

CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



Comunicaciones orales

XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Arteriosclerosis

Córdoba, 9-11 de junio de 2010

Jueves, 10 de junio de 2010

RELACIÓN DEL POLIMORFISMO ABCG8_D19H CON LOS NIVELES POSTPRANDIALES DE HDL Y APOA1

F. Gómez Delgado, J. Delgado Lista, V. Lorenzo Carrasco, A. García Ríos, N. Delgado Casado y J. López Miranda

Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Hospital Universitario Reina Sofía. CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN). Córdoba.

Introducción: El colesterol HDL es el principal determinante del transporte reverso del colesterol, y su concentración en sangre se relaciona positivamente con un menor riesgo cardiovascular. La apoproteína Apo A1 es la principal enzima presente en el HDL. La presencia de factores ambientales y genéticos puede influir en los niveles sanguíneos de estas moléculas. El complejo ABCG5/ABCG8 es uno de los principales determinantes en el transporte reverso de colesterol. Por ello, nuestro objetivo fue determinar si el polimorfismo rs11887534 G/C en dicho gen determina la respuesta lipídica postprandial.

Material y métodos: Se seleccionaron 85 voluntarios sanos, que fueron genotipados, y recibieron un desayuno rico en grasa (60%) con la siguiente composición: 38% SAT, 22% MUFA, 4% PUFA (0,7% a-LA). Se realizaron extracciones en ayunas y a las 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8,5 y 11 horas tras el desayuno. Se determinaron los niveles de colesterol total (CT), HDLc, ApoA1, Apo B y triglicéridos (TGs) en plasma.

Resultados: Las frecuencias genotípicas fueron 79 homocigotos para el alelo mayoritario (GG) y 6 heterocigotos GC. Al analizar los efectos del SNP en el área bajo la curva (AUC) de las distintas fracciones lipídicas, observamos que HDLc y Apo A1 fueron consistentemente mayores ($p = 0,019$ y $p = 0,008$, respectivamente) en los portadores del genotipo GC comparados con los homocigotos. En el análisis de ANOVA para medidas repetidas, se confirmaron estos hallazgos, encontrando diferencias en la respuesta postprandial de HDLc y ApoA1 en cada uno de los tiempos de extracción.

Conclusiones: Nuestros resultados demuestran que los heterocigotos para el polimorfismo rs11887534 G/C en el gen ABCG8 muestran una mayor concentración de HDLc y Apo A1 tanto en ayunas como en el periodo postprandial, lo que podría sugerir, un menor riesgo cardiovascular en dichos individuos.

EL GENOTIPO TT DEL POLIMORFISMO C677T EN EL GEN MTHFR SE ASOCIA CON NIVELES ELEVADOS DE HOMOCISTEÍNA EN SUJETOS CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

S. Martínez-Hervas, J.T. Real, F.J. Chaves, M. Civera, J.F. Ascaso y R. Carmena

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).

Introducción: A pesar de que la hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad monogénica, existe una gran variabilidad en la expresión fenotípica y en el riesgo de enfermedad cardiovascular, que pueden estar influenciados por otros factores tales como la edad, sexo, dieta, IMC, tipo de mutación en el RLDL, o también variaciones en otros genes. Nuestro objetivo fue evaluar la asociación de variaciones en el polimorfismo C677T en el gen MTHFR (metileno tetrahydrofolato reductasa) y los valores plasmáticos de homocisteína en individuos con HF heterocigota.

Material y métodos: Estudiamos 125 sujetos con HF reclutados consecutivamente de entre aquellos que acudieron a la Unidad de Lípidos de nuestro Servicio. Se determinaron tras 12 horas de ayuno, y en estado basal: perfil lipídico, vitamina B12, ácido fólico y homocisteína. Además, se determinaron los genotipos del polimorfismo

Tabla

	Genotipo CC (n = 43)	CT (n = 55)	TT (n = 27)
Edad (años)	41,5 ± 19,5	38,4 ± 18,3	40,6 ± 17,9
Hombres (%)	38%	48%	44%
Fumadores (%)	19%	17%	15%
IMC (kg/m ²)	25,8 ± 4,3	25,8 ± 4,3	26,5 ± 5,0
CT (mg/dl)	337,6 ± 63,4	343,8 ± 67,3	332,9 ± 68,4
TG (mg/dl)	113,4 ± 55,8	119,6 ± 89,5	110,7 ± 55,8
cHDL (mg/dl)	53,8 ± 13,5	51,4 ± 13,5	44,1 ± 10,1*
cLDL (mg/dl)	261,8 ± 61,9	269,9 ± 68,8	260,2 ± 67,3
ApoB (g/l)	1,5 ± 0,4	1,6 ± 0,4	1,6 ± 0,4
ApoA1 (g/l)	1,3 ± 3,0	1,3 ± 3,3	1,1 ± 2,0*
VitB12 (pg/ml)	384,2 ± 49,6	377,3 ± 44,7	354,9 ± 59,1
Ác. fólico (ng/ml)	11,0 ± 5,6	11,6 ± 4,7	11,7 ± 5,9
Homocisteína (mmol/l)	11,8 ± 2,9	12,7 ± 2,9	15,3 ± 2,1*

*p < 0,05 respecto a los otros genotipos.

C677T del gen MTHFR por SSCP-PCR, así como el diagnóstico genético de la HF.

Resultados: En la tabla se observan las características de los individuos según el genotipo del polimorfismo C677T. El genotipo TT se asoció de forma significativa con menores cifras de cHDL y de homocisteína, respecto a los otros genotipos.

Conclusiones: El genotipo TT del polimorfismo C677T del gen MTHFR se asoció con mayores valores plasmáticos de homocisteína, así como menores valores de cHDL, en sujetos con HF, lo cual podría contribuir a la variabilidad en el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

REDUCCIÓN DE LA ATROSCLEROSIS EN RATONES DEFICIENTES EN MMP-10

A. Purroy, M. Belzunce, J. Orbe, J. Barrenetxe, J.A. Páramo y J.A. Rodríguez

Laboratorio de Aterosclerosis e Inflamación. Área de Ciencias Cardiovasculares. Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA). Universidad de Navarra. Pamplona.

Objetivo: Las metaloproteasas (MMPs) intervienen en las diferentes fases de la aterotrombosis. La MMP-10 se expresa en la lesión aterosclerótica humana, pero se desconoce el papel que desempeña en la aterosclerosis. En este trabajo hemos analizado la relevancia de la deficiencia de la MMP-10 funcional en un modelo murino de aterosclerosis experimental, el ratón deficiente en apolipoproteína-E (apoE^{-/-}).

Métodos: Se midió la expresión de MMP-10 en la aorta de ratones wild type (wt) y apoE^{-/-} mediante RT-qPCR. Se utilizaron ratones (C57Bl/6J) machos apoE^{-/-} (n = 24) y doble KO (apoE^{-/-}; MMP-10^{-/-}) (n = 30) que siguieron una dieta normal hasta su sacrificio a los 6, 10 y 20 meses de edad. Se midió el área de lesión aterosclerótica en la aorta en face, en cortes seriados de la arteria braquiocefálica y en la raíz aórtica. Se determinó la composición celular de la placa mediante inmunohistoquímica de macrófagos y de células musculares lisas vasculares y se analizó la expresión de MMP-10.

Resultados: Se observó expresión de MMP-10 aórtica en la lesión aterosclerótica de ratones apoE^{-/-}, mientras que fue indetectable en ratones wt. Los ratones apoE^{-/-}; MMP-10^{-/-} de 10 meses presentaron una reducción en el tamaño de placa de hasta un 70% (p < 0,001) en la arteria braquiocefálica y en la raíz aórtica respecto a los apoE^{-/-}. En ratones de 6 y 20 meses de edad, la reducción llegó hasta un 30% (p < 0,05). La frecuencia de placas calcificadas a los 10 meses de edad fue significativamente menor en ratones apoE^{-/-}; MMP-10^{-/-} (85 vs 33%, p < 0,05).

Conclusiones: Este estudio demuestra que la MMP-10 desempeña un papel relevante in vivo en el desarrollo de la aterosclerosis y también interviene en la calcificación de la placa.

LA HIPERTENSIÓN PORTAL CRÓNICA EN RATAS INDUCE LA EXPRESIÓN DE GENES INFLAMATORIOS, FIBRÓTICOS Y OXIDANTES EN AORTA

E. Revuelta^a, M.A. Aller^b, M.P. Nava^c, G. Baeza^a, V. Lahera^a, J. Arias^b y N. de las Heras^a

^aDepartamento de Fisiología. Facultad de Medicina; ^bDepartamento de Cirugía I. Facultad de Medicina; ^cDepartamento de Fisiología Animal II. Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Complutense. Madrid.

Objetivo: Estudiar si la hipertensión portal (HP) crónica produce daño vascular periférico, así como los posibles mecanismos (oxidativos, inflamatorios y fibróticos) implicados.

Métodos: Se utilizaron ratas macho Wistar con hipertensión portal prehepática (HPP) inducida por triple ligadura parcial de la vena

porta, y ratas con operación simulada como control (SO). Después de 22 meses de evolución, los animales se sacrificaron y se midió la presión esplénica como medida indirecta de la presión portal. Asimismo se midió el perfil lipídico y los niveles séricos de diversas citoquinas. Mediante RT-PCR en tiempo real se midió en homogeneizados de aorta la expresión del ARNm de los siguientes factores: el factor de crecimiento de tejido conectivo, el factor de crecimiento transformante β , el factor de crecimiento de endotelio vascular, colágeno-1 y la metaloproteína 9, la relación entre el factor de transcripción nuclear κ B y su inhibidor, así como la expresión de la oxido nítrico sintasa endotelial, la subunidad p22phox de la NAD(P)H oxidasa, la xantina deshidrogenasa, la catalasa y la superóxido dismutasa.

Resultados: La presión portal en ratas con HPP fue mayor que en ratas SO ($12,07 \pm 1,45$ vs $9,07 \pm 1,57$ mmHg, p < 0,05). Los niveles séricos de colesterol, triglicéridos y LDL fueron superiores (p < 0,01) en ratas con HPP, mientras que los niveles de HDL fueron inferiores (p < 0,001) que en ratas SO. En ratas con HPP los niveles de IL-1 β , IL-6 y TNF- α en suero fueron superiores (p < 0,05) a los de ratas SO. En ratas con HPP la expresión aórtica del ARNm de los siguientes factores fue mayor (p < 0,05) que en las ratas control: CTGF ($100 \pm 8,5$ vs $154 \pm 18,6$), colágeno-1 ($100 \pm 8,5$ vs $143 \pm 19,4$), MMP-9 ($100 \pm 9,5$ vs 168 ± 20), NF- κ B/I κ B ($1 \pm 0,07$ vs $1,71 \pm 0,2$), eNOS ($100 \pm 10,1$ vs $200 \pm 21,1$), la subunidad p22phox de la NAD(P)H oxidasa ($100 \pm 13,6$ vs 186 ± 20) y SOD ($100 \pm 5,6$ vs 159 ± 20). Por el contrario, los niveles séricos de IL-10 y la expresión aórtica del ARNm de XDH, catalasa, VEGF y TGF- β fue comparable en ambos grupos.

Conclusiones: Los niveles elevados de citoquinas proinflamatorias circulantes, así como el perfil lipídico aterogénico podrían promover la sobreexpresión de genes de daño vascular en ratas con hipertensión portal.

LA ACTIVACIÓN DE PPAR β/δ REDUCE LA INFLAMACIÓN INDUCIDA POR DIETAS RICAS EN GRASAS EN CÉLULAS CARDÍACAS

D. Álvarez-Guardia^a, X. Palomer^a, M.M. Davidson^b, I. El Kochairi^c, L. Michalik^c, W. Wahli^c y M. Vázquez-Carrera^a

^aDepartamento 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;

^bDepartamento de Neurología. Columbia University. New York. EE.UU;

^cCenter for Integrative Genomics. National Research Center Frontiers in Genetics. University of Lausanne. Suiza.

Introducción: El consumo de dietas ricas en grasas conlleva a menudo la aparición de alteraciones metabólicas asociadas a un estado inflamatorio crónico y se relaciona con el desarrollo de la hipertrofia y la insuficiencia cardíacas. Muchas de estas alteraciones derivan de cambios en la actividad transcripcional de los PPARs, especialmente de la isoforma PPAR β/δ , mayoritaria en células cardíacas.

Objetivo: Estudiar el efecto de un agonista de PPAR β/δ , GW501516, sobre la inflamación inducida por dietas ricas en grasas en corazón, así como por ácidos grasos en células cardíacas humanas.

Material y métodos: Ratones CD-1 fueron distribuidos en un grupo control y dos grupos alimentados con una dieta rica en grasa, uno de ellos tratados con GW501516 (3 mg/Kg/día). También se usaron ratones knockout PPAR β/δ alimentados con una dieta estándar. Como modelo in vitro se usaron células cardíacas humanas AC16 tratadas con el ácido graso palmitato (0,25 mM) en presencia o ausencia de GW501516 (10 μ M).

Resultados: La administración de dietas ricas en grasas en ratón provocó un aumento de la expresión de genes proinflamatorios como IL-6, MCP-1 o TNF- α en corazón, así como un incremento de la actividad del factor de transcripción nuclear NF- κ B. El tratamiento con

GW501516 vía oral revirtió todos estos cambios. Asimismo, en corazón de ratones knockout PPAR β / δ se observó una mayor expresión de IL-6 y una activación de la vía JAK/STAT3. En células AC16, el palmitato aumentó la expresión de IL-6, TNF- α y MCP-1 y la actividad de NF- κ B. La coincubación con GW501516 disminuyó la expresión de TNF- α y MCP-1 y la actividad NF- κ B, pero no afectó la expresión de IL-6.

Conclusiones: La activación de PPAR β / δ con GW501516 reduce la inflamación inducida por dietas ricas en grasas en células cardíacas, aunque los mecanismos implicados varían según el modelo estudiado. Estos resultados sugieren que la activación de PPAR β / δ podría ser útil como diana terapéutica para prevenir el proceso inflamatorio inducido durante la obesidad en células cardíacas.

Estudio financiado por los SAF2006-01475 y SAF2009-06939 (MIC) y el CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM, Instituto de Salud Carlos III).

APOLIPOPROTEÍNA J EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO DE NUEVA PRESENTACIÓN

J. Cubedo, T. Padró, X. Pintó 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; IDIBELL. Barcelona.

Introducción: La apolipoproteína J (Apo J) también llamada clusterrina es una glicoproteína asociada a las HDL a la que se le han atribuido propiedades anti-inflamatorias, citoprotectoras y anti-apoptóticas, que incluyen la protección de los cardiomiocitos contra la muerte celular inducida por isquemia. La Apo J se encuentra en lesiones ateroscleróticas y recientemente se ha asociado a una reducción en la toxicidad mediada por ácidos grasos. Evidencias clínicas y experimentales sugieren que las HDL podrían perder proteínas con propiedades anti-inflamatorias y citoprotectoras durante los procesos de repuesta de fase aguda. En este estudio se han caracterizado mediante técnicas proteómicas y estudios cuantitativos la Apo J en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) de nueva presentación.

Métodos: Se determinaron los niveles séricos de Apo J en una población de pacientes IAM (n = 30) y en una población control (n = 60) mediante ELISA. La caracterización de la Apo J total y la fracción glicosilada de la Apo J sérica se realizó mediante Western blot (WB), electroforesis bidimensional (2DE) y espectrometría de masas (Maldi-ToF).

Resultados: Los niveles séricos de Apo J disminuyen significativamente en los pacientes IAM comparado con los controles (media \pm DE; IAM: 35,8 \pm 2,9 μ g/mL; Controles: 50,7 \pm 1,0 μ g/mL; p < 0,001). En la 2DE la Apo J se identificó como 13 spots (pI = 4,5-5,0, MW: 35-45 kDa) con un patrón de distribución diferente entre pacientes IAM y controles. El WB de la fracción sérica total de la Apo J reveló 2 bandas de 40-45 kDa y 65-70 kDa, siendo la de mayor peso molecular el heterodímero de la Apo J glicosilada. Al analizar las formas glicosiladas la banda de 65-70 kDa es la predominante. Mediante 2DE se vio una disminución del 25% (p = 0,05) en las formas glicosiladas de la Apo J en los pacientes IAM.

Conclusiones: Nuestros resultados demuestran una disminución en los niveles séricos de Apo J y alteraciones en su perfil proteómico, debidas a un cambio en el patrón de glicosilación. Por lo tanto, el estudio específico de ciertas formas glicosiladas de la Apo J en pacientes IAM puede ser más útil que los niveles séricos totales de la Apo J para entender la función de la Apo J en la patología cardiovascular.

EL RESVERATROL REDUCE LA ACTIVIDAD, LA EXPRESIÓN GÉNICA Y LA PROTEICA DEL FACTOR TISULAR EN CÉLULAS ENDOTELIALES DE AORTA HUMANA

S. Fernández Castillejo, U. Catalán Santos, L. Pons Llecha y R. Solà Alberich

Unitat de Recerca en Lípids i Arteriosclerosi. CIBERDEM. Proyecto CENIT MET-DEV-FUN. Hospital Universitari Sant Joan. IISPV. Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat Rovira i Virgili. Reus.

Introducción: El resveratrol, compuesto fenólico presente en la uva y en consecuencia en el vino tinto, confiere beneficios cardiovasculares debido a su actividad antiinflamatoria, antioxidante y antiagregante. Nuestra hipótesis es que el resveratrol puede ejercer efectos antitrombóticos, reduciendo, la actividad del factor tisular (TF), su expresión proteica a nivel de membrana y su expresión génica, cuando se expone a estímulos fisiopatológicos como el factor de necrosis).

Material y métodos: Se investigó el efecto de la incubación tumoral-alfa (TNF- α) sobre la μ del resveratrol durante 16 horas a varias concentraciones (0-100 M actividad del TF, su expresión proteica y su expresión génica en células durante 6 horas endoteliales de aorta humana (HAEC) estimuladas con 10 ng/mL de TNF- α . También se comprobaron los efectos citotóxicos mediante la determinación de la liberación de Lactato Deshidrogenasa (LDH) por parte de las células.

Resultados y conclusiones: El resveratrol redujo la actividad del TF y su expresión tanto proteica como génica de forma dosis-dependiente (p < 0,05). A la mayor dosis testada, 100 μ M, el resveratrol redujo un 95% la actividad del TF, un 90% la expresión proteica y un 60% la expresión génica comparada con la máxima activación del TF (p < 0,05). La actividad del TF se inhibió en un 50% a 20 μ M. No se observó efecto citotóxico en ninguna de las dosis de resveratrol ni en las horas de incubación testadas. En conclusión, estos datos sugieren que el resveratrol ejerce un mecanismo antitrombótico mediante la reducción del TF. Este hecho contribuiría, en parte, al efecto protector del resveratrol contra la enfermedad cardiovascular, descrito previamente en el vino tinto.

EFEECTO DE LOS CAMBIOS TERAPÉUTICOS DEL ESTILO DE VIDA SOBRE LA FUNCIÓN ENDOTELIAL EN PACIENTES CON OBESIDAD ABDOMINAL

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

Unitat de Medicina Vascular i Metabolisme. Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Universitat Rovira i Virgili.

Introducción y objetivo: La obesidad abdominal se asocia con el incremento del riesgo cardiovascular global (RCG) debido a la alteración en la función endotelial (FE). Los cambios terapéuticos del estilo de vida (CTEV) reducen el RCG, aún así se desconoce el impacto sobre la FE evaluada mediante tonometría arterial periférica (PAT). El objetivo principal es evaluar de forma prospectiva el efecto de los CTEV sobre la FE mediante PAT en pacientes con riesgo cardiovascular moderado y obesidad abdominal.

Material y métodos: Un total de 150 pacientes fueron aleatorizados a un grupo de control médico-nutricional convencional durante un año (GC) o a un programa intensivo de CTEV dirigido a incrementar la actividad física, realizar una alimentación saludable y dejar de fumar (GI). Se realizó el estudio vascular (evaluación de la FE con PAT y determinación del grosor íntima-media carotídeo (GIMC)) y la evaluación de los CTEV antes y después de la intervención.

Resultados: Después del seguimiento el riesgo cardiovascular se redujo en el GI en comparación al GC ($p = 0,017$) debido a la disminución en la presión arterial sistólica ($p < 0,001$), el incremento de HDL colesterol y apolipoproteína A1 ($p = 0,013$). El número de pacientes que dejaron de fumar y el incremento de actividad física fue mayor en el GI que en el GC ($p = 0,001$, $p = 0,014$). El valor de PAT mejoró en el GI y empeoró en el GC de forma no significativa. La mejoría en dos componentes de los CTEV se asoció con el incremento del valor de PAT (2,44 IC95% 0,99-6,00, $p = 0,051$). El incremento del valor de PAT determinó una menor progresión del GIMC ($-1,1$ IC95% 0,91-1,00, $p = 0,053$).

Conclusiones: La buena adherencia a los CTEV reduce el RCG y determina una mejora en el valor de PAT. El incremento del valor de PAT es el principal determinante de la menor progresión del GIMC.

EFFECTO DE DOSIS DIETÉTICAS MODERADAS DE FITOESTEROLES SOBRE LA ABSORCIÓN DE COLESTEROL Y EL PERFIL LIPÍDICO DE UNA POBLACIÓN SANA

T. Sanclemente^a, I. Marques-Lopes^a, M. Fajó-Pascual^a, E. Ros^c, A.L. García-Otín^d y J. Puza^{a,b}

^aFacultad de Ciencias de la Salud y del Deporte.

Universidad de Zaragoza. Huesca; ^bHospital General San Jorge. Huesca;

^cUnidad de Lípidos. Servicio de Endocrinología y Nutrición.

Hospital Clínic. Barcelona y CIBERObn. Instituto de Salud Carlos III.

^dLaboratorio de Investigación Molecular. Unidad de Lípidos.

Hospital Universitario Miguel Servet. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza.

Introducción: En el lumen intestinal los fitoesteroles (FE) interfieren en la absorción de colesterol. Un ensayo clínico reciente ha demostrado que la ingesta de dosis moderadas reduce el porcentaje de absorción de colesterol y dos estudios epidemiológicos que existe una asociación inversa con la colesterolemia. El objetivo del estudio fue examinar la influencia de niveles moderados de ingesta de FE presentes en alimentos naturales de la dieta sobre la absorción de colesterol, evaluada indirectamente mediante biomarcadores (concentraciones plasmáticas de FE).

Material y métodos: En un estudio transversal, 85 adultos sanos con normopeso (edad media 42 años, 54% mujeres en edad fértil) se evaluaron mediante encuesta de frecuencia de consumo de alimentos (incluyendo ingesta de FE) y determinación del perfil lipídico por métodos enzimáticos y concentraciones plasmáticas de FE por cromatografía de gases. La población se distribuyó en terciles de ingesta de FE ajustados por la ingesta de energía total. Las diferencias entre terciles se evaluaron mediante modelos de regresión lineal multivariable. Las concentraciones plasmáticas de lípidos séricos se ajustaron por edad, sexo, IMC, ratio ácidos grasos insaturados/saturados y fibra total. Las concentraciones plasmáticas de FE, corregidas por colesterol sérico e ingesta dietética de FE, se ajustaron por edad, sexo e IMC.

Resultados: El aporte medio de colesterol de la dieta fue de 513 mg/día (DE 99). La ingesta media de FE fue 489 mg/día (rango intercuartílico, 446-528) y su aumento se relacionó inversamente con el colesterol-LDL, de modo no significativo ($p = 0,075$). Tras el ajuste por factores de confusión, los marcadores de absorción de colesterol disminuyeron con los terciles de FE de la dieta.

Conclusiones: Cantidades moderadas de FE dietéticos podrían disminuir la absorción de colesterol y supondrían una herramienta para prevenir aumentos séricos de colesterol en sujetos sanos, especialmente en dietas ricas en colesterol.

Estudio financiado por el Instituto de Salud Carlos III Fondo de Investigación Sanitaria Proyecto nº PI 061402.

MEJORA DE LA FUNCIÓN ENDOTELIAL Y DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO TRAS UNA INTERVENCIÓN CON DIETA MEDITERRÁNEA Y EJERCICIO FÍSICO EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO

D. Rosado-Álvarez^a, J.M. Fernández^a, M.E. da Silva-Grigoletto^b, L. Landaeta Díaz^a, F. Fuentes-Jiménez^a y F. Pérez-Jiménez^a

^aUnidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Hospital Universitario Reina Sofía. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). CIBER Fisiopatología. Obesidad y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III; ^bCentro Andaluz de Medicina del Deporte. Córdoba.

Introducción: La dieta mediterránea tiene probados beneficios sobre la disfunción endotelial, hiperlipemia e insulina resistencia en pacientes con síndrome metabólico (SMet). Sin embargo, ha sido poco estudiada la efectividad de combinar un modelo de dieta mediterránea hipocalórica (MED) con ejercicio físico.

Objetivo: Estudiar los efectos de una intervención con MED asociada a un programa de ejercicio físico, sobre la reactividad endotelial y los factores de riesgo cardiometabólico en pacientes con SMet.

Métodos: 26 pacientes (50-70a) con SMet según criterios de ATP-III, se asignaron aleatoriamente a uno de los siguientes tratamientos, de 3 meses de duración: a) dieta mediterránea hipocalórica normoproteica (MED); o b) idéntica dieta + ejercicio físico (MEDE). La dieta implicó una restricción progresiva del 40% de la ingesta energética habitual (20%, 10% y 10% en cada mes), aportando 25-30% y 50-55% de las calorías como grasas y carbohidratos respectivamente. El programa semanal de ejercicios consistió en 2 sesiones supervisadas de ejercicios aeróbicos con intensidad creciente (pedaleo discontinuo) y en 1 sesión no supervisada de ejercicio aeróbico continuo (caminata). Al inicio y fin de la intervención se determinaron: la hiperemia reactiva post-isquemia (HRP) mediante láser Doppler, variables antropométricas, insulina resistencia (HOMA) y el perfil lipídico.

Resultados: MEDE incrementó significativamente la HRP en relación a MED ($70,8 \pm 11,3$ hasta $111,3 \pm 20,3^*$ vs $79,2 \pm 15,9$ hasta $82,8 \pm 15,9$ respectivamente, $*p < 0,05$). MEDE indujo mayor porcentaje de reducción de los parámetros lipídicos (excepto HDL) y de la insulina resistencia (CT: 15,6% vs 6,5%; LDL: 13,2% vs 10,8%; triglicéridos: 22,9% vs 0,50%; glucosa: 39,6% vs 34,7%; HOMA: 64,9% vs 38,4% e insulina: 41,4% vs 5,4%; $p < 0,05$). Además en MEDE vs MED se observó mayor disminución de peso (97,0 hasta 90,0 kg vs 97,6 hasta 92,5 kg, $p < 0,05$), perímetro de cintura (114,5 hasta 106 cm vs 117,1 hasta 113,6 cm; $p < 0,05$), e IMC (38,1 hasta 35,2 kg/m² vs 40,2 hasta 38,8 kg/m²; $p < 0,05$).

Conclusiones: En SMet, una intervención de corto plazo con restricción calórica basada en una dieta típica mediterránea y ejercicio físico, potencia la mejora de la respuesta.

LA FUNCIÓN ENDOTELIAL DURANTE EL ESTADO POSPRANDIAL ES DEPENDIENTE DEL GÉNERO EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO

A. Gómez-Garduño, J. Delgado-Lista, J. Gómez-Delgado, P. Pérez-Martínez, F. López-Segura y F. Pérez-Jiménez

Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. Universidad de Córdoba. Instituto Maimónides para la Investigación Biomédica en Córdoba y CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN). Instituto de Salud Carlos III.

Objetivo: Investigar si la función vasomotora dependiente de endotelio durante el estado postprandial está influenciada por el género en pacientes con síndrome metabólico.

Métodos: 75 pacientes de 35 a 70 años (28 hombres, edad media $56,4 \pm 9,4$ y 47 mujeres, $56,0 \pm 6,5$) fueron asignados aleatoriamente a una de cuatro dietas isoenergéticas durante 12 semanas, diferenciadas en la cantidad y la calidad de la grasa: SAT = rica en

grasas saturadas. MUFA = rica en ácidos grasos monoinsaturados. HC-P = baja en grasas y alta en hidratos de carbono complejos con placebo. HC-N3 PUFA = baja en grasas y alta en hidratos de carbono complejos con suplemento N-3 (1,24 g/día). Se evaluó la función endotelial microvascular mediante láser-doppler después de la intervención, en ayunas y posprandialmente a las 2, 4, 6 y 8 horas. Resultados: La función endotelial microvascular fue significativamente mayor en las mujeres versus hombres (media global del estado postprandial $241,9 \pm 29,2$ vs $132,9 \pm 22,9$), después de ajustar por el tipo de dieta y la edad. Este fenómeno ha sido coherente en todas las 4 dietas.

Conclusiones: Nuestros datos sugieren que el género es un modulador independiente de la función endotelial postprandial en pacientes con síndrome metabólico, incluso en la edad postmenopáusica. Estos hallazgos pueden explicar en parte el mayor riesgo cardiovascular en hombres que en mujeres con esta entidad.

EFFECTOS DEL ERITRODIOL Y DEL UVAOL SOBRE LA PROLIFERACIÓN INDUCIDA POR ANGIOTENSINA II EN CARDIOFIBROBLASTOS ADULTOS DE RATA

M. Miana^a, R. Martín^b, E. Martínez^a, R. Jurado^a, M. Arnés^b, V. Lahera^a, V. Cachafeiro^a y M. Nieto^a

^aFacultad de Medicina. Departamento de Fisiología. Universidad Complutense de Madrid; ^bFacultad de Medicina. Instituto de Biología y Genética Molecular. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Universidad de Valladolid.

Introducción: El eritrodiol y su isómero el uvaol son compuestos que pertenecen a la familia de los triterpenos pentacíclicos. En estudios previos se ha demostrado que estos compuestos tienen efectos antiproliferativos sobre células cancerígenas pero dicho efecto no está establecido para otros tipos celulares.

Objetivo: Valorar el efecto de ambos triterpenos sobre la proliferación de cardiofibroblastos, así como los posibles mediadores implicados.

Material y métodos: Se valoró el efecto de el eritrodiol y el uvaol (5-50 μ M) sobre la proliferación inducida por angiotensina II (10-8 -10-5 M) en cardiofibroblastos de rata adulta (pase 2-3) mediante un método colorimétrico. Con objeto de valorar la participación de la vía Ras/ERK, se midió por Western Blot los niveles de ERK fosforiladas en respuesta a la angiotensina II, en presencia y ausencia de eritrodiol y uvaol. Se valoró apoptosis mediante ensayo de unión a anexina V y cuantificación por citometría de flujo.

Resultados: La angiotensina II produjo un aumento en la proliferación de cardiofibroblastos obteniéndose una respuesta máxima a una concentración de 10-6 M. La presencia de ambos triterpenos redujo ($p < 0,05$) el efecto proliferativo inducido por angiotensina II 10-6 M de manera dosis dependiente. El aumento de fosforilación de las proteínas ERK inducido por angiotensina II alcanzó un máximo entre los 15 y los 30 minutos, este efecto se redujo tanto por el eritrodiol como por el uvaol de manera dosis dependiente ($p < 0,05$). Tanto el eritrodiol como el uvaol a dosis altas (25-50 μ M) provocaron un aumento en los niveles de anexina V indicando la estimulación de un proceso apoptótico que redujo la viabilidad de los cardiofibroblastos. Este proceso parece ser independiente de la vía Ras/ERK ya que un inhibidor de esta vía (PD 98059) no modificó este proceso, aunque si modula la proliferación inducida por la angiotensina II.

Conclusiones: Los triterpenos, eritrodiol y uvaol tienen efecto sobre la proliferación de los cardiofibroblastos inducida por angiotensina II. Este efecto parece dependiente de la activación de la vía Ras/ERK. La disminución de la proliferación se correlaciona con la puesta en marcha de procesos de apoptosis.

Viernes, 11 de junio de 2010

INFLUENCIA DE LAS DIETAS PREDIMED SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DE LAS LDL Y HDL EN INDIVIDUOS CON ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR

N.R.T. Damasceno^a, M. Cofán^{a,b}, R. Estruch^{b,c} y E. Ros^{a,b}

^aUnidad de Lípidos. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínic. Barcelona; ^bCIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III; ^cServicio de Medicina Interna. Hospital Clínic. Barcelona.

Introducción: La dieta es un factor importante que determina el perfil lipídico y el riesgo cardiovascular asociado. Existen pocos datos con respecto a la influencia de la dieta sobre las características físicas de las lipoproteínas.

Objetivos. Evaluar el efecto de las dietas PREDIMED [Mediterránea enriquecida con aceite de oliva virgen (DMed-AOV) o frutos secos (DM-FS) y Control] tras un año de intervención sobre las características físicas (concentración y tamaño) de la LDL y HDL determinadas por resonancia magnética nuclear (RMN) en individuos de alto riesgo cardiovascular.

Métodos: Se estudiaron 152 participantes en el estudio PREDIMED (42% varones, edad media 67 años), distribuidos en los grupos DM-AOV ($n = 52$), DM-FS ($n = 50$) y Control ($n = 50$). Se obtuvo el plasma de sangre recogida en ayunas en situación basal y tras un año de intervención y se determinaron los lípidos por métodos enzimáticos y la concentración y tamaño de las lipoproteínas LDL y HDL mediante RMN.

Resultados: Al inicio los 3 grupos tenían características demográficas y antropométricas y cifras de colesterol-LDL similares. Al año no se observaron diferencias significativas entre grupos en el perfil lipídico. Sin embargo, la comparación de los cambios ajustados en lipopartículas mostró reducciones significativas de las LDL totales en el grupo DM-FS comparado con los grupos DM-AOV y Control: -111 (IC 95%, -206 a -50), -33 (-74 a 71) y 63 (-32 a 121) nMol/L, respectivamente. Esto se debió a una reducción de LDL medianas, pequeñas y muy pequeñas ($p < 0,05$, todas) y un aumento recíproco de las LDL grandes ($p = 0,020$) en este grupo. No hubo diferencias entre los 3 grupos en concentración y tamaño de la HDL.

Conclusiones: El consumo de una DM enriquecida en frutos secos se asocia a cambios beneficiosos del número y tamaño de las partículas LDL que las hacen menos aterogénicas.

CALIDAD DE VIDA ASOCIADA A LA SALUD EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO TRAS UNA INTERVENCIÓN CON DIETA MEDITERRÁNEA HIPOCALÓRICA Y EJERCICIO FÍSICO

L. Landaeta-Díaz^a, J.M. Fernández^a, M.E. da Silva-Grigoletto^b, J.M. García-Quintana^a, F. Fuentes-Jiménez^a y F. Pérez-Jiménez^a

^aUnidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Hospital Universitario Reina Sofía. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba. CIBER Fisiopatología, Obesidad y Nutrición. Instituto Carlos III.

^bCentro Andaluz de Medicina del Deporte. Sevilla.

Introducción: Se desconoce la efectividad de una intervención de corto plazo con dieta mediterránea hipocalórica y ejercicio físico semanal, sobre la calidad de vida asociada a la salud (CVSa) en pacientes con Síndrome metabólico (SMet).

Objetivo: Estudiar los beneficios obtenidos sobre la CVSa en pacientes con SMet, tras una intervención con dieta mediterránea hipocalórica y ejercicio físico semanal.

Métodos: 26 hombres y mujeres (50-70a) se asignaron aleatoriamente a una de dos intervenciones controladas de tres meses. En una recibieron sólo dieta mediterránea hipocalórica y normoproteica

(MED) con 25-30% de grasas y 50-55% de hidratos de carbono, y en la otra recibieron la misma dieta y realizaron ejercicio físico aeróbico semanal (MEDE). Al inicio y final de las intervenciones se aplicó el cuestionario de salud SF36 para valorar diferentes dimensiones de la CVSa (función y limitación física, dolor, función social, salud mental y emocional, vitalidad y salud general), además se estudió 6 pliegues cutáneos, la composición corporal (peso, % de grasa corporal y glucemia y el perfil lipídico).

Resultados: MEDE a diferencia de MED, mejoró a los 3 meses, todas las dimensiones del SF-36 (incluidas la salud física y social, $p < 0,05$); además al comparar los valores post-tratamiento fue significativamente más efectivo en la mejora de: función física ($91,6 \pm 2,2$ vs $71,2 \pm 9,8$), limitaciones físicas ($97,2 \pm 2,7$ vs $68,5 \pm 15,4$), dolor corporal ($82,6 \pm 4,3$ vs $66,9 \pm 10,9$), función social ($95,1 \pm 2,0$ vs $79,6 \pm 7,3$), vitalidad ($83,7 \pm 5,0$ vs $67,5 \pm 4,4$) y salud general ($75,5 \pm 2,5$ vs $61,6 \pm 7,9$). MEDE indujo también un mayor porcentaje de reducción de los parámetros lipídicos y glucemia en relación a MED (CT: 15,6% vs 6,5%; LDL: 13,2% vs 10,8%; triglicéridos: 22,9% vs 0,50% y glucosa: 39,6% vs 34,7%; $p < 0,05$). Por último, provocó una mayor reducción de peso y de grasa corporal que MED ($97,0$ hasta $90,0$ kg vs $97,6$ hasta $92,5$ kg; $40,6$ hasta $35,8$ vs $40,7$ hasta $37,8$ %; $231,6$ hasta $175,3$ mm² vs $234,6$ hasta $197,3$ respectivamente, $p < 0,05$).

Conclusiones: Un programa semanal de ejercicio físico potencia el efecto beneficioso de un modelo de dieta mediterránea hipocalórica sobre la mejora de la CVSa y los factores de riesgo cardiometabólicos en pacientes SMet.

ISOFORMAS DE CD36 EN LA ABSORCIÓN Y METABOLISMO DE ÁCIDOS GRASOS

I. Ramaola, J. McGregor, T. Padró 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 CD36 es un receptor endocítico con un papel relevante en la internalización de LDL oxidadas en macrófagos residentes en la pared vascular. Sin embargo, recientemente se ha sugerido que el CD36 podría actuar como receptor de ácidos grasos de cadena larga a nivel de células hepáticas y cardíacas. Los receptores nucleares LXR, PXR y PPAR gamma tienen CD36 como diana común en este proceso metabólico.

Objetivo: Investigar las isoformas de CD36 implicadas en los procesos metabólicos de absorción de ácidos grasos.

Métodos: Se han realizado estudios en ratas hembras Wistar (250 g). A los animales mantenidos en ayunas (3 horas) se les administró aceite de oliva (AO) y aceite de oliva con GLP-2 (glucagon-like peptide-2) (AOGLP2) a fin de aumentar la absorción de lípidos a nivel intestinal. Se tomaron muestras de los diferentes órganos a los 90 minutos de tratamiento. La expresión de CD36 se estudió por western blot (WB).

Resultados: Utilizando WB identificamos en el hígado, yeyuno y corazón de las ratas hembras dos bandas de CD36 con peso molecular de 88Kd (CD36-88) y 53Kd (CD36-53). La forma CD36-53 no se detecta en otros tejidos de rata, ni en plaquetas humanas (control positivo). CD36-88 representa un 80% del total de CD36 en corazón y 62% en yeyuno, mientras que en hígado la forma mayoritaria es la CD36-53 (68% del total). En los animales AOGLP2 se observa un aumento CD36-88 a nivel de yeyuno, comparado con los animales AO. Por el contrario, en los animales AOGLP2 se produce una translocación inversa del CD36 a nivel hepático que se refleja en un aumento significativo ($p < 0,02$) de la forma de CD36-53 y una reducción del 30% en el cociente CD36-88/CD36-53. Los niveles y distribución de las dos formas de CD36 en el corazón no se modifican tras el tratamiento con aceite de oliva y GLP2.

Conclusiones: Un mejor conocimiento del papel funcional de la translocación entre la forma glicosilada (88 Kd) y no glicosilada (53 Kd) de CD36 podría representar una nueva diana para interferir en la absorción de ácidos grasos y su repercusión hepática y en procesos como obesidad y riesgo cardiovascular.

LA DIETA MEDITERRÁNEA REDUCE EL DAÑO ENDOTELIAL Y MEJORA LA CAPACIDAD REGENERATIVA DEL ENDOTELIO

C. Marín^a, C. Cruz^a, P. Gómez^a, R. Ramírez^b, F. Pérez-Jiménez^a y J. López-Miranda^a

^aUnidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Hospital Universitario Reina Sofía. Instituto de Investigación Biomédica de Córdoba. Córdoba.

^bCIBER. Fisiopatología, Obesidad y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III.

Introducción: La disfunción endotelial juega un papel importante en la arteriosclerosis. La activación o lesión del endotelio conduce a una variedad de trastornos inflamatorios, incluyendo la liberación de micropartículas (MPs). Las células progenitoras endoteliales (CPEs) pueden contribuir al mantenimiento del endotelio mediante la sustitución de células endoteliales dañadas.

Objetivo: Estudiar la influencia de la grasa de la dieta sobre la liberación de micropartículas endoteliales (MPes) y CEPs en pacientes con edad avanzada.

Métodos: 20 pacientes de edad avanzada consumieron tres dietas, cada una de ellas durante cuatro semanas y siguiendo un diseño cruzado y aleatorizado. 1. Dieta rica en grasa saturada (SAT); 2. Dieta baja en grasa y rica en carbohidratos (CHO-n3); 3. Dieta mediterránea enriquecida en ácidos grasos monoinsaturados (MED). Para cada dieta, se determinaron las MPs totales, MPes procedentes de células endoteliales activadas, MPes procedentes de células endoteliales en apoptosis, CPEs y parámetros de estrés oxidativo. Se realizó un análisis de varianza para medidas repetidas (ANOVA) y una correlación lineal de Pearson, para el análisis de relación entre los parámetros.

Resultados: La dieta MED indujo menores niveles de MPs totales, de MPes activas, de MPes apoptóticas y mayores niveles de CPEs en comparación con la dieta SAT ($p = 0,001$) y con la dieta CHO n-3 ($p = 0,001$). Además, se detectó una menor actividad de superóxido dismutasa ($p = 0,001$) y mayores niveles de β -caroteno ($p = 0,003$) tras el consumo de la dieta MED frente a las otras dos dietas. Por último, se observó menores niveles de isoprostanos tras el consumo de la dieta MED en comparación con la dieta SAT ($p = 0,05$).

Conclusiones: El consumo de una dieta MED, enriquecida en aceite de oliva virgen, induce una reducción del daño y de la disfunción endotelial asociada con una mejor capacidad regenerativa del endotelio, en comparación con la dieta SAT y con la dieta CHO-n3.

EL CONSUMO DE UNA DIETA CON ELEVADO CONTENIDO EN COMPUESTOS FENÓLICOS MEJORA LA FUNCIÓN ENDOTELIAL, ASÍ COMO LA PRESIÓN ARTERIAL EN MUJERES HIPERTENSAS

R. Muñoz-Hernández, M.L. Miranda, M.C. Pizarro, A. Costa, J. Villar y R. Moreno Luna

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Introducción y objetivo: La hipertensión es uno de los factores de riesgo más importante en el desarrollo enfermedades coronarias. Estudios recientes han señalado la posibilidad de que la el aceite de oliva virgen puede disminuir la presión arterial en sujetos hipertensos (HT). Sin embargo, hasta la fecha hay escasa información sobre el efecto de los polifenoles contenidos en el aceite de oliva virgen en mujeres en estado fértil. El presente estudio fue diseñado para eva-

luar el efecto de una alimentación rica en compuestos fenólicos contenido en AOV sobre la función endotelial así como la hipertensión arterial en mujeres hipertensas crónicas, diagnosticadas durante la gestación.

Métodos: Un grupo de 25 mujeres con antecedente de hipertensión durante el embarazo y que actualmente presentar cifras de presión arterial normal-alta o de grado 1, consumaron dos fases de alimentación de 8 semanas de duración cada una, consistentes en una dieta típica mediterránea. En una de ellas (A), consumieron un aceite de oliva con alto contenido en compuestos fenólicos (200 ppm); mientras que en la otra (B) consumieron el mismo aceite pero sin compuestos fenólicos (0 ppm). La asignación de las participantes a ambas dietas fue aleatoria y en diseño cruzado. Antes y después de cada intervención se les midió la Presión Arterial (PA) por manómetro, perfil lipídico en plasma y se les realizó un estudio de la respuesta hiperémica post-isquemia mediante flujimetría (láser doppler, perimed®, Suecia). t-Student para medidas apareadas, $p < 0,05$.

Resultados: En esta población hemos podido observar, como tras consumir un aceite rico en polifenoles de forma crónica (60ml/día), se produce un aumento significativo, del Área de Hiperemia, así mismo una disminución significativa de la PA Sistólica (PAS) tras el consumo de la dieta A. No distinguimos diferencias significativas en el perfil lipídico, $p < 0,05$.

Conclusiones: Una dieta con alto contenido en compuestos fenólicos procedentes del aceite de oliva, podría mejorar la vasodilatación dependiente del endotelio y como consecuencia la tensión arterial, en poblaciones de mujeres con hipertensión esencial.

LA ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA PREDICE LA MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR Y LA MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS EN UNA COHORTE PROSPECTIVA DE ORIGEN POBLACIONAL

J.A. Carbayo, L.M. Artigao, D. Caldevilla, M. Simarro, J.A. Divisón, C. Sanchis, A. Herrero, E. López de Coca, J. López-Abril, E. Martínez-Navarro, J. Massó, L. Carrión y F. García-Gosálvez

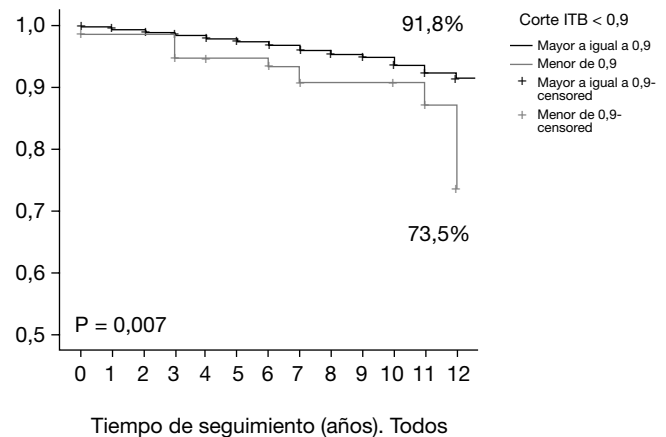
Grupo de Enfermedades Vasculares de Albacete (GEVA).

Objetivo: Valorar la influencia de la arteriopatía periférica medida por el índice tobillo-brazo (ITB) como predictor de primeros eventos cardiovasculares incluida la mortalidad por esta causa y la mortalidad por todas las causas.

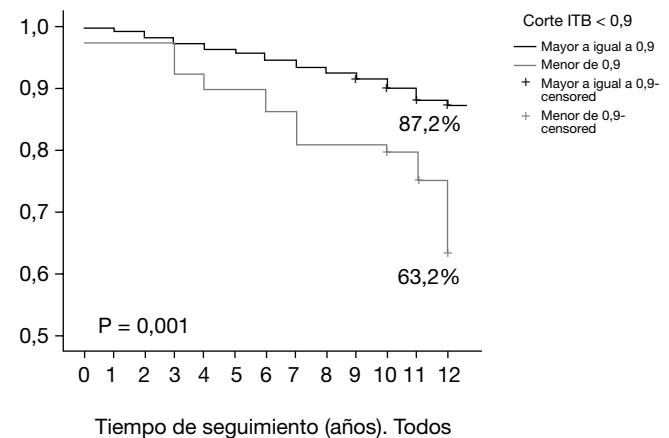
Métodos: Se trata de una cohorte prospectiva de origen poblacional seguida durante una media de 10,8 años (DE = 2,2 años). La muestra seleccionada estaba libre de un primer evento cardiovascular y con valores de ITB $< 1,5$. Se expone el efecto del corte del ITB en $< 0,9$ (considerado patológico y diagnóstico de arteriopatía periférica) frente a un valor igual ó mayor de 0,9 sobre la supervivencia, calculando la probabilidad de la misma mediante el estimador de Kaplan-Meier y la diferencia entre los grupos mediante el test de rangos logarítmicos. Se ha ajustado el ITB por las variables sexo, edad (corte en 50 años), hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, hipercolesterolemia (corte en 200 mg/dl) e índice cHDL/TG mediante la aplicación de la regresión de Cox, después de comprobar el cumplimiento de la proporcionalidad de los riesgos instantáneos.

Resultados: Se incluyeron 1.147 individuos, 650 mujeres (56,7%; media de edad: 47,7 años, DE = 18) y 497 varones (43,3%; media de edad: 46,3 años, DE = 16,7); rango: 18-91 años. Un ITB $< 0,9$ estuvo presente en el 8,3% de las mujeres y en el 5% de los varones (en conjunto: 6,9%). Las siguientes figuras muestran las curvas de supervivencia del ITB, resultando significativa en ambos casos. Tras ajustar por las variables citadas, el ITB permaneció como factor predictor independiente en la morbilidad CV y por todas las causas con una Hazard Ratio (HR) = 1,726 (IC95%: 1,10-2,73), $p = 0,019$, pero no en la aparición de primeros eventos cardiovasculares; HR = 1,437 (IC95%: 0,78-2,66), $p = 0,248$.

Probabilidad de supervivencia acumulada a los 12 años



Probabilidad de supervivencia acumulada a los 12 años



Conclusiones: La arteriopatía periférica presenta una tasa de morbilidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas, en nuestra población, un 72,6% superior a aquellos que no la padecen.

RIESGO CARDIOVASCULAR EN UNA POBLACIÓN INFANTIL OBESA

T. Arrobas, F. Sánchez-Jiménez, E. Melguizo, C. González-Martín, A. Orive, C. Cruz y F. Fabiani

Hospital Virgen Macarena. Sevilla.

Introducción: La obesidad es la enfermedad nutricional más frecuente en niños y adolescentes en los países desarrollados, constituyendo un problema sanitario de primer orden. Su principal problema se debe a su asociación con enfermedades crónicas como enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico, diabetes mellitus, hipertensión arterial y ciertos tipos de cáncer. Según datos de la OMS, el porcentaje de obesidad en población infantil es 13,9%, y la de sobrepeso, 12,4% siendo la prevalencia de obesidad superior en varones (15,6%) que en mujeres (12%). Las mayores cifras se detectan en la prepubertad y, en concreto, en el grupo de edad de 6 a 12 años, con una prevalencia del 16,1%.

Objetivo: Análisis de factores de riesgo cardiovasculares en una población infantil obesa en el área hospitalaria Virgen Macarena de Sevilla.

Pacientes y métodos: Estudio llevado a cabo por el Servicio de Pediatría y la Unidad de Riesgo Vascular del Hospital Virgen Macarena de Sevilla. Analizamos a 93 niños (52,7% de niños y 47,3% de niñas) con edad media de $12 \pm 1,5$ años, remitidos a la consulta de pediatría por problemas de obesidad. Incluimos un grupo control formado por niños sanos no obesos de la misma edad. A todos se les calculó el IMC y se determinó un perfil bioquímico y otro de riesgo cardiovascular que incluye la cuantificación de las distintas fracciones lipoproteicas y marcadores de riesgo emergentes y de inflamación.

Resultados: Los pacientes presentan un IMC de $30,47 \text{ kg/m}^2$, el 11,6% tiene dislipemia y el 14,4% antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular. No encontramos diabéticos, hipertensos, ni fumadores. El índice HOMA es 5,12. Con respecto al perfil de riesgo cardiovascular, el 12,3% presenta concentraciones de triglicéridos $> 150 \text{ mg/dL}$, el 43,83% LDL $> 100 \text{ mg/dL}$, el 53,42% HDLc $< 45 \text{ mg/dL}$, el 27% Lp (a) $> 30 \text{ mg/dL}$, el 19% Apo B100 $> 90 \text{ mg/dL}$, el 50,68%. Fibrinógeno $> 350 \text{ mg/dL}$, y el 41,09% PCR $> 3 \text{ mg/dL}$.

Conclusiones: Un alto porcentaje de niños obesos presentan resistencia a la insulina y alteración tanto de parámetros lipídicos como de marcadores emergentes y de inflamación. Se trata por tanto de una población de alto riesgo a pesar de su corta edad.

VÍAS MOLECULARES IMPLICADAS EN LA INTOLERANCIA HEPÁTICA A LA GLUCOSA INDUCIDA POR EL CONSUMO DE FRUCTOSA EN RATAS SPRAGUE-DAWLEY HEMBRA

A. Padrosa, A. Rebollo, M. Alegret, N. Roglans y J.C. Laguna

Unidad de Farmacología. Facultad de Farmacia.
Universidad de Barcelona. IBUB. CIBERDEM. Barcelona.

Introducción: En las dos últimas décadas se ha observado un incremento de la prevalencia de síndrome metabólico y de otras alteraciones del metabolismo energético en la población. Además del componente genético, el tipo de nutrientes y, concretamente, el consumo excesivo de fructosa, utilizada como edulcorante en las bebidas refrescantes, se han relacionado con estas alteraciones. En un modelo animal de síndrome metabólico, la rata Sprague-Dawley suplementada con fructosa al 10% (p/v) en el agua de bebida durante 14 días, hemos observado hipertrigliceridemia y esteatosis hepática como resultado de una reducción en el catabolismo de los ácidos grasos. No obstante, las ratas hembra muestran hiperinsulinemia junto a un estado de intolerancia a la glucosa y resistencia parcial a la insulina, efectos no observados en machos.

Objetivo: Determinar los mecanismos moleculares implicados en la producción de dichos efectos y establecer su evolución temporal.

Material y métodos: Ratas hembra Sprague-Dawley control y suplementadas con fructosa al 10% (p/v) en agua de bebida, sacrificadas a los 7 y 14 días de tratamiento, determinando: Concentraciones de triglicéridos, glucosa, insulina, leptina y adiponectina en plasma; niveles de triglicéridos, ceramidas y diacilglicerol en hígado; valoración, por western-blot, de proteínas implicadas en la señalización de la insulina: IRS1/2, p-Akt, GSKbeta, Sirt-1, FoxO-1, PGC-1alfa, etc.

Resultados: Mientras que la esteatosis hepática y la hipertrigliceridemia son ya manifiestas a los 7 días de tratamiento, la hiperglucemia e hiperinsulinemia sólo aparecen a los 14 días de tratamiento. Estos cambios se correlacionan con una disminución en la expresión hepática de IRS2 y Sirt-1, sólo observable a los 14 días de tratamiento.

Conclusiones: La reducción en la señalización de la insulina a nivel hepático, debida a la expresión disminuida de IRS-2, sería la responsable de la intolerancia hepática a la glucosa inducida por el consumo de fructosa en forma líquida.

RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2, CON O SIN SÍNDROME METABÓLICO ASOCIADO

J. Millán, M.T. Agudo, L. Álvarez-Sala y C. Recarte

Unidad de Riesgo Vascular y Lípidos.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

La presencia de diabetes mellitus tipo 2 acarrea la existencia de un proceso de arteriosclerosis acelerada, que es responsable de la elevada morbilidad cardiovascular en el diabético, por complicaciones macro y microvasculares. El síndrome metabólico acompañante puede ser un elemento multiplicador del riesgo cardiovascular, debido a que, ya de por sí, es una situación con riesgo elevado. El presente estudio tiene por objeto detectar diferencias de riesgo estimado en los pacientes diabéticos dependiendo de la presencia o ausencia de síndrome metabólico acompañante. El estudio se ha llevado a cabo en una población de pacientes con diabetes tipo 2 ($n = 80$) atendidos en las consultas de Atención Primaria. Se ha determinado la existencia o no de síndrome metabólico de acuerdo con los criterios de ATPIII y de la IDF. Se ha calculado el riesgo cardiovascular en función de las tablas de Framingham. Un 47,5% de los diabéticos tipo 2 reunían criterios ATPIII de síndrome metabólico y un 49% reunían criterios de la IDF. El riesgo cardiovascular estimado por las tablas de Framingham superior al 20% estaba presente en el 28,8% de los pacientes con síndrome metabólico por ATPIII y solo en el 16,6% de los pacientes que no reunían criterios de síndrome metabólico por ATPIII. Estas diferencias fueron más notables cuando se estratificaron los resultados en función del género. Así, un 41,9% de los hombres diabéticos con síndrome metabólico (ATPIII) tenían un riesgo (Framingham) superior al 20%, y sólo un 24,9% de los hombres diabéticos sin síndrome metabólico tenían un riesgo superior al 20%. En las mujeres, un 21% de las diabéticas con síndrome metabólico tenían riesgo (Framingham) superior al 20%, mientras que en las diabéticas sin síndrome metabólico, ninguna presentaba un riesgo superior al 20%. Los resultados del estudio permiten concluir que las tablas de cálculo de riesgo cardiovascular permiten discriminar el incremento de riesgo atribuible a la presencia de síndrome metabólico cuando está presente en los pacientes diabéticos, y que este riesgo adicional es muy considerable.

EFFECTO DE LA ROSUVASTATINA SOBRE LAS ALTERACIONES METABÓLICAS Y ENDOCRINAS EN UN MODELO DE SOBREPESO INDUCIDO POR DIETA

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

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

Objetivo: Estudiar el efecto del tratamiento con rosuvastatina sobre las alteraciones metabólicas y endocrinas en un modelo de sobrepeso inducido por dieta.

Métodos: Ratas macho Wistar, 250 g, fueron alimentadas con dieta estándar (CT) o con dieta con alto contenido en grasa (33,5% del aporte calórico total) (SBP). La mitad de los animales SBP fueron tratados con ROSU (15 mg/Kg/d) (SBP + ROSU) durante 7 semanas.

Resultados: Las ratas SBP presentaron un incremento de peso corporal (22%), tejido adiposo blanco epididimal (CT: $0,95 \pm 0,1$ vs SBP: $3,52 \pm 0,3 \text{ g/cm tibia}$) y lumbar (CT: $1,21 \pm 0,1$ vs SBP: $4,23 \pm 0,3 \text{ g/cm tibia}$), sin cambios en tejido adiposo marrón. El tratamiento con rosuvastatina no modificó estos parámetros. Las ratas SBP presentaron niveles elevados de glucosa (CT: $95 \pm 8,9$ vs SBP: $120 \pm 5 \text{ mg/dL}$) e insulina (CT: $0,51 \pm 0,1$ vs SBP: $1,6 \pm 0,2 \text{ mg/dL}$), el índice HOMA fue mayor que en CT (CT: $2,66 \pm 0,4$ vs SBP: $11,93 \pm 2$). El tratamiento disminuyó de forma significativa este índice (SBP + ROSU: $6,96 \pm 1,1$). El cociente de las concentraciones plasmáticas de leptina/adiponec-

tina fue mayor (CT: 1.912 ± 388 vs SBP: 10.029 ± 527 ng/mL) en las ratas SBP. La rosuvastatina redujo dicho cociente (SBP + ROSU: 6.653 ± 888), mostrando mayor variación en los niveles de leptina (SBP: 20.737 ± 1.206 pg/mL; SBP + ROSU: 13.224 ± 2.230 pg/mL) que en los de adiponectina (SBP: 2.071 ± 76 ng/mL; SBP + ROSU: 1.916 ± 87 ng/mL). La expresión proteica de adiponectina fue menor en ratas SBP (CT: 1,00 vs SBP: $0,54 \pm 0,1$), sin modificaciones tras el tratamiento. La expresión proteica de leptina fue mayor en ratas SBP (CT: 1,00 vs SBP: $2,14 \pm 0,4$) y el tratamiento con ROSU disminuyó su expresión (SBP + ROSU: $1,32 \pm 0,2$). El cociente de la expresión proteica leptina/adiponectina fue mayor en ratas SBP y el tratamiento lo disminuyó (CT: 1,00; SBP: $2,37 \pm 0,2$; SBP + ROSU: $1,39 \pm 0,2$; $p < 0,01$). En ratas SBP la expresión proteica de PPAR- γ disminuyó respecto a las ratas CT (CT: 1,00 vs SBP: $0,66 \pm 0,04$). El tratamiento normalizó dicho parámetro (SBP + ROSU: $1,027 \pm 1,5$).

Conclusiones: El tratamiento con ROSU mejora la resistencia a la insulina y el desequilibrio leptina/adiponectina en rata inducido por dieta alta en grasa. Los efectos sobre PPAR- γ podrían estar relacionados con los resultados positivos de rosuvastatina encontrados.

FATTY ACID BINDING PROTEIN 4 SE ASOCIA CON DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2

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

Unitat de Recerca en Lípids i Arteriosclerosi.

Hospital Universitari Sant Joan. IISPV. Universitat Rovira i Virgili. Reus.

Introducción: Los niveles plasmáticos de FABP4 son más elevados en obesidad, síndrome metabólico y diabetes tipo 2. Puesto que la disfunción endotelial es una característica común en el desarrollo de enfermedades vasculares asociadas a las alteraciones metabólicas, el objetivo de este trabajo es estudiar la relación entre los niveles circulantes FABP4 y la función endotelial en pacientes con riesgo cardiovascular intermedio.

Material y métodos: 257 pacientes (edad media $57,29 \pm 10,66$ años) en situación de riesgo cardiovascular debido a T2D ($n = 105$) o el riesgo cardiovascular global entre el 5-20%. Se determinaron niveles plasmáticos de FABP4, la función endotelial mediante tonometría arterial periférica (PAT), el grosor de íntima-media de las arterias carótidas (IMT), el índice tobillo-brazo (ITB), biomarcadores de la función endotelial, inflamación y oxidación.

Resultados: FABP4 se asoció negativamente con la función endotelial medida por PAT ($r = -0,226$, $p = 0,027$) en sujetos T2D. Esta correlación se mantuvo después de ajustar por variables de confusión. Se mostró una asociación inversa significativa de PAT a través de terciles de FABP4 ($p = 0,023$). En el modelo multivariado de regresión, FABP4 resultó ser el predictor principal de PAT en pacientes T2D ($p < 0,05$). Los niveles FABP4 fueron más elevados en pacientes T2D. También se observó una correlación positiva significativa entre FABP4 e IL-6, la proteína C-reactiva y Ab-LDLox ($p < 0,05$) al considerar toda la población. No se observaron asociaciones significativas entre PAT, IMT e ITB.

Conclusiones: Los niveles elevados de FABP4 circulante se asocian con una peor función endotelial medida por PAT en pacientes T2D. Nuestros resultados sugieren un efecto directo de FABP4 con el endotelio vascular en pacientes T2D.

EL AUMENTO DE ACTIVIDAD FÍSICA Y LA PÉRDIDA DE PESO DISMINUYEN LAS CONCENTRACIONES CIRCULANTES DE LA ADIPOCYTE FATTY-ACID BINDING PROTEIN (FABP4)

A. Cabré, I. Lázaro, R. Ferré, J. Merino, N. Plana 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.

Introducción: Las concentraciones circulantes de FABP4 se han considerado un marcador de riesgo metabólico y cardiovascular (CV). No existen resultados sobre los mecanismos que modificarían estas concentraciones y sus implicaciones clínicas. El objetivo de este estudio fue analizar el impacto de los cambios terapéuticos del estilo de vida (CTEV) sobre las concentraciones circulantes de FABP4 en pacientes con obesidad abdominal y riesgo CV moderado.

Material y métodos: Se incluyeron 140 pacientes sin enfermedad CV previa, con obesidad abdominal y riesgo CV moderado que participaban en un estudio prospectivo (1 año) para valorar el impacto de los CTEV (cambios nutricionales, del hábito tabáquico y de la actividad física [AF]) sobre el riesgo CV. Al inicio y final del periodo de intervención, se recogieron las variables antropométricas, vasculares y se determinaron las concentraciones de FABP4 y de parámetros bioquímicos generales.

Resultados: Los cambios en FABP4 se asociaron inversamente con los cambios en AF (MET•hora/semana) en todo el grupo ($r = -0,171$, $p = 0,044$) incluso tras ser ajustados por variables confusoras. Esta asociación aumentaba al excluir los participantes que no modificaron su AF ($r = -0,348$, $r = 0,024$). Los cambios en FABP4 correlacionaron positivamente con cambios en las variables antropométricas y con cambios en los parámetros de resistencia a la insulina (todas $p < 0,05$). Las concentraciones de FABP4 aumentaron en los pacientes que disminuyeron la AF y disminuyeron en los pacientes que aumentaron la AF (ambas $p < 0,05$). Los cambios en la AF y en el peso corporal fueron predictores independientes de los cambios en las concentraciones circulantes de FABP4 (ambas $p < 0,05$). Ni los cambios en el hábito tabáquico ni en la composición de la dieta modificaron significativamente las concentraciones circulantes de FABP4.

Conclusiones: Las concentraciones circulantes de FABP4 pueden reducirse mediante la pérdida de peso corporal y el aumento en la AF. En el caso que se pueda establecer un papel causal de la FABP4 en las alteraciones metabólicas y vasculares, nuestros resultados añadirían nuevos efectos beneficiosos tanto de la AF como de la prevención de la obesidad sobre el riesgo metabólico y CV.