctrica (EE: 200 mA, 0,3 ms, 1–16 Hz, 30 s) en presencia/ausencia de 1  $\mu$ mol/L del antagonista de los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos fentolamina, o de 0,1 mmol/L del inhibidor inespecífico de NOS L-NAME. Asimismo, se midieron también la liberación de NA y de NO, y la expresión proteica de nNOS.

**Resultados:** La respuesta contráctil inducida por EE fue mayor en animales obesos. La fentolamina redujo la respuesta a EE en ambos grupos, pero en mayor medida en animales obesos. La liberación de NA fue mayor en ratas obesas. L-NAME incrementó la contracción inducida por EE sólo en animales control. La liberación de NO y la expresión de nNOS fueron menores en ratas obesas. Todas estas alteraciones se vieron revertidas por el tratamiento por rosuvastatina.

**Conclusiones:** Estos resultados muestran una capacidad de la rosuvastatina de restaurar la función de la inervación vascular alterada por la obesidad.

*Subvencionado por DGYCT (SAF2007-61595 y SAF2009-10374), Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS PI-060133), y RECAVA (RD06/0014/0007, RD06/0014/0011).*

## 2,4-DECADIENAL REGULA LA EXPRESIÓN DE FABP4 A TRAVÉS DE UN MECANISMO DEPENDIENTE DEL FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN NRF2 EN MACRÓFAGOS HUMANOS

I. Lázaro, A. Cabré, J. Girona y L. Masana

*Unitat de Medicina Vascular i Metabolisme. Unitat de Recerca de Lípids i Arteriosclerosi. Hospital Universitari Sant Joan. IISPV. Universitat Rovira i Virgili. Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Reus.*

**Objetivo:** Las LDL oxidadas (LDLox) constituyen una fuente de aldehídos que tienen importantes funciones biológicas. Estudios recientes han demostrado que las LDLox inducen la expresión de la adipocyte fatty acid binding protein (AFABP o FABP4) en macrófagos humanos y dicha expresión contribuye al cambio fenotípico del macrófago a célula espumosa. En este estudio, se analizó el efecto del 2,4-decadienal (DDE), un aldehído resultante de la oxidación de los ácidos grasos insaturados, sobre la expresión de FABP4 en macrófagos THP-1 y la implicación en la activación de la vía de señalización PI-3k/Akt y el factor de transcripción Nrf2.

**Métodos y resultados:** Monocitos de la línea celular THP-1 se diferenciaron a macrófagos mediante la incubación con PMA 100 nM durante 72h. Mediante RT-PCR a tiempo real y western blot, se observó que el DDE produjo un aumento a lo largo del tiempo en los niveles de expresión de ARNm y proteína de FABP4. El aumento en los niveles de expresión génica de FABP4 inducido por el aldehído se anulaba en presencia de sendos inhibidores de la transcripción (actinomycin D) y de la síntesis proteica (cycloheximide). Además, se observó que el DDE aumentaba la estabilidad del ARNm de FABP4. Se observó que la incubación con el DDE aumentaba significativamente los niveles de la forma fosforilada y activa del factor de transcripción Nrf2 en el núcleo de los macrófagos. El tratamiento con el DDE también produjo un aumento en las formas fosforiladas de Akt y GSK-3 $\beta$ . El estudio in silico del promotor de la FABP4 humana reveló la presencia de un posible antioxidant response element (ARE) para

la unión de Nrf2 con una elevada homología de secuencia con la secuencia consenso. Mediante la inmunoprecipitación de la cromatina (ChIP), se confirmó la unión de Nrf2 a este lugar ARE.

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos sugieren que la inducción de la vía Nrf2-ARE-FABP4 a través de la vía de señalización PI-3k/Akt por parte de los productos finales de la oxidación de los ácidos grasos poliinsaturados presentes en las LDLox, como el DDE, podría representar un nuevo papel antioxidante de la FABP4.

## PERFIL PROTEÓMICO Y FUNCIÓN DE LAS MICROPARTÍCULAS PLAQUETARES

R. Suades, T. Padró, G. Vilahur y L. Badimon

*Centro de Investigación Cardiovascular de Barcelona. CSIC-ICCC. Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau. Hospital de Sant Pau. Barcelona. CIBERobn Instituto de Salud Carlos III.*

**Introducción:** El aumento en el número de micropartículas (MPs) circulantes y de forma específica las derivadas de plaquetas se ha asociado con procesos patológicos como infarto de miocardio o isquemia cerebral. Se desconoce, sin embargo, la relación entre la composición proteica de las MPs y su efecto en la trombosis.

**Objetivo:** En este estudio hemos investigado el proteoma asociado a proteínas protrombóticas en MPs plaquetarias y su efecto in vitro en la formación de trombos sobre sustratos vasculares. Métodos: Las MPs (0,1-1,0 µm) del secretoma plaquetar se obtuvieron por ultracentrifugación, y se cuantificaron y caracterizaron por citometría de flujo. El proteoma diferencial se analizó por electroforesis bidimensional y espectrometría de masas (MALDI-TOF) y validó y cuantificó por western blot. La función se evaluó mediante análisis de la adhesión plaquetar y deposición de fibrinógeno/fibrina sobre subendotelio vascular humano en la cámara de perfusión Badimon y los resultados se cuantificaron por inmunofluorescencia.

**Resultados:** El análisis proteómico de las MPs demuestra la presencia de proteínas relevantes en trombosis como trombospondina (TSP-1), GPIIb/IIIa y fibrinógeno (Fbn). Tras la activación plaquetar (trombina 0,5 NIH, 3 minutos) dichas proteínas presentan alteraciones en su patrón proteómico (distribución de isoformas de TSP-1, GPIIb/IIIa y Fbn) y alteraciones en sus niveles en las MPs (aumento 20 veces TSP-1,  $p < 0,05$ ). Estudios de adhesión plaquetar en la cámara Badimon muestran que concentraciones patológicas de MPs (6.000/ul) en sangre inducen a un aumento de 3 veces ( $p < 0,05$ ) en la superficie de deposición plaquetar y en la altura media de los trombos sobre subendotelio vascular, a alta velocidad de cizalladura. En el mismo modelo, la presencia de MPs también conlleva a un incremento de 2 veces ( $p < 0,05$ ) en el área y grosor de la capa de fibrinógeno presente sobre el subendotelio.

**Conclusiones:** Las MPs plaquetarias presentan proteínas protrombóticas e inducen una mayor adhesión plaquetar y deposición de fibrinógeno sobre subendotelio vascular. Esto sugiere un nuevo mecanismo, mediado por las MPs, en el desarrollo y progresión de las lesiones ateroscleróticas.

## RELACIÓN DE LOS NIVELES DE ADIPONECTINA CON COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO EN NIÑOS ESPAÑOLES DE EDAD PUBERAL

P. Riestra, A. García-Anguila, M.A. Lasunción, A. Mangas, B. Cano, M. de Oya y C. Garcés

*IIS-Fundación Jiménez Díaz. Madrid.*

La adiponectina es una adipocitoquina secretada exclusivamente por el tejido adiposo, cuya concentración se relaciona inversamente con el grado de obesidad. Esta hormona se relaciona de forma positiva con algunas alteraciones asociadas al síndrome metabólico tales

como, el perfil lipídico, la tensión arterial, el metabolismo de la glucosa o la resistencia a la insulina. El objetivo de este estudio fue analizar la relación de los niveles de adiponectina con el perfil lipídico, los niveles de insulina, el índice de resistencia a la insulina y la tensión arterial en niños españoles de edad puberal. Nuestra población incluyó a 814 niños sanos (385 niños y 429 niñas) de 12 a 17 años de edad. Las concentraciones de adiponectina e insulina se determinaron mediante ELISA, el índice de resistencia a la insulina se estimó mediante el cálculo del HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment). La tensión arterial se midió 2 veces consecutivas empleándose un esfigmomanómetro de mercurio. Los niveles de adiponectina correlacionaron de forma inversa con los niveles de insulina y el HOMA en ambos sexos, incluso después de ajustar por el IMC. Los niveles de adiponectina a su vez correlacionaron positivamente con el C-HDL tanto en niños como en niñas y negativamente con los TG, el C-LDL, la glucosa y la presión arterial diastólica en el grupo de las niñas. Las correlaciones de los niveles de adiponectina tanto con el C-HDL en niños como con el C-HDL y la Apo A-I en las niñas permanecieron significativas tras el ajuste por el IMC. Al realizar un análisis de regresión múltiple se observó que tras el ajuste por el IMC, los niveles de adiponectina explicaban hasta un 9,7% de las variaciones en los niveles de C-HDL en las niñas y hasta un 3,3% de estas variaciones en los niños. En resumen, en esta población puberal, los niveles de adiponectina se relacionan con una disminución en los niveles de insulina y HOMA, y con un incremento en los niveles de C-HDL de forma independiente al IMC, aunque a esta edad, esta asociación, es más fuerte en el grupo de niñas donde además se observó una correlación entre los niveles de adiponectina y la Apo A-I.

## POLIMORFISMOS EN LOS GENES UCP MODULAN LA DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA CORPORAL Y EL RIESGO DE OBESIDAD ABDOMINAL EN POBLACIÓN ESPAÑOLA

S. Martínez-Hervás, G. de Marco, M.L. Mansego, S. Morcillo, J.C. Martín Escudero y F.J. Chaves

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valencia; Unidad de Genotipado y Diagnóstico Genético. Fundación de Investigación. Instituto de Investigación INCLIVA. Hospital Clínico Universitario de Valencia; CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM); Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga; Servicio de Medicina Interna. Hospital Río Hortega. Valladolid.*

**Introducción:** Una alteración del equilibrio entre el gasto energético y la ingesta conduce a un incremento del tejido adiposo, todo ello modulado por diferentes factores ambientales y genéticos. Las UCPs (uncoupling proteins) son proteínas transportadoras mitocondriales capaces de consumir energía, que liberan en forma de calor. Por tanto, los genes UCP son buenos candidatos como potenciales moduladores del acúmulo de la grasa corporal. El objetivo fue determinar la posible asociación de variaciones genéticas de los genes que codifican las proteínas UCP-1, UCP-2 y UCP-3 con la obesidad y la distribución corporal del tejido adiposo.

**Material y métodos:** Estudiamos 10 polimorfismos en los genes UCP-1, 2 y 3, en un total de 2367 sujetos, procedentes de 2 poblaciones de diferentes regiones de España: el estudio Hortega, que incluyó 1.436 individuos (693 mujeres) de entre 21 y 85 años; y el estudio Pizarra, que incluyó 931 individuos (584 mujeres) de entre 18 y 65 años.

**Resultados:** El genotipo TT del SNP rs660339 y el genotipo AA del SNP rs659366 del gen UCP-2 se asociaron de forma significativa con un mayor perímetro abdominal en la población del estudio Hortega. Además, los portadores de ambos genotipos (TT + AA) también presentaron mayor obesidad abdominal comparados con el resto de genotipos. Esta misma asociación se observó en la población del estu-

dio Pizarra. Al analizar conjuntamente ambas poblaciones encontramos una asociación más importante entre dichos polimorfismos y el perímetro abdominal, así como una asociación significativa con el IMC. Además, las variaciones en el polimorfismo rs659366 se asociaron al riesgo de obesidad abdominal.

**Conclusiones:** Polimorfismos en el gen UCP-2 (rs660339 y rs659366) se asocian con obesidad abdominal. Nuestros resultados muestran la posible influencia de estos genes en la distribución de la grasa corporal y en la susceptibilidad a la obesidad.

#### **EL PORCENTAJE DE ÁCIDO OLEICO EN FOSFOLÍPIDOS DE PLASMA SE RELACIONA INVERSAMENTE CON COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES CON DISLIPEMIA PRIMARIA**

A. Sala-Vila<sup>a,b</sup>, M. Cofán<sup>a,b</sup>, R. Mateo-Gallego<sup>c</sup>, A. Cenarro<sup>c</sup>, F. Civeira<sup>c</sup> y E. Ros<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Hospital Clínic. Barcelona; <sup>b</sup>Ciber Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn); <sup>c</sup>Hospital Miguel Servet. Zaragoza.

**Introducción:** El consumo de ácidos grasos saturados (AGS) y poliinsaturados (AGP) se asocia de modo recíproco con el riesgo de síndrome metabólico (SMet), pero los datos sobre los AG monoinsaturados (ácido oleico-AO) son inconsistentes. El objetivo

del estudio fue investigar si la concentración de AO en lípidos circulantes se relacionaba con la adiposidad en sujetos con alto riesgo cardiovascular.

**Material y métodos:** Estudio transversal de 412 pacientes con dislipemia primaria (57% hombres, edad media 45 años) reclutados en dos centros (Barcelona y Zaragoza). La composición de AG de la fosfatidilcolina del plasma se determinó por cromatografía de gases. El SMet se definió por los criterios ATP III modificados (con glucemia > 100 mg/dL).

**Resultados:** 122 pacientes (30%) presentaron un SMet. La media ( $\pm$  DE) de la proporción de AO fue de  $11,5 \pm 2,0\%$ . Después de ajustar por edad, sexo, centro, tabaquismo, actividad física y otros ácidos grasos con efecto sobre el riesgo de SMet (AGS, ácido linoleico y AGP n3 de cadena larga), la proporción de AO en fosfatidilcolina del plasma mostró asociaciones inversas con la obesidad visceral (OR [IC95%] 0,63 [0,44-0,91]), el colesterol-HDL bajo (0,71 [0,51-1,00]) y el SMet (0,63 [0,43-0,92]). El AO también se relacionó inversamente con el número de componentes del SMet ( $p = 0,004$ ).

**Conclusiones:** Una mayor proporción de AO en fosfolípidos de plasma, como resultado de un mayor consumo de aceite de oliva, se relaciona con un menor riesgo cardiometabólico en una población mediterránea. El enriquecimiento en AO de los fosfolípidos puede ser beneficioso en sí mismo o ser un marcador del consumo de compuestos bioactivos del aceite de oliva.