



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN  
ARTERIOSCLEROSIS

[www.elsevier.es/arterio](http://www.elsevier.es/arterio)



Pósters

## XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Arteriosclerosis

Córdoba, 9-11 de junio de 2010

### LA DIETA MEDITERRÁNEA REDUCE LA SENESCENCIA ASOCIADA AL ESTRÉS OXIDATIVO EN CÉLULAS ENDOTELIALES

C. Cruz-Teno<sup>a</sup>, C. Marín<sup>a</sup>, E. Yubero-Serrano<sup>a</sup>, J. Carracedo<sup>b</sup>, J. López-Miranda<sup>a</sup> y F. Pérez Jiménez<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. CIBER Fisiopatología, Obesidad y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III.

<sup>b</sup>Unidad de Investigación. Hospital Universitario Reina Sofía. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC).

**Introducción:** Las enfermedades cardiovasculares y los factores de riesgo contribuyen a la morbilidad de la población durante el envejecimiento. El envejecimiento prematuro de las células endoteliales puede jugar un papel importante en el desarrollo y progresión de la aterosclerosis. Las propiedades antioxidantes de la dieta pueden modificar el grado de envejecimiento celular.

**Objetivo:** Analizar el efecto del estrés oxidativo inducido por la grasa de la dieta sobre la senescencia de las células endoteliales.

**Métodos:** 20 voluntarios con edad superior a 65 años siguieron tres períodos de intervención dietética, de forma aleatorizada-cruzada de cuatro semanas de duración: 1. Dieta rica en grasa saturada (SAT); 2. Dieta baja en grasa y rica en carbohidratos (CHO-n3); 3. Dieta mediterránea alta en grasa monoinsaturada (MED). Para cada dieta determinamos la apoptosis, las especies reactivas de oxígeno (ROS) intracelular y el tamaño de los telómeros en células endoteliales de cordón umbilical (HUEVC) activadas con TNF-alfa e incubadas con suero de cada uno de los voluntarios del estudio.

**Resultados:** Los niveles de ROS intracelular fueron menores tras el consumo de la dieta MED, en comparación con las dietas SAT ( $p = 0,007$ ) y CHO-n3 ( $p = 0,002$ ), y mayores tras consumir la dieta CHO-n3 versus la dieta SAT ( $p = 0,006$ ). Resultados similares se observaron tras incubar las HUEVC con TNF-alfa. Los niveles de apoptosis fueron menores tras consumir la dieta MED comparados con las dietas SAT ( $p = 0,014$ ) y CHO-n3 ( $p = 0,006$ ). La exposición de las HUEVC al TNF-alfa mostró menor apoptosis tras el consumo de la dieta MED frente a las dietas SAT y CHO-n3 ( $p = 0,001$ ) y mayor apoptosis tras consumir la dieta CHO-n3 versus la dieta SAT ( $p = 0,001$ ). El porcentaje de células con telómero corto fue menor tras el consumo de la dieta MED versus las dietas SAT ( $p = 0,020$ ) y CHO-n3 ( $p = 0,004$ ). Resultados similares se observaron tras la incubación de las HUEVC con TNF-alfa.

**Conclusiones:** Los resultados indican que la dieta MED induce menor estrés oxidativo intracelular, menor apoptosis de las células endote-

liales, menor senescencia y mayor supervivencia celular. Por consiguiente, la dieta MED podría reducir la senescencia celular asociada al estrés oxidativo.

### POLIMORFISMO R353Q DEL FACTOR VII Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROZIGOTA

J. Criado García, C. Muñoz, A. Gómez, V. Lorenzo, F. Fuentes Jiménez y F. Pérez Jiménez

Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

**Introducción:** La hipercolesterolemia familiar heterocigota es un trastorno genético del metabolismo lipídico caracterizado por el desarrollo de eventos cardiovasculares de manera precoz e intensa. Ciertos polimorfismos del gen del factor VII de la coagulación se han asociado con la presencia de eventos cardiovasculares, fundamentalmente a nivel coronario. Sin embargo y hasta la fecha, ningún estudio ha evaluado la posible relación entre el factor VII y la enfermedad cardiovascular en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota.

**Material y métodos:** Estudio de casos y controles donde se englobaron 720 pacientes, 546 con hipercolesterolemia familiar heterocigota y 174 controles. Se determinó la prevalencia y frecuencia alélica del polimorfismo R353Q del Factor VII y si su presencia podía ser factor predictora de riesgo cardiovascular.

**Resultados:** El 75% (410) de los pacientes con hipercolesterolemia eran RR, 23% (127) RQ y el 1,6% (9) QQ; en el grupo control 75,3% (131) eran RR, 21,3% (37) RQ y el 3,4% (6) QQ ( $p = 0,32$ ). No se observó diferencia estadísticamente significativa en la distribución de los genotipos y en las frecuencias alélicas entre casos (hipercolesterolemia) y controles. Tampoco se encontró significación al evaluar la posible relación entre el polimorfismo R353Q y el riesgo cardiovascular (incluyendo enfermedad coronaria, cerebrovascular y arterial periférica), tanto en el análisis univariable como en el ajuste por sexo, edad, hipertensión arterial, índice de masa corporal, diabetes, tabaquismo, HDLc, LDLc, terapia hipolipemiante y la presencia de xantomas (análisis multivariante).

**Conclusiones:** Los resultados de nuestro estudio no permiten establecer una asociación directa en relación al riesgo cardiovascular entre el polimorfismo R353Q del factor VII y la hipercolesterolemia familiar heterocigota.

## LOS ANTIPSICÓTICOS INHIBEN LA BIOSÍNTESIS DE COLESTEROL

A. Canfrán-Duque, O. Pastor, M. Lerma, P. Mariscal, M.A. Lasunción y R. Busto

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

**Introducción:** Los antipsicóticos se utilizan ampliamente para el tratamiento de las alteraciones neuropsiquiátricas. Entre sus efectos secundarios destacan el incremento del peso corporal y de la concentración plasmática de triglicéridos, así como de episodios hiperglucémicos. Recientemente hemos demostrado que el haloperidol (antipsicótico de primera generación) inhibe diversos pasos de la biosíntesis del colesterol e interfiere en el tráfico intracelular de las LDL. Esto produce un descenso del contenido intracelular de colesterol, mientras se incrementan otros esterolos intermedios.

**Objetivos:** Determinar el efecto de antipsicóticos de primera y de segunda generación sobre la biosíntesis de colesterol en distintos tipos celulares.

**Material y métodos:** Las células se expusieron a distintas concentraciones (5, 10 y 25  $\mu$ M) de antipsicóticos de primera (clozapina, haloperidol) y de segunda generación (risperidona y ziprasidona) durante 24 h. Los lípidos celulares se extrajeron con cloroformo:metanol (2:1, v/v) y los esterolos se analizaron por HPLC en fase reversa y GC/MS.

**Resultados:** El tratamiento con haloperidol incrementó el contenido celular de -ol (zimostenol) y  $\beta$ -ol, colesta-5,8(9)-dien-3  $\beta$ colesta-8(9),14-dien-3 -ol (7-deshidrocolesterol), y disminuyó el de colesterol, con  $\beta$ colesta-5,7-dien-3 respecto a las células no tratadas. Esto demuestra la inhibición de las  $\Delta$ 7,8-isomerasa y  $\Delta$ 14-reductasa, reacciones catalizadas por las enzimas  $\Delta$ 7-reductasa por efecto del haloperidol. El resto de los antipsicóticos también inhibieron la biosíntesis de colesterol pero mostraron diferencias en cuanto al perfil de esterolos acumulados. La intensidad de estos dependía de la dosis del fármaco y del tipo celular utilizado.

**Conclusiones:** Los antipsicóticos de primera y de segunda generación alteran la homeostasis intracelular del colesterol y modifican la disponibilidad de esterolos para las distintas funciones celulares. El cambio en la composición lipídica de las membranas celulares que ello supone puede repercutir en la señalización celular.

**Financiación:** MICINN (SAF2008-01104); CIBERobn, ISCIII; FIBio-HRC, España.

## NIVELES BASALES DE COLESTEROL HDL COMO PREDICOR DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ESTATINAS

A. Pedragosa<sup>a</sup>, E. Corbella<sup>b</sup>, C. Sanclemente<sup>b</sup>, R. Pujol<sup>b</sup> y X. Pintó<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna. Consorci Hospitalari de Vic.

<sup>b</sup>Unidad Funcional de Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

**Introducción:** Existe una amplia variabilidad en el efecto de los fármacos hipolipemiantes sobre las concentraciones de c-HDL. De cara a una mejor planificación del tratamiento del déficit de c-HDL es necesario identificar los factores que pueden estar relacionados con dicha variabilidad. Entre estos factores, las concentraciones basales de c-HDL tendrían un protagonismo destacado, pero los datos de la literatura médica son discordantes.

**Objetivo:** Analizar la relación entre los valores basales de c-HDL y la respuesta al tratamiento con fibratos o estatinas.

**Pacientes y métodos:** Pacientes atendidos de forma consecutiva en la Unidad Funcional de Riesgo Vascular. Se han analizado los datos de la analítica basal sin tratamiento hipolipemante y de la primera analítica tras iniciar el tratamiento hipolipemante con estatinas o con fibratos. La relación entre el aumento de colesterol HDL con el tratamiento y el colesterol HDL basal se analizó mediante un análisis de la varianza.

**Resultados:** Se han incluido 814 pacientes, de los cuales el 73% son hombres, con una edad media de 56 años (19-89). El índice de masa corporal medio era de 27,5 Kg/m<sup>2</sup> (17-51,6). El 36,5% seguía una dieta correcta y el 20,5% ningún tipo de dieta. El 68,6% realizaba ejercicio físico de forma habitual. El 50,2% eran exfumadores y el 32% nunca han fumado. El 55% eran hipertensos, el 19,8% diabéticos o presentaban intolerancia oral a la glucosa, El 67% tenían antecedentes de enfermedad arterial isquémica. El 84,4% fue tratado con estatinas y el resto con fibratos. El c-HDL aumentó con el tratamiento de  $1,14 \pm 0,36$  mmol/l a  $1,27 \pm 0,36$  mmol/l. Este aumento no mostró diferencias significativas entre las estatinas y los fibratos ( $p = 0,450$ ). Sin embargo, se observaron muy acusadas en función del c-HDL basal. El c-HDL aumentó un 27%, 12% y 3% en los pacientes con un c-HDL basal 1,1 mmol/l, respectivamente ( $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** Existe una relación inversa muy acusada entre el valor basal de c-HDL y la respuesta al tratamiento con estatinas y fibratos. La respuesta es muy marcada en los pacientes con hipoalfalipoproteinemia y escasa en los que no presentan dicho trastorno.

## EXPERIENCIA CLÍNICA SOBRE EL GRADO DE TOLERANCIA A LA NIACINA/LAROPIPRANT EN EL TRATAMIENTO DE LAS DISLIPEMIAS

A. Pedragosa<sup>a</sup>, O. Mascaró<sup>a</sup>, S. di Yacovo<sup>b</sup>, C. Sanclemente<sup>b</sup>, I. Prieto<sup>b</sup>, E. Corbella<sup>b</sup>, R. Pujol<sup>b</sup> y X. Pintó<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna. Consorci Hospitalari de Vic;

<sup>b</sup>Unidad Funcional de Riesgo Vascular. Hospital de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

**Introducción:** El ácido nicotínico se utiliza desde hace más de 50 años para el tratamiento de las dislipemias y los ensayos clínicos han demostrado sus efectos favorables sobre la evolución de la arteriosclerosis y la disminución de la morbilidad cardiovascular en los pacientes con cardiopatía isquémica. Sin embargo, su utilización ha estado limitada por sus efectos adversos, en particular las sofocaciones que provocaban la interrupción del tratamiento en la mayoría de los pacientes. La asociación de ácido nicotínico de liberación retardada con laropiprant, un antagonista potente y selectivo de los receptores 1 de la prostaglandina D2 de la piel, va dirigida a disminuir la incidencia e intensidad de los sofocos causados por la niacina, facilitando la tolerancia y la adherencia al tratamiento. Sin embargo, disponemos de pocos datos de la tolerancia a dicho fármaco en la práctica clínica convencional.

**Objetivo:** Estudio observacional y prospectivo, de práctica clínica convencional, sobre los efectos adversos, tasa de abandonos del tratamiento y sus causas, del tratamiento con ácido nicotínico a dosis de 2 g/día asociado a laropiprant a dosis de 40 mg/día.

**Material y métodos:** Análisis prospectivo de los pacientes visitados en la Unidad Funcional de Riesgo Vascular en tratamiento con ácido nicotínico asociado a laropiprant, desde su comercialización hasta el momento actual. En todos los pacientes se ha incluido la visita basal previa al inicio del tratamiento y una segunda visita después del inicio del tratamiento.

**Resultados:** Se han incluido 39 pacientes con visita basal y control. El 64% son hombres, con una edad media de 56 años ( $\pm 11$ ), con índice de masa corporal medio de  $28,1 \pm 4,3$  y un índice de cintura medio de  $99 \pm 9$  cm. El 54% presentan hipertensión arterial, el 51% diabetes mellitus y el 51% tienen antecedentes de enfermedad isquémica. En conjunto, 9 pacientes (23%) han presentado algún efecto adverso, el más frecuente ha sido las sofocaciones que ha afectado a 4 pacientes (10,3%). En 6 casos (15,4%) los efectos adversos han provocado la interrupción del tratamiento, 3 por sofocaciones, 1 por diarrea, 1 por astenia y mialgias y 1 por prurito y exantema. En el resto se trató de síntomas leves e inespecíficos. Se observó un efecto

favorable sobre el perfil lipídico con un descenso significativo de los triglicéridos y un marcado aumento del c-HDL.

**Conclusiones:** En la práctica clínica convencional, la asociación de laropiprant al ácido nicotínico supone una importante mejora de la tolerancia, incidencia de efectos adversos y porcentaje de abandonos del tratamiento con respecto a la descrita con ácido nicotínico sin laropiprant.

## PREVALENCIA DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y SU ASOCIACIÓN A FRCV

I. Sánchez Díaz, A. Íñigo Verd, M. Fernández Samaniego, M.T. Arias García, M.C. García García y J. Castaño Pérez Colloto.

**Introducción y objetivo:** Se trata de un estudio sobre la estimación de la prevalencia real de enfermedad cardiovascular (ECV) y su asociación con factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en una población entre 50 y 55 años. Se consideró ECV la presencia de cardiopatía isquémica, ictus o enfermedad vascular periférica.

**Métodos:** Estudio descriptivo, observacional y transversal, en el cual se seleccionaron 447 individuos de la población de Colloto nacidos entre 1954 y 1958. Se les interrogó sobre antecedentes personales y familiares, se les realizó exploración física, medidas antropométricas, tensión arterial (TA), EKG e índice tobillo brazo (ITB), además de una analítica completa para la obtención de variables: hipertensión arterial (HTA), diabetes, dislipemia, obesidad, tabaco, sexo, síndrome metabólico, enfermedad vascular periférica, insuficiencia renal (IR), hipertrofia ventricular izquierda (HVI), enfermedad coronaria, y enfermedad cerebro-vascular.

**Resultados:** Las prevalencias estimadas fueron: ECV 10,2%, ictus 2%, cardiopatía isquémica 3,7%, enfermedad vascular periférica 6,8%. Se encontró significación estadística respecto a la relación de ECV con HTA, diabetes, y dislipemia, no encontrándose relación con la obesidad, el síndrome metabólico y el tabaquismo.

**Conclusiones:** La prevalencia de ECV en una población joven es alta. Está clara la asociación de la misma con FRCV clásicos, excepto con el tabaco, aunque posiblemente este resultado sería diferente de haber considerado el riesgo asociado a la condición de exfumador.

## FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN ESTUDIANTES UNIVERSITARIAS

J.A. Iriarte<sup>a</sup>, Y. Sáez<sup>a</sup>, M. Vacas<sup>a</sup>, M. Santos<sup>a</sup>, J.P. Sáez de Lafuente<sup>b</sup>, M. Lafita<sup>a</sup>, J.D. Sagastagoitia<sup>c</sup>, E. Molinero<sup>c</sup> y E. Sabino<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Fundación para la Investigación y Docencia de las Enfermedades Cardiovasculares FIDEC; <sup>b</sup>Escuela Universitaria de Enfermería. Universidad del País Vasco EHU/EHU; <sup>c</sup>Departamento de Medicina. Universidad del País Vasco UPV/EHU; <sup>d</sup>Departamento de Fisiología. Universidad del País Vasco UPV/EHU.

**Objetivo:** Evaluar la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en un colectivo de mujeres adolescentes universitarias.

**Material y métodos:** La muestra estudiada está formada por 300 estudiantes de la Escuela Universitaria de Enfermería de la Universidad del País Vasco/EHU. La obesidad se determinó utilizando el índice de masa corporal (IMC) y el perímetro abdominal. Los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, así como el consumo de alcohol, tabaco y la actividad física se registraron en un cuestionario.

**Resultados:** La edad media de la muestra estudiada fue de  $20,62 \pm 2,5$  años. El 46,91% refirió antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular. El valor medio del IMC fue de  $22,21 \pm 2,98$  Kg/m<sup>2</sup>, la prevalencia de sobrepeso y obesidad fue de 11,7% y 1,9% respectivamente.

mente. El valor medio del perímetro abdominal fue de  $73,87 \pm 8,23$  cm y un 6,8% mostró valores superiores a 88 cm. Un 74,1% de la muestra manifestó no haber fumado nunca y el 85,2% practicaba ejercicio físico de forma habitual. Llama la atención el porcentaje tan elevado de bebedores de fin de semana, el 81,5% de la muestra consumía alcohol, siendo las bebidas más consumidas las de alta graduación alcohólica.

**Conclusiones:** No se han detectado porcentajes elevados de obesidad, perímetro abdominal, tabaquismo e inactividad física en el grupo estudiado. Por el contrario, se ha evidenciado un alto porcentaje de consumo de bebidas alcohólicas lo que conduce a centralizar en esta actividad las principales indicaciones de actuación tendentes a su reducción.

Proyecto subvencionado por la 7º Convocatoria del Programa de Ayudas a Proyectos Sociales de la Bilbao Bizkaia Kutxa (BBK). I+D+I en Acción Social.

## DISLIPEMIA ATROGÉNICA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CORONARIA ESTABLE

C. Lahoz, M.F. García-Iglesias, E. Estirado, M.T. González-Alegre, F. Laguna, R. Martín-Jadraque y J.M. Mostaza

Hospital Carlos III. Madrid.

**Objetivo:** Los pacientes con enfermedad coronaria estable y dislipemia aterogénica (DA) tienen un alto riesgo de recurrencia y son los que más se benefician del tratamiento con hipolipemiantes. El objetivo de este estudio fue examinar la prevalencia de DA en pacientes con enfermedad coronaria estable e investigar los factores asociados a la misma.

**Métodos:** Estudio transversal en el que participaron 7.823 sujetos que habían ingresado por un evento coronario entre 6 meses y 10 años antes. Se consideró como DA la presencia simultánea de un colesterol-HDL bajo ( $< 50$  mg/dl en mujeres y  $< 40$  mg/dl en varones) y unos triglicéridos elevados ( $\geq 150$  mg/dl).

**Resultados:** La edad media fue 65,3 (10,1) años, el 73,6% eran varones y un 80,3% estaba en tratamiento con estatinas. Un 26,3% de los participantes tenía un colesterol-HDL bajo, un 39,7% tenía una concentración de triglicéridos elevada y un 13,0% presentaba una DA. El porcentaje de DA en pacientes con criterios de síndrome metabólico fue del 30,9%. Los factores que se asociaron directa e independientemente con la presencia de DA en el análisis multivariante fueron el sexo femenino, el haber padecido un síndrome coronario sin elevación del ST o una revascularización coronaria, el tener una fibrilación auricular, el índice de masa corporal, el colesterol-LDL, la presión arterial sistólica y la glucemia, mientras que la edad y el filtrado glomerular se asociaron de manera significativa pero inversa.

**Conclusiones:** Un porcentaje significativo de pacientes con enfermedad coronaria se podrían beneficiar de intervenciones dirigidas a aumentar el colesterol-HDL y a disminuir los triglicéridos.

## PREVALENCIA DE FRCV EN LA POBLACIÓN DE COLLOTO ENTRE 50-55 AÑOS

I. Sánchez Díaz, A. Íñigo Verd, M. Fernández Samaniego, V. López Fernández, L. Díaz y S. Suárez

Colloto.

**Introducción y objetivo:** Se trata de un estudio sobre la estimación de la prevalencia real de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y lesión de órgano diana (LOD) en una población joven, la cual se beneficiaría más de una intervención severa sobre dichos problemas de salud. Creemos interesante esta estimación debido a la poca accesibilidad por nuestra parte a dicha población por hablar de un rango de edad en el que no todos los pacientes acuden al centro de salud,

siendo ésta mayormente sana, y la probable relación entre los cambios hormonales existentes en estas edades y la aparición de FRCV. **Métodos:** Estudio descriptivo, observacional y transversal, en el cual se seleccionaron 447 individuos de la población de Colloto nacidos entre 1954 y 1958. Se les interrogó sobre antecedentes personales y familiares, se les realizó exploración física, medidas antropométricas, tensión arterial (TA), EKG e índice tobillo brazo (ITB), además de una analítica completa para la obtención de variables: hipertensión arterial (HTA), diabetes, dislipemia, obesidad, tabaco, sexo, síndrome metabólico, enfermedad vascular, insuficiencia renal (IR), hipertrofia ventricular izquierda (HVI), enfermedad coronaria, y enfermedad cerebro-vascular.

**Resultados:** Las prevalencias estimadas fueron: tabaquismo 34,1%; HTA 32,3% (25,2% previo, 7,1% nuevos); dislipemia 42,5% (21,1% previo, 21,4% nuevos); diabetes 12,2% (11,6% previo, 0,7% nuevos); obesidad 32%, síndrome metabólico 19%, IR 6,3%, HVI 3,8%. El 10,2% tenía una o más enfermedades cardiovasculares diagnosticadas (ictus 2%, enfermedad coronaria 3,7%, enfermedad vascular periférica 6,8%).

**Conclusiones:** La prevalencia de FRCV y LOD estudiados en nuestra población es similar a la encontrada en otras provincias españolas. Vista la prevalencia de FRCV y el alto porcentaje de HTA y dislipemia de nueva aparición, consideramos necesario hacer una prevención primaria de estos factores desde una edad temprana, sobre todo fomentando una alimentación cardiosaludable y la práctica de ejercicio físico.

## UTILIDAD DEL ÍNDICE DEL HÍGADO GRASO EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA

J.D. Mosquera Lozano<sup>a</sup>, A.J. Brea Hernando<sup>a</sup>, E. Ros Rahola<sup>b</sup>, E. Ramalle Gomara<sup>a</sup> y A. Tejada Evans

<sup>a</sup>Hospital de San Pedro. Logroño; <sup>b</sup>Hospital Clínic. Barcelona.

**Introducción:** EL índice del hígado graso (IHG) se obtiene con una ecuación que utiliza 4 parámetros, dos analíticos –concentraciones séricas de triglicéridos y GGT- y dos de exploración física –el índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de cintura- y que se ha propuesto como un equivalente de la ecografía hepática para el diagnóstico de la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) (Bedogni et al. *BMC Gastroenterology*. 2006;6:33).

**Objetivo:** Estudiar la fiabilidad del IHG en una cohorte de pacientes con EHGNA confirmada mediante ecografía y en sus correspondientes controles, para calcular la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo positivo y negativo de esta prueba.

**Material y métodos:** Se aplicó el IHG a 80 sujetos (40 con EHGNA y 40 controles). En todos ellos se obtuvieron los siguientes datos: edad, sexo, peso, altura, circunferencia de cintura y parámetros analíticos entre los que se incluyan: colesterol total, triglicéridos; colesterol-HDL, colesterol-LDL, GPT, GOT y GGT, al objeto de validar dicho índice en nuestra población. Todos los pacientes tenían realizada una ecografía hepática. En la descripción inicial del IHG, los autores obtienen una óptima sensibilidad, especificidad y valores de discriminación positivo y negativo adecuados cuando el valor de este índice es  $\geq 60$ , motivo por el se emplea inicialmente este punto de corte y se explora la posibilidad de otros umbrales que mejoren su precisión diagnóstica en esta cohorte.

**Resultados:** Al aplicar los parámetros del IHG en nuestros pacientes, obtuvimos una sensibilidad del 80% (IC95%; 66,35-93,65), una especificidad del 82,5% (IC95%; 69,47-95,53), un índice de validez del 81,25 (IC95%; 72,07-90,43) y un valor predictivo positivo del 82,05% (IC95%; 68,73-95,38) y negativo del 80,49% (IC95%; 67,14-93,84). En nuestra población, la utilización de un punto de 69 aumenta la especificidad al 90%, manteniendo la misma sensibilidad.

**Conclusiones:** EL IHG es una estimación sencilla que discrimina de forma precisa los sujetos con EHGNA con el punto de corte conven-

cial igual o mayor a 60. En nuestros pacientes, el empleo de un punto de corte mayor o igual a 69 mantiene una sensibilidad del 80% y consigue una especificidad del 90%. El IHG podría utilizarse como equivalente de esteatosis ecográfica en estudios poblacionales.

## RELACIONES DEL PERFIL LIPÍDICO CON VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN ESTUDIANTES UNIVERSITARIAS. RESULTADOS PRELIMINARES

J.P. Sáez de Lafuente<sup>a</sup>, M. Vacas<sup>b</sup>, Y. Sáez<sup>b</sup>, M. Santos<sup>b</sup>, A.B. Fraile<sup>a</sup>, I. Hoyos<sup>a</sup>, M. Lafita<sup>b</sup>, J.D. Sagastagoitia<sup>c</sup>, E. Molinero<sup>c</sup> y J.A. Iriarte<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Escuela Universitaria de Enfermería de la Universidad del País Vasco EHU/EHU; <sup>b</sup>Fundación para la Investigación y Docencia de las Enfermedades Cardiovasculares FIDEC; <sup>c</sup>Departamento de Medicina de la Universidad del País Vasco UPV/EHU.

**Objetivo:** Determinar la relación existente entre el perfil lipídico y las variables antropométricas (índice de masa corporal y perímetro abdominal), la actividad física, el alcohol y el tabaco en un grupo de mujeres adolescentes.

**Material y métodos:** La muestra estudiada está formada por 300 estudiantes de la Escuela Universitaria de Enfermería de la Universidad del País Vasco/EHU. A cada una de ellas se les realizó una extracción sanguínea para determinar colesterol total (CT), triglicéridos, HDLcolesterol (HDLc), LDLcolesterol (LDLc), apolipoproteína A1, y apolipoproteína B100. Los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, así como el consumo de alcohol, tabaco y la actividad física se registraron en un cuestionario y se les determinó peso, talla y perímetro abdominal.

**Resultados:** La edad media de la muestra estudiada fue de 20,62  $\pm$  2,5 años. Los valores medios del perfil lipídico se encontraron dentro de la normalidad, siendo las prevalencias de CT  $> 200$  mg/dl 9,18%, triglicéridos  $> 150$  mg/dl 2,04%, HDLc  $< 45$  mg/dl 5,1%, LDLc  $> 160$  mg/dl 2,04%, apolipoproteína A1  $< 120$  mg/dl 2,04% y apolipoproteína B100  $> 120$  mg/dl 1,02%. Los niveles de CT, triglicéridos, LDLc y apolipoproteína B100 no se correlacionaron de forma significativa con ninguna de las variables evaluadas. Los niveles de HDLc y apolipoproteína A se correlacionaron de forma negativa y significativa con el índice de masa corporal (-0,227 p < 0,05 y -0,226 p < 0,05 respectivamente) y el perímetro abdominal (-0,295 p < 0,001 y -0,237 p < 0,05 respectivamente) no encontrando correlación significativa con los antecedentes familiares, el ejercicio físico, el alcohol y el tabaco.

**Conclusiones:** Los resultados de este trabajo han evidenciado una asociación entre los niveles séricos de HDLc y apolipoproteína A1 con el perímetro abdominal y el índice de masa corporal en la muestra de jóvenes adolescentes. El conocimiento de factores asociados con un perfil lipídico alterado, en la adolescencia, puede contribuir a mejorar las políticas de prevención de la enfermedad cardiovascular.

Proyecto subvencionado por la 8<sup>a</sup> Convocatoria del Programa de Ayudas a Proyectos Sociales de la Bilbao Bizkaia Kutxa (BBK). I+D+I en Acción Social.

## CONTROL DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL HIPERTENSO

P. Tarraga, J. Solera, A. Celada, M.A. Palomino y M.A. López Cara

Centro de Salud de Albacete.

**Objetivo:** Establecer el grado de control de TA en pacientes con riesgo cardiovascular alto.

**Material y métodos:** Ámbito: población aleatoria mayores de 18a que acude a Centros de Atención Primaria de Albacete y Cuenca. Tipo de estudio: estudio epidemiológico, observacional, de corte transversal, descriptivo, multicéntrico y de ámbito provincial. Definición de

la población de estudio: los pacientes se captaron durante un periodo de 3 m en consultas de AP de forma aleatoria con edades superiores a 18 a en el contexto de la práctica clínica y actuación médica habitual. Variables e instrumentos de medida: los pacientes participantes que acudieron a la visita de control, se les realizó toma de TA y se les recogieron datos sobre las siguientes variables: sexo, edad, talla, peso, IMC, perímetro abdominal, FRCV, enf. cardiovasculares asociadas, antecedentes RCV, tratamientos antihipertensivos, tratamientos asociados, parámetros lipídicos, lesión de órganos diana y se les realiza durante la entrevista el test de cumplimentación de Morinsky-Green (adherencia al tratamiento). A los ocho días de la entrevista se les cita a consulta donde acuden con un control de TA medida con técnica AMPA del día anterior y se procede a colocarles Holter de TA (MAPA) durante 24 horas.

**Resultados:** Durante el periodo de estudio se captaron un total de 94 pacientes. Del total de la muestra el 68,1% fueron mujeres: 2 FRCV 23,4%; 3 FRCV 14,9%; TAS > 140 68,1%; TAD > 90 37%; Glucemia > 105 43,6%; COL-T > 220 51,1%; CLDL > 100 80%; CHDL < 34 34%; TRG > 200 18%; PCR alterada 10%. Los controles tensionales realizados en consulta, en domicilio (AMPA) y posteriormente con MAPA dieron los resultados que se muestran en las tablas.

**Tabla**

	TAS > 140	TAD > 90
TA consulta	69%	36%
AMPA	64,9%	36%

**Tabla. Cifras de TA por MAPA**

	TAS > 135	TAD > 85
TA actividad diaria	40,4%	34,4%
	TAS > 120	TAD > 70
TA reposo	39%	22%
TA media diaria	54%	26,4%

**Conclusiones:** Existe un alto porcentaje de paciente considerados de riesgo alto cuyas cifras tensionales están consideradas como mal control por las guías clínicas.

## EFFECTIVIDAD DE UN PROGRAMA DE ATENCIÓN INTEGRAL TRAS UN EVENTO CORONARIO

A. Zamora, G. Vázquez, M. Crespo, G. Paluzie, M. Vilaseca, C. Campoamor, A. Gibert, M. Palos y R. Massa

*Corporació de Salut del Maresme i la Selva. Hospital de Blanes. Girona.*

**Introducción:** Los pacientes con enfermedad cardiovascular precisan de un abordaje integral y coordinado.

**Objetivo:** Valorar la efectividad de un programa de atención basado en procesos dirigido a pacientes que han presentado un evento coronario.

**Material y métodos:** Los pacientes tras el alta hospitalaria son derivados para su seguimiento durante 6 meses a una Unidad de Riesgo Vascular. Plan formativo: charlas a pacientes y familiares durante el ingreso, charlas grupales extra-hospitalarias, consulta de enfermería con agenda autónoma. Plan de Implicación del paciente. Encuesta telefónica. Plan de actuación integral sobre los factores de riesgo. Plan personalizado de caminatas, entrega de podómetros, encuesta nutricional y elaboración de dieta, grupo de deshabituación tabáquica, realización de MAPA. Plan de detección de enfermedad arteriosclerótica subclínica. Plan de coordinación entre niveles asistenciales. Reuniones semanales con cardiología. Creación de una e-community. Reuniones tipo webinar. Elaboración de un informe de alta conjunto.

**Resultados:** Se incluyen 63 pacientes (40 V/ 23 M. Edad media 61 años) ingresados de en área de hospitalización de forma consecu-

tiva por SCA. En la encuesta telefónica el 100% de los pacientes se mostraron muy satisfechos con la atención global recibida, calificaron de muy bien o bien la información recibida sobre la enfermedad arteriosclerótica, manifestaron que siempre o casi siempre el programa les ha servido para adoptar hábitos cardiosaludables y calificaron la coordinación con atención primaria como muy buena o buena. Al finalizar el programa se obtuvieron mejorías de forma significativas respecto al inicio en la encuesta dietética, actividad física diaria, índice de masa corporal, hábito tabáquico, niveles de HbA1c y perfil lipídico. El 60,5% de los pacientes alcanzaron los objetivos combinados de no tabaquismo, HbA1c < 7 y C-LDL < 100. El 15,8% alcanzaron un IMC < 25. El 67% de los pacientes alcanzaron los objetivos lipídicos (C-LDL < 100 mg/dl) frente a un 37% en la atención convencional. Se ha diagnosticado un 4,5% de diabetes no conocida y un 13% de enfermedad arterial periférica subclínica.

**Conclusiones:** Los programas de atención al enfermo cardiovascular basados en el abordaje integral y coordinado son herramientas eficaces.

*Premio de la SEC al mejor Proyecto de Mejora de la Calidad Asistencial al Enfermo Coronario 2007.*

## EFFECTOS DE GW501516, UN ACTIVADOR DE PPAR $\beta/\delta$ , EN EL METABOLISMO LIPÍDICO HEPÁTICO EN RATONES ALIMENTADOS CON UNA DIETA RICA EN GRASAS

E. Barroso y M. Vázquez Carrera

*Unidad de Farmacología. CIBERDEM-ISCIII. Instituto de Biomedicina. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona.*

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

**Métodos:** Ratones macho CD1 fueron distribuidos en 3 grupos: control, dieta rica en grasa y dieta rica en grasa tratado con GW501516. Tras 21 días los animales se sacrificaron y se obtuvieron muestras de plasma e hígado.

**Resultados:** Los niveles de triglicéridos (TG) plasmáticos aumentaron un 75% en los animales tratados con dieta grasa, mientras que el grupo que además recibió GW501516 presentaba niveles similares a los del grupo control. A pesar de esto, el tratamiento con GW501516 no fue capaz de reducir los TG hepáticos. Aunque no se observaron cambios en la expresión de genes implicados en la síntesis y metabolismo de las lipoproteínas, los animales tratados con la dieta grasa presentaban niveles reducidos de pAMPK y aumentados de pERK1/2, cambio no observado en los animales tratados con GW501516. La administración de la dieta grasa también causó reducciones de genes implicados en el control de la oxidación de ácidos grasos (AG), como PGC1 $\alpha$  o lipina1 que fueron prevenidos por el tratamiento con GW501516 además de aumentar los niveles proteicos de PGC1 $\alpha$  y PPAR $\alpha$  nuclear activando la expresión de genes implicados en la oxidación de los AG. También se observó un aumento de los niveles de  $\beta$ hidroxibutirato en los animales que recibieron GW501516. El tratamiento con GW501516 aumentó la expresión del receptor de VLDL en hígado, pero no en otros tejidos como en músculo esquelético.

**Conclusiones:** Estos resultados parecen indicar que GW501516 puede reducir los niveles de TG en plasma aumentando la captación hepática de VLDL a través de su receptor. Este hecho puede explicar por qué el agonista PPAR $\beta/\delta$  no reduce la acumulación de TG hepáticos a pesar del aumento de la oxidación de AG. El incremento de la oxidación hepática de AG tras el tratamiento de GW501516 podría estar relacionado con la recuperación de la actividad AMPK y el aumento de lipina1 nuclear, lo que activaría la vía de PPAR $\alpha$ .

Estudio financiado por el proyecto SAF2006-01475 y SAF2009-06939 (MIC) y por el CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM, ISCIII).

### ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO Q223R DEL GEN RECEPTOR DE LA LEPTINA CON LA EDAD DE LA MENARQUÍA

A. García Anguita, P. Riestra y C. Garcés

Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

La asociación de la edad de la menarquía con factores genéticos está bien establecida y recientemente se ha comenzado a estudiar su relación con las alteraciones en genes de la leptina (LEP) y del receptor de la leptina (LEPR), implicados en la homeostasis de la energía, y por tanto en la regulación del peso corporal condicionante de la aparición de la menarquía. Nuestro propósito fue analizar la relación del polimorfismo Q223R en el gen del receptor de la leptina (LEPR Q223R) con la edad de la menarquía, en una muestra de población española de niñas puberales sanas. El estudio incluyó 338 niñas con una edad comprendida entre los 11 y 17 años. Los datos sobre la edad de la menarquía fueron recogidos mediante un cuestionario y el polimorfismo Q223R fue determinado mediante ensayos de discriminación alélica de Taqman®. Observamos que en las niñas portadoras del genotipo RR la menarquía aparecía antes (11,5 años) que en aquellas portadoras de los genotipos QR (11,9 años) o QQ (12,0 años) ( $p < 0,05$ ), de modo que la frecuencia del genotipo RR fue significativamente más elevada en las niñas cuya edad de menarquía era  $\leq 11$  que en las que la menarquía aparece a los 12 años o después (23,9% vs 7,8%;  $\chi^2: 11,17/p: 0,0008$ ). Asimismo, la frecuencia del genotipo RR en niñas con edad de menarquía de 12 años resultaba significativamente mayor que en niñas con edad de menarquía superior (16,8% vs 7,8%;  $\chi^2: 3,97/p: 0,0046$ ).

**Conclusiones:** El polimorfismo Q223R del gen del receptor de la leptina está asociado con variaciones en la edad de la menarquía en niñas españolas, estando el genotipo RR asociado a una aparición más temprana.

### REDUCCIÓN DE LIPOPROTEÍNAS REMANENTES EN ATLETAS DE MEDIO MARATÓN

M. González Muñoz<sup>a</sup>, V. Linares Vidal<sup>b</sup>, M. Bellés Mateu<sup>b</sup>, J.C. Vallvé Torrente<sup>a</sup>, L. Masana Marín<sup>a</sup> y J. Ribalta Vives<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unitat de Recerca en Lípids i Arteriosclerosi. Facultat de Medicina. Institut d'Investigacions Sanitàries Pere Virgili.

Universitat Rovira i Virgili. CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Reus;

<sup>b</sup>Unitat de Fisiologia Humana. Facultat de Medicina. Universitat Rovira i Virgili. Reus.

**Objetivo:** El ejercicio intenso modifica el perfil lipoproteico, favoreciendo una reducción en el riesgo cardiovascular. El objetivo de este estudio es establecer como un medio maratón puede alterar el perfil lipídico y, especialmente, la concentración de lipoproteínas remanentes en atletas amateurs.

**Material y métodos:** Se han determinado las concentraciones de triglicéridos, colesterol total, HDL, LDL y el colesterol transportado por el pool de lipoproteínas remanentes (RLPc), antes e inmediatamente después de la carrera, en 10 corredores de medio maratón.

**Resultados:** Al finalizar el medio maratón, los atletas presentaron una reducción media del 33,5% ( $p = 0,038$ ) en RLPc. Los dos parámetros que explican el 50,3% de la variabilidad en los valores de RLPc son los valores basales del propio RLPc y el LDLc. HDLc y LDLc aumentan y disminuyen respectivamente un 18% ( $p = 0,002$ ) y un 6% ( $p = 0,030$ ) al finalizar la carrera. El colesterol y los triglicéridos tota-

les presentan una alta variabilidad interindividual en respuesta al ejercicio intenso.

**Conclusiones:** El ejercicio intenso en forma de medio maratón permite disminuir significativamente las concentraciones de colesterol transportado por lipoproteínas remanentes y contribuye a mejorar el perfil lipídico antiaterogénico ya que favorece la disminución de LDLc y el aumento de HDLc.

Fuentes de financiación: Proyecto FIS (PI081579).

### IMPLICACIONES DEL METABOLISMO DEL MEVALONATO EN LA PROGRESIÓN DEL CICLO CELULAR

C. Martín-Sánchez, J.M. Pérez-Martín, G. de la Peña, J. Martínez-Botas y M.A. Lasunción

Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

**Introducción:** Es bien conocido el requerimiento de colesterol para un correcto crecimiento y proliferación de las células de mamíferos. Las estatinas, que inhiben la biosíntesis de colesterol al nivel de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, bloquean el ciclo celular en la fase G1 inhibiendo la síntesis de DNA. En estas condiciones, la adición únicamente de colesterol es insuficiente para evitar el efecto de la droga mientras que la adición de mevalonato exógeno restablece la proliferación, lo que demuestra la necesidad de un derivado no esteroídico del mevalonato para la correcta progresión del ciclo celular. Sin embargo, algunos estudios han sugerido que algún derivado no esteroídico del mevalonato podría inhibir el crecimiento celular. El objetivo del presente trabajo fue determinar los efectos sobre el ciclo celular de la inhibición de la mevalonato pirofosfato descarboxilasa (MPPDC), enzima que cataliza la conversión de mevalonato 5-pirofosfato a isopentenil pirofosfato en la ruta de biosíntesis de colesterol.

**Material y métodos:** Las células HL-60 y Molt4 se incubaron en un medio libre de colesterol (ITS) y se trataron con 6-fluoromevalonato, un inhibidor de la MPPDC. La síntesis de DNA se estudió mediante la incorporación de BrdU y el ciclo celular por marcaje con yoduro de propidio, seguido del análisis por citometría de flujo. La presencia de dobles roturas en el DNA se analizó por marcaje de la proteína gamma-H2AX mediante inmunocitoquímica. La biosíntesis de colesterol se determinó analizando la incorporación de [14C]-acetato a esterolos mediante HPLC.

**Resultados:** A una concentración de 100  $\mu$ M, el 6-fluoromevalonato redujo la biosíntesis de colesterol en un 40%. En estas condiciones, el análisis del ciclo celular mostró un retraso en la fase S (replicación del DNA) acompañado de un bloqueo de la incorporación de BrdU al DNA y una disminución de la proporción de células en G2/M. Además, la presencia del inhibidor produjo el incremento de la forma fosforilada de Chk1, una proteína implicada en la respuesta al daño en DNA mediada por ATM, y de la presencia de gamma-H2AX, marcador de dobles roturas en el DNA. La adición de farnesil pirofosfato o geranilgeranilo pirofosfato al medio del cultivo no previno ninguno de estos efectos indicando que no se debían a una deficiencia de isoprenos. El tratamiento con lovastatina, en cambio, mitigó estos efectos mientras que la adición de mevalonato los agravó.

**Conclusiones:** Los resultados muestran que la acumulación de mevalonato pirofosfato o alguno de sus derivados, causada por la inhibición experimental de la mevalonato pirofosfato descarboxilasa afecta la maquinaria de replicación del DNA, produciendo una inhibición de su síntesis, un retraso en el avance a través de la fase S del ciclo celular, y la acumulación de dobles roturas en el DNA. Estos efectos se previenen disminuyendo la disponibilidad de mevalonato como lo demuestra la inhibición de la HMG-CoA reductasa. Estos resultados demuestran la existencia de una nueva conexión entre la biosíntesis de colesterol y la proliferación celular.

## DISORDERS IN CALCIUM SIGNALING OF ARTERIAL SMOOTH MUSCLE FROM OLD PATIENTS APPEAR LINKED WITH ULTRASTRUCTURAL DETERIORATION

J. Navarro-Dorado<sup>a</sup>, M. Ramajo<sup>a</sup>, S. Redondo<sup>a</sup>, M. García Alonso<sup>b</sup>, C. van Breemen<sup>c</sup>, N. Fameli<sup>b</sup> y T. Tejerina<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Pharmacology. School of Medicine.

Universidad Complutense de Madrid; <sup>b</sup>Service of Surgery II.

Hospital Clínico San Carlos. Madrid; <sup>c</sup>Department of Anesthesiology. Pharmacology and Therapeutics. The University of British Columbia. Vancouver. Canada.

**Introduction:** Adrenergic activation of systemic arterial smooth muscle (ASM) is characterized by asynchronous Ca<sup>2+</sup> waves, which are due to regenerative release of sarcoplasmic reticulum (SR) Ca<sup>2+</sup>. To maintain repetitive Ca<sup>2+</sup> waves the SR must be refilled from the extra-cellular space via plasma membrane (PM)-SR junctions (20-nm-wide PM-SR appositions). We have recently reported that human mesenteric ASM derived from older patients does not exhibit asynchronous Ca<sup>2+</sup> oscillations and that this signaling malfunction appears to be associated with a low density of PM-SR junctions. We have also computationally simulated the process required for matching the rate of refilling to the rate of SR Ca<sup>2+</sup> release during the maintained Ca<sup>2+</sup>.

**Methods:** Human mesenteric artery rings from abdominal surgery were processed for transmission electron microscopy and smooth muscle cell images were obtained from 80-nm sample sections.

**Results:** Our ultrastructural observations on human ASM cells and previous model results allow us to calculate that the density of PM-SR junctions in smooth muscle of elderly patients (SR apposing less than 2% of the PM) falls below the threshold for maintaining an SR refilling rate required for the maintenance of asynchronous Ca<sup>2+</sup> waves (PM-SR apposition about 12% of the PM).

**Conclusions:** We conclude that degradation of arterial Ca<sup>2+</sup> signaling during human aging appears to be associated with a loss of PM-SR junctions.

## CD34+/CD144+ CELL DEPLETION IN CORONARY ARTERY BYPASS PATIENTS IS NOT RELATED TO INCREASED APOPTOSIS BY PLASMATIC TGF-BETA

M. Ramajo<sup>a</sup>, S. Redondo<sup>a,b</sup>, A. González-Rocafort<sup>c</sup>, J. Navarro-Dorado<sup>a</sup>, F. Reguillo<sup>c</sup>, M. Carnero<sup>c</sup>, E. Rodríguez<sup>c</sup> y T. Tejerina<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Pharmacology. School of Medicine.

Universidad Complutense. Madrid; <sup>b</sup>Service of Hematology.

Hospital Clínico San Carlos. Madrid; <sup>c</sup>Service of Cardiac Surgery.

Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

**Introduction:** Coronary atherosclerotic disease has been linked to endothelial progenitor cell (EPC) depletion and functional impairment. We assessed the number of CD34+/KDR+ and CD34+/CD144+ cells in coronary artery bypass grafting (CABG) patients, compared to valvular patients, and the apoptotic effect of the plasma from these two groups on early outgrowth cells (EOCs) from healthy donors.

**Methods:** CD34+/KDR+ and CD34+/CD144+ cell numbers were assessed by flow cytometry. EOCs were obtained from buffy coats from healthy donors. Apoptosis was measured as DNA fragmentation. In vitro expression of CD34 and CD144 was assessed by Western blot.

**Results:** We found a lower number of CD34+/CD144+ cells in CABG patients compared to valvular, but a higher number compared to healthy controls. Plasma from CABG patients decreased apoptosis in cultured EOCs from healthy donors (day 7); this effect was abrogated by the TGF-beta1 blockers SIS3 and SB-431542. Prior to apoptosis protection, in cultured cells from healthy donors (day 4), plasma from CABG increased CD34 and CD144 expression, contrary to what found in the blood of the patients.

**Conclusions:** CABG patients possess a lower number of CD34+/CD144+ cells than valvular ones. Plasma from CABG patients is antiapoptotic for EOCs from healthy donors and increases the expression of both CD34 and CD144. Suboptimal number of CD34+/CD144+ in vivo may be mediated by a primary bone marrow defect rather than a deleterious effect of plasma.

## ESTUDIO DE LOS DOMINIOS LIPID RAFTS Y DE LOS RECEPTORES Y RUTAS DE SEÑALIZACIÓN ASOCIADOS, EN MEMBRANAS DE TESTÍCULOS DE RATONES KNOCKOUT PARA LIPASA SENSIBLE A HORMONAS

M.E. Casado, L. Huerta, N. Quesada, P. Mariscal, M.A. Lasunción, R. Bustó y A. Martín-Hidalgo

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

**Introducción:** La lipasa sensible a hormonas (HSL) es una enzima intracelular que hidroliza distintos glicéridos y ésteres de colesterol. Los ratones knockout (KO) para HSL son estériles y acumulan ésteres de colesterol especialmente. Los *lipid rafts* son zonas de la membrana plasmática ricas en colesterol y esfingolípidos, que actúan como plataformas de integración de la señalización celular. Los receptores scavenger de clase B tipo I (SRBI) median la captación selectiva de ésteres de colesterol de las HDL y esta descrito que se localizan en los *lipid rafts*.

**Objetivo:** Determinar si la deficiencia de HSL, que impide la adecuada movilización del colesterol esterificado intracelular, altera la composición de los *lipid rafts* y la localización de receptores en los mismos.

**Métodos:** Se obtuvieron las membranas celulares de los testículos de ratón y se aislaron los *lipid rafts* mediante homogenización en tampon carbonato y fraccionamiento en gradiente de densidad. La expresión de proteínas se analizó mediante western-blot. Resultados: En los testículos de los ratones KO para HSL, se observa una desestructuración de los *lipid rafts*, con un desplazamiento de la proteína caveolina-1, normalmente asociada a estos dominios, hacia los dominios no *raft*. En cuanto a la SRBI, la forma madura, que está presente en ambos dominios de la membrana plasmática (*raft* y no *raft*), muestra un aumento en su expresión en los testículos KO para HSL. La forma no procesada de SRBI sólo se encuentra presente en los dominios no *raft* y su expresión aumentó en los ratones KO. Por último, la pérdida de HSL indujo un aumento de la expresión de las formas fosforiladas de ERK, AKT y SRC en los extractos de los testículos de ratón KO para HSL, no habiendo cambios en las formas totales.

**Conclusiones:** Los testículos de ratones KO para HSL presentan una desestructuración de los dominios *lipid raft* de la membrana plasmática y un aumento de la expresión de SRBI en estos dominios. Estos cambios se correlacionan con la activación de las diferentes rutas de señalización y pueden estar asociados con la esterilidad de estos ratones.

## MEDICIÓN AUTOMÁTICA DE LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA COMO MÉTODO SCREENING DEL ÍNDICE TOBILLO-BRAZO

A. Pedragosa<sup>a</sup>, C. Sanclemente<sup>b</sup>, E. Corbella<sup>b</sup>, R. Pujol<sup>b</sup> y X. Pintó<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna. Consorci Hospitalari de Vic;

<sup>b</sup>Unidad Funcional de Riesgo Vascular. Hospital de Bellvitge. Hospital de Llobregat. Barcelona.

**Introducción:** La medición del índice tobillo-brazo (ITB) mediante Doppler es un método excelente para el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica de miembros inferiores (EAP), aunque para su realización se requieren unos 20 minutos, personal formado y un equipo específico. El uso de un método sencillo y rápido para el diagnóstico de la EAP podría aumentar su uso, detectando los pacientes en la fase asintomática.

**Objetivo:** Determinar la eficacia y reproducibilidad de un método de cribado para la detección de EAP mediante un aparato automático validado de presión arterial comparado con el método Doppler, considerado como el "gold estándar".

**Material y métodos:** Pacientes mayores de 50 años con algún factor de riesgo vascular ingresados en el servicio de Medicina Interna por cualquier causa. Medición de la presión arterial sistólica en las cuatro extremidades mediante las dos técnicas: el doppler (mini Doppler ES 100) y el aparato automático de presión arterial (OMROM M3). Se calculó el ITB mediante la fórmula establecida y se compararon las dos técnicas. Para el análisis estadístico se ha usado el paquete SPSS y el método Bland y Altman's para el cálculo de la concordancia y el cociente de correlación intraclasses.

**Resultados:** Se ha realizado las dos técnicas a 145 pacientes. Edad media 70 años ( $\pm 10$ ), el 53% mujeres. Según los factores de riesgo vascular: 73% hipertensión, 56% dislipemia, 41% diabetes mellitus, 19% fumadores activos. Únicamente el 15% de los pacientes estudiados presentaban claudicación intermitente. Al comparar las dos técnicas observamos que para un valor de ITB menor o igual a 0,95 obtenido con el aparato automático obtenemos una sensibilidad del 66% con una especificidad del 86%. Hemos obtenido un coeficiente de correlación intraclasses adecuado ( $ICC = 0,769$ ). Con la medición del ITB mediante esfigmomanometría es posible el ahorro del 52% de las mediciones con Doppler, pudiendo reducir el tiempo de exploración en 4 horas por cada 100 pacientes estudiados.

**Conclusiones:** La medición del ITB mediante un aparato automático de presión arterial es un método útil para el cribado de la EAP que es más sencillo y rápido que el Doppler cuando se establece un valor de corte para el diagnóstico de EAP menor o igual a 0,95.

## EFFECTO DE LA HIPOXIA EN LA OBTENCIÓN Y CULTIVO DE CÉLULAS ENDOTELIALES PROGENITORAS CIRCULANTES

M. Aceves y A.L. García-Otín

*Laboratorio de Investigación Molecular. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.*

**Introducción:** Las células endoteliales progenitoras circulantes (CEPCs) son consideradas como una población heterogénea originada en médula ósea con capacidad de reparación del endotelio vascular y potencial vasculogénico. Entre las distintas clases de CEPCs que se pueden obtener in vitro, existen unas cuya aparición es temprana y forman agrupaciones de células con escaso potencial proliferativo, y otras, de aparición más tardía y con morfología endotelial, denominadas células formadoras de colonias endoteliales (CFCEs), que son consideradas como las que mejor conservan las características de células progenitoras por su capacidad de proliferación elevada y de formación e integración en estructuras capilares tanto in vitro como in vivo. La hipoxia es un potente estímulo para el desarrollo de procesos angiogénicos y una condición favorable para el mantenimiento in vitro de distintas poblaciones de células troncales y progenitoras.

**Objetivo:** Evaluar el efecto de la condición de hipoxia en el proceso de obtención de CFCEs y en su mantenimiento y expansión in vitro.

**Métodos:** Se desarrolló el protocolo de obtención de CFCEs a partir de la fracción de células mononucleares de sangre periférica obtenida de donantes sanos dividiendo la preparación entre condiciones de normoxia y de hipoxia. Parte de los estudios se hicieron sobre células obtenidas en condiciones habituales y distribuidas entre las condiciones de normoxia e hipoxia en los primeros pases. Se evaluó la capacidad proliferativa de las CFCEs en las distintas condiciones y se analizaron distintos marcadores de células endoteliales (VEGFR2, CD31, CD144, CD146) y progenitoras (CD34, CD133, c-KIT, CXCR4) mediante citometría de flujo.

**Resultados:** No se observaron diferencias significativas en el plazo de aparición ni en el número de colonias con la morfología típica obte-

nidas en normoxia o en hipoxia. El ritmo de proliferación fue similar en ambas condiciones, así como los perfiles de marcadores celulares analizados.

**Conclusiones:** Estos resultados preliminares indican que la hipoxia no influiría significativamente en la eficacia de la obtención in vitro de las CFCEs, ni en sus características morfológicas, aunque se requiere profundizar en la caracterización del potencial regenerativo de las células obtenidas en condiciones de hipoxia.

## LA COLECISTECTOMÍA EN LOS PACIENTES CON ARTRITIS SE RELACIONA CON UN PERFIL LIPÍDICO FAVORABLE

C. García-Gómez, J. Valverde, J.M. Nolla, R. Borrallo, M. Mauri y X. Pintó

*Consorci Sanitari de Terrassa. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.*

**Introducción:** Los pacientes con AR (artritis reumatoide) presentan una mortalidad aumentada respecto a la población general, atribuida a un incremento de las enfermedades cardiovasculares, en parte relacionado con alteraciones del metabolismo lipídico. Por otro lado se ha descrito que los pacientes colecistectomizados presentan concentraciones plasmáticas más bajas de colesterol debido a una disminución de su reabsorción intestinal por falta de sales biliares.

**Objetivo:** Evaluar el perfil lipídico de los pacientes con AR colecistectomizados respecto a los que no lo están.

**Material y métodos:** Se estudiaron a 108 pacientes (77% mujeres y edad media de 62 años) diagnosticados de AR. De forma protocolizada se realizó a todos una ecografía abdominal, una extracción sanguínea para analizar el perfil lipídico (colesterol total (CT), C-HDL, C-HDL/CT, C-HDL3, C-HDL2, C-HDL2/C-HDL, C-VLDL, C-LDL, ApoA-I, ApoB, triglicéridos, lipoproteína [a]), y se valoró la actividad de la enfermedad mediante parámetros clínicos y analíticos.

**Resultados:** De los 108 pacientes evaluados, 12 presentaban litiasis vesicular y 18 estaban colecistectomizados. Los pacientes con AR colecistectomizados tenían unas concentraciones plasmáticas de Apo A-I y C-HDL3 más elevadas respecto a los no colecistectomizados, y unos cocientes C-HDL/CT, C-HDL/C-LDL y Apo A-I/C-HDL también superiores. Los pacientes con litiasis biliar no colecistectomizados no mostraron diferencias significativas en ninguno de los parámetros estudiados respecto al resto de pacientes.

**Conclusiones:** Los pacientes con AR colecistectomizados presentan un perfil lipídico favorable relacionado con el metabolismo de las lipoproteínas de alta densidad.

## ÍNDICE DE RIGIDEZ ARTERIAL AMBULATORIO Y LESIÓN DE ÓRGANOS DIANA EN HIPERTENSOS CON Y SIN TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO

M.A. Gómez Marcos, A. García García, L. García Ortiz, J.I. Recio Rodríguez, C. Patino Velasco, C. Rodríguez Martín, A. de Cabo Laso, B. Salgado Sánchez, C. Castaño Sánchez y L. Gómez Sánchez

*Unidad de Investigación de la Alamedilla.*

**Objetivo:** El aumento de la rigidez arterial es útil para predecir el riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos. El objetivo de este trabajo es analizar la relación existente entre el índice de rigidez arterial ambulatorio (AASI) y la lesión subclínica asociada (SOD), a nivel renal, cardiaco y vascular en pacientes hipertensos con y sin tratamiento antihipertensivo.

**Métodos:** Evaluamos la relación entre el AASI y la SOD en 554 pacientes hipertensos con y sin tratamiento antihipertensivo (edad media  $57 \pm 12$ , hombres 60,6%). El índice de rigidez arterial ambulatorio (AASI), se calculó como 1 menos la pendiente de la recta de

regresión de la presión arterial sistólica y la diastólica, medidas mediante monitorización de 24 horas. Toma valores entre 0 y 1 La lesión renal se valoró con el filtrado glomerular y la microalbuminuria; la vascular, mediante el grosor íntima/media carotídeo (IMT) e índice tobillo/brazo; y la cardiaca mediante el producto duración voltaje de Cornell y el índice de masa ventricular izquierda.

**Resultados:** El AASI medio fue de  $0,38 \pm 0,07$ , en tratados  $0,39 \pm 0,07$  y sin tratar  $0,37 \pm 0,06$ . Presentó correlación positiva con el IMT ( $r = 0,417$ ,  $p < 0,001$ ), con el producto duración voltaje de Cornell ( $r = 0,188$ ,  $p < 0,001$ ), y negativa con la fórmula de Cockcroft-Gault ( $r = -0,205$ ,  $p = 0,001$ ) y el índice tobillo/brazo. El ASSI es mayor en los sujetos con SOD vascular, valorada tanto con IMT ( $0,424 \pm 0,060$  frente a  $0,367 \pm 0,062$ ;  $p < 0,001$ ), como con índice tobillo/brazo ( $0,393 \pm 0,065$  frente a  $0,375 \pm 0,065$ ;  $p < 0,05$ ). También el AASI es mayor en pacientes con SOD cardiaco valorado con ECG ( $0,408 \pm 0,064$  frente a  $0,347 \pm 0,080$ ) ( $p < 0,05$ ), pero no hay diferencias en los que se valoró con ecocardiograma. Respecto a la SOD renal el AASI es mayor únicamente con la valoración de la lesión por la tasa de filtrado glomerular ( $0,413 \pm 0,712$  frente a  $0,377 \pm 0,064$ ;  $p = 0,001$ ) pero no con el índice albúmina/creatinina. Las variables asociadas a la presencia de alguna SOD han sido el AASI (OR = 3,89) y el tabaco (OR = 1,55). Las variables asociadas al IMT han sido el tabaquismo y el perímetro de la cintura; al filtrado glomerular (CG) el AASI, el body mass index y el perímetro de cintura y al índice tobillo/brazo el tabaquismo, el colesterol total y la HbA1c.

**Conclusiones:** El aumento del ASSI implica una mayor presencia de lesión subclínica asociada, vascular, cardiaca y renal, en pacientes con hipertensión esencial en tratamiento antihipertensivo o sin él. Por lo tanto el AASI puede proporcionar un valor predictivo adicional en la evaluación del riesgo vascular. Por último consideramos que son necesarios estudios prospectivos del AASI en la población general para determinar el posible aumento de rigidez arterial en los primeros estadios de la hipertensión y previo también a la aparición de SOD.

#### EL AUMENTO DE LA VELOCIDAD DE LA ONDA DE PULSO NO SE ASOCIA CON LA ELEVACIÓN DEL ÍNDICE DE AUMENTO EN HIPERTENSOS CON ENFERMEDAD RENAL

M.A. Gómez Marcos, L. García Ortiz, J.I. Recio Rodríguez, E. Rodríguez Sánchez, M.C. Patino Alonso, L. Gómez Sánchez, D. Méndez Soto, J. Prieto Matos, A. Martínez Royo y M.P. Delgado Benito

Unidad de Investigación de la Alamedilla.

**Introducción:** El aumento de rigidez arterial (RA) se asocia con mayor morbilidad cardiovascular. El patrón oro aceptado actualmente para evaluar la rigidez arterial es la velocidad de la onda del pulso carótido femoral. No existen trabajos que relacionen la VOP con el índice de aumento para valorar la rigidez arterial en hipertensos con enfermedad renal.

**Objetivo:** Relación entre velocidad de la onda de pulso (VOP) e índice de aumento (IA) en personas hipertensas con y sin enfermedad renal.

**Métodos:** Se incluyeron 406 hipertensos con función renal normal y 72 con función alterada. La rigidez arterial se estimó con la VOP y con el IA. Se siguieron los criterios de la guía europea de hipertensión de 2007 para valorar la existencia o no de enfermedad renal.

**Resultados:** La VOP fue  $8,98 \pm 2,15$  y  $10,17 \pm 3,01$  m/seg ( $p < 0,05$ ) y el IA  $30,06\% \pm 12,46$  y  $30,23\% \pm 12,56$  ( $p > 0,05$ ) en hipertensos con función renal normal y función renal alterada respectivamente. La VOP presenta una correlación positiva con la presión de pulso central ( $0,279^{**}$ ), presión sistólica central ( $0,273^{**}$ ), presión arterial media

central ( $0,214^{**}$ ) y con la creatinina ( $0,165^*$ ), e inversa con el filtrado glomerular valorado con la fórmula de CKDEPI ( $-0,272^{**}$ ). El IA presenta una correlación inversa con el filtrado glomerular valorado con el CKDEPI ( $-0,209^{**}$ ), la presión de pulso central ( $-0,233^{**}$ ), creatinina ( $-0,210^{**}$ ), frecuencia cardiaca ( $-0,438^{**}$ ) y correlación positiva con la presión de pulso central ( $0,514^{**}$ ), presión sistólica central ( $0,410^{**}$ ) y presión media central ( $0,217^{**}$ ). En el modelo de regresión múltiple, la edad, sexo, frecuencia cardiaca media, PAS periférica, perímetro de la cintura, creatinina y filtrado glomerular estimado con CKDEPI, explicaron el 58,7% de la variabilidad de la VOP. Cuando la IA se utilizó como variable dependiente en el mismo modelo, los parámetros que valoran la enfermedad renal ya no aparecían como factores determinantes de la variabilidad, explicando el 39% de la misma la edad, sexo, frecuencia cardiaca media, PAS periférica, PAS central e IMC.

**Conclusiones:** En conclusión la rigidez arterial es mayor en hipertensos con enfermedad renal valorada con la VOP. Sin embargo, la enfermedad renal no se asocia con la rigidez arterial cuando esta fue valorada con el IA. Esto confirma que las dos medidas para valorar la rigidez en la práctica clínica no son superponibles en este grupo de pacientes.

#### EL LISINOPRIL DISMINUYE LA EXPRESIÓN DE FIBULINAS 1, 2 Y 4 EN CÉLULAS MUSCULARES LISAS DE ARTERIA CORONARIA HUMANA

N. Serra Encinas, R. Rosales Ribas, J.C. Vallvé Torrente y L. Masana Marín

Facultat de Medicina. Unitat de Recerca en Lipids i Arteriosclerosis. Universitat Rovira i Virgili. CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV). Reus.

**Introducción:** Las fibulinas son proteínas que tienen como función estructurar y remodelar la matriz extracelular. Una variación en la función de estas proteínas, puede modificar la matriz extracelular produciendo cambios en la rigidez de la pared vascular, proceso implicado en la hipertensión. Nuestra hipótesis es que los fármacos antihipertensivos amlodipina y lisinopril podrían actuar sobre las fibulinas, esto representaría un mecanismo alternativo de regulación de la tensión arterial. Por lo tanto el objetivo de este trabajo es estudiar el efecto de la amlodipina y del lisinopril sobre la expresión génica y proteica de fibulinas en células musculares lisas de arteria coronaria humana (HCASMC).

**Métodos:** Se incubaron HCASMC con amlodipina (5-10 uM) y lisinopril (50-150 uM) durante 24 horas (condiciones derivadas del estudio de citotoxicidad). La expresión génica se analizó mediante RT-PCR a tiempo real (AB 7900 HT), utilizando GAPDH como control endógeno, y aplicando el método de  $2^{-\Delta\Delta Ct}$ . La expresión proteica se analizó mediante WB. Las proteínas estudiadas fueron las fibulinas 1, 2, 4 y 5.

**Resultados:** Los resultados obtenidos de cinco experimentos independientes, muestran que la incubación de HCASMC con lisinopril (50-150 uM) a 24h disminuye de manera dosis dependiente y significativamente la expresión génica de fibulina 1, 2 y 4 un 30, 30 y 40% respectivamente. Así mismo, el lisinopril (50-150 uM) también produjo un descenso en la expresión proteica de la fibulina 1 y 2 del 40 y 25% respectivamente. No se han obtenido cambios en las expresiones génica y proteica de fibulina5. Por otro lado, la amlodipina no modifica la expresión de las fibulinas a las 24 h de incubación ni a las concentraciones estudiadas.

**Conclusiones:** Los resultados preliminares indican que el lisinopril podría afectar a la estructura y la remodelación de la matriz extracelular y de esta manera modular la tensión arterial.

## PAPEL DE LA SUBUNIDAD B1 DEL CANAL MAXI-K SOBRE LA PATOGENIA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL, CON ESPECIAL REFERENCIA A LA HIPERTENSIÓN QUE ACOMPAÑA AL SÍNDROME DE APNEA DEL SUEÑO

R. Moreno-Luna<sup>a</sup>, A. Sánchez-Armengol<sup>b</sup>, M.C. Pizarro<sup>b</sup>, A. Vallejo<sup>b</sup>, F. Capote<sup>b</sup> y P. Stiefel<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Biomedicina. Sevilla; <sup>b</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

**Introducción:** El canal Maxi K regula el tono vascular y parece vincular el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) con un mayor riesgo cardiovascular. Aunque la hipertensión y las lesiones vasculares son muy frecuentes en esta patología, no todos los pacientes con SAOS son hipertensos, por lo que los mecanismos subyacentes a esta relación no se entienden bien.

**Objetivo:** Pretendemos averiguar si la determinación la actividad de dicha subunidad, mediante un simple test en leucocitos de sangre periférica, es capaz de discriminar cual es la población en situación de riesgo vascular. Así como la posible relación entre la expresión de dicha subunidad y la disfunción endotelial en estas poblaciones.

**Material y métodos:** La población de este estudio está compuesta por personas con SAOS, es decir con un Índice de Apnea-Hipopnea (IAH) > 15, dicha población fue dividida en dos grupos, personas con SAOS e Hipertensión (HT) y personas solo con SAOS, dichos grupos fueron sometido a un tratamiento con Presión Positiva Continua en vía Aérea (CPAP) de tres meses de duración. Antes y después del tratamiento se determinó la HT (monitorización 24 horas), se les realizó un estudio de la respuesta hiperémica post-isquemia mediante fluimetría (láser doppler, perimed®, Suecia) y se cuantificó la expresión de la subunidad B1 del canal Maxi-K por PCR cuantitativa. *t* de Student para medidas apareadas, *p* < 0,05.

**Resultados:** En este contexto hemos observado como el tratamiento con CPAP, puede mejorar la expresión de la subunidad B1 del canal Maxi-K, al menos en sujetos con un IAH > 65, así mismo, estamos observando ligeras mejorías en la tendencia (*p* = 0,061) tanto en la expresión de la Subunidad B1 como en el Área de Hiperemia (parámetro estadístico utilizado para medir la función endotelial), al analizar antes y después de la CPAP a personas diagnosticadas con un SAOS e HT. Efecto que no se observa en personas solo diagnosticadas con SAOS.

**Conclusiones:** Esto resultados observados hasta la fecha, podrían explicar al menos en parte la posible relación existente entre la hipoxia generada durante la noche en estas personas y la HT.

## EFFECTO DE LA DIETA MEDITERRÁNEA SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL: SUBESTUDIO DE MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE PA (PREDIMED-MAPA)

M. Doménech Feria-Carota, R. Estruch Ribab, A. Coca Payerasa y E. Ros

Hospital Clínic. Barcelona.

**Introducción:** El estudio PREDIMED es un estudio diseñado para evaluar el efecto a largo plazo de la dieta mediterránea (DMed) sobre la incidencia de enfermedades cardiovasculares en pacientes de alto riesgo cardiovascular. Un objetivo secundario es estudiar el efecto de la DMed sobre las cifras de presión arterial.

**Objetivo:** Evaluar el efecto una dieta suplementada con aceite de oliva virgen o frutos secos frente a una control baja en grasa, sobre las cifras de PA obtenidas mediante monitorización ambulatoria de la PA de 24 h (MAPA) en una cohorte de pacientes de elevado riesgo cardiovascular definido por al menos 1 de los 2 siguientes criterios: diabetes tipo 2 o presentar 3 o más factores de RCV (fumador, hipertensión, dislipemia, IMC ≥ 25 Kg/m<sup>2</sup> o historia familiar de ECV prematura).

**Métodos:** Estudio longitudinal de intervención dietética. Las características antropométricas de peso, talla y cintura así como la medida de la PA en la consulta y por MAPA, se realizaron en la visita basal y tras un año de intervención dietética, sin la modificación de otros aspectos dietéticos, como la ingesta de sal o alcohol, fármacos antihipertensivos o estatinas a lo largo del seguimiento.

**Resultados:** Hasta el momento se han analizado 49 participantes (27V/22M) que fueron aleatorizados a un grupo de dieta baja en grasa (DBG, *n* = 16), DMed + aceite de oliva virgen (AOV, *n* = 19) y DMed + frutos secos (FS, *n* = 14). Las cifras basales medias de PA en la consulta y por MAPA de los 49 individuos fueron de 144 ± 19/81 ± 11 mmHg y 120 ± 13/71 ± 8 mmHg, respectivamente, sin diferencias significativas entre los 3 grupos. Al año no hubo diferencias significativas en cuanto a la variación de peso (grupo DBG:+ 1,1 Kg; grupo AOV:+ 0,7 Kg; grupo FS: -1,1 Kg). Las cifras de PA clínica descendieron de modo similar en los 3 grupos (grupo DBG: -14/-8 mmHg; grupo AOV: -21/-8 mmHg y grupo FS: -19/-8 mmHg). Sin embargo, si encontramos diferencias en las cifras obtenidas por MAPA entre los 3 grupos de forma que al año se observó un incremento de 1,2/1,4 mmHg en el grupo de DBG mientras que los valores de PA ambulatoria descendieron -2,6/-1,4 mmHg en el grupo de AOV y -5,7/-3,7 mmHg en el grupo de FS. Los valores ambulatorios de PA diastólica del grupo de FS fueron significativamente (*p* = 0,027) más bajos en comparación con los valores del grupo DBG.

**Conclusiones:** La dieta mediterránea suplementada con AOV o FS induce efectos beneficiosos a largo plazo sobre los valores ambulatorios de PA en pacientes con elevado riesgo cardiovascular, particularmente aquellos que recibían suplementos en FS.

## LA ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA SE ASOCIA A UN MAYOR RATIO DE CD163/TWEAK. INTERACCIÓN CON LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

J.A. Moreno<sup>a</sup>, T. Dejouvenel<sup>b</sup>, J.L. Martín-Ventura<sup>a</sup>, J. Egido<sup>a</sup>, O. Meilhac<sup>b</sup> y L.M. Blanco-Colio<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio de Nefrología Experimental y Patología Vascular. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma. Madrid;

<sup>b</sup>Inserm. U698. Université de Paris 7. Francia.

**Introducción:** CD163 actúa como receptor scavenger de la hemoglobina y de TWEAK (tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis), los cuales están implicados en diversas acciones que condicionan el desarrollo de la aterotrombosis. Nuestro objetivo fue analizar la importancia de la interacción TWEAK-CD163 en la enfermedad arterial periférica (EAP), y si la presencia de hipertensión modulaba dicha asociación.

**Métodos:** Los niveles de TWEAK y CD163 fueron evaluados en el plasma de pacientes con EAP (*n* = 155) y en sujetos control (*n* = 251) (ELISA) y en placas de femorales aterotrombóticas (*n* = 38) y aortas sanas humanas (*n* = 14) (inmunohistoquímica, ELISA).

**Resultados:** Los pacientes con EAP presentaban una tendencia a tener unos menores niveles plasmáticos de TWEAK [134 (110-204) vs 147 (119-205) pg/mL, (mediana (RIC); *p* = 0,067)] y mayores niveles de CD163 [367 (269-506) vs 288 (234-369) ng/mL (mediana (RIC), *p* < 0,001] que los controles. El análisis del medio condicionado procedente del cultivo de placas femorales y aortas sanas humanas reveló que se liberaba mucho más CD163 en el tejido aterotrombótico que en el sano, al contrario que para TWEAK (*p* < 0,05). Al clasificar a los pacientes atendiendo a la severidad de la enfermedad, el cociente CD163/TWEAK fue significativamente mayor en aquellos pacientes con peor pronóstico (*p* = 0,049). Encontramos una interacción significativa entre los niveles de CD163 y la hipertensión sobre el riesgo de sufrir EAP (*p* = 0,013). Así, la asociación entre CD163 y EAP fue mayor en hipertensos que en individuos normotensos [OR (IC95%) por 100 ng/mL, 2,17 (1,50-3,14) vs 1,21 (0,96-1,53)]. Observamos una

competencia entre la hemoglobina y TWEAK por su aclaramiento a través de CD163 in vitro. Finalmente observamos un efecto del estrés oxidativo sobre la liberación del CD163 de la membrana de los macrófagos.

**Conclusiones:** Nuestros resultados sugieren que el cociente TWEAK-CD163 se asocia con la carga aterotrombótica en la EAP, sugiriendo que el balance entre TWEAK y CD163 puede reflejar la progresión de la aterotrombosis. Además, nuestros datos muestran un posible papel del CD163 en la hipertensión, el cual se asocia al desarrollo de la enfermedad arterial periférica.

#### IDENTIFICANDO PACIENTES DE ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR: COMPARACIÓN DE 2 TABLAS DE RIESGO CON EL CÁLCULO DEL ÍNDICE TOBILLO-BRAZO

C. Asenjo Vázquez, A. Timón Schipholt, R. Soraluce Acebo,

M.P. González Zambrano, M. Ponce de León Roca y E. Pérez Cano

*EAP Martí i Julià. Cornellà de Llobregat. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria Costa de Ponent. ICS. Barcelona.*

**Introducción:** Se han propuesto diferentes métodos para identificar a los pacientes de alto riesgo cardiovascular (RCV). El objetivo de este estudio fue determinar cuál de las tablas de cálculo de riesgo cardiovascular utilizadas en nuestro medio, SCORE o REGICOR, clasifica mejor al paciente de alto RCV, en comparación con un método de alta sensibilidad y especificidad: el índice tobillo-brazo (ITB).

**Material y métodos:** Estudio transversal observacional. Área básica urbana. Se seleccionan aleatoriamente 196 pacientes entre 50-65 años, no diabéticos, sin enfermedad cardiovascular previa y con  $\geq 2$  factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, dislipemia y tabaco). Se citan 77 pacientes para realizar test de Edimburgo, doppler continuo y cálculo del ITB. Se recogen: edad, sexo, índice de masa corporal, tensión arterial, glucemia, colesterol total, LDL, HDL, creatinina, diagnóstico de tabaquismo, hipertensión y dislipemia, tratamiento antihipertensivo e hipolipemiante, y cálculo del RCV según tablas SCORE y REGICOR.

**Resultados:** Se obtiene ITB  $< 0,9$  en el 5,2% e ITB  $> 1,3$  en el 5,2%. Tienen RCV alto según REGICOR ( $\geq 10$ ) el 16,9% y según SCORE ( $\geq 5$ ) el 40,5%. No se obtienen diferencias significativas para ninguna de las variables comparadas ni para las diferentes combinaciones de factores de riesgo. La concordancia entre el ITB y el cálculo del RCV es pobre tanto con SCORE como con REGICOR (kappa 0,148 y 0,155).

**Conclusiones:** No existe concordancia entre el RCV calculado con SCORE o REGICOR y el ITB en el grupo de edad y factores de riesgo estudiados. Dada la baja prevalencia de ITB patológico en pacientes  $< 65$  años no diabéticos, la determinación del ITB no mejora la valoración del RCV en este grupo. Debemos replantear la necesidad de realizar ITB en estos pacientes de forma rutinaria e indicarlo en aquellos casos en que resulta más efectivo (edad avanzada, diabéticos...).

#### PREVALENCIA DE LA DISLIPEMIA ATEROGÉNICA CON ITB BAJO Y FACTORES ASOCIADOS EN ATENCIÓN PRIMARIA

M. Frías Vargas, B. López Serrano, J.R. Peraira Moral  
y P. Medina Cuenca

*Centro de Salud M.ª Ángeles López Gómez. Atención Primaria. Leganés; Hospital Infanta Sofía. Sección de Cardiología. San Sebastián de los Reyes. Madrid.*

**Introducción:** Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado una mayor morbilidad cardiovascular (MCV) en la dislipemia aterogénica (DA). El índice tobillo brazo (ITB) es una herramienta útil

en la detección de arteriosclerosis subclínica en pacientes sin enfermedad aterotrombótica conocida (SEAC) en atención primaria (AP) por su fácil accesibilidad y reducido coste. Un ITB menor a 0,9 (bajo) se asocia con aumento de la MCV.

**Objetivos:** Estimar la prevalencia de la DA en pacientes con ITB bajo en pacientes con al menos un factor de riesgo cardiovascular (FRCV).

**Material y métodos:** Estudio descriptivo y transversal. Ciento sesenta y cinco SEAC valorados en un centro de AP con un único criterio de inclusión: un FRCV clásico. Se utilizó un Doppler portátil (Minidop Hadeco®) y esfigmomanómetro para la medición del ITB. Consideramos DA a la asociación de una concentración de triglicéridos  $> 150$  mg/dl y un colesterol HDL bajo (mujeres  $< 50$  mg/dl, varones  $< 40$  mg/dl). Se utilizó el programa SSPS, versión 15 para el análisis de los datos.

**Resultados:** De los de 165 estudiados, 77% eran hipertensos, el 27% diabéticos tipo 2, el 76% hipercolesterolémicos, el 40% presentaba síndrome metabólico y el 17% DA (28 pacientes). De estos últimos sólo 6 tenían un ITB bajo y DA. La asociación entre el ITB bajo y la DA no fue significativa ( $p = 0,49$ ).

**Conclusiones:** En nuestra serie aproximadamente 1 de cada 4 pacientes presenta DA e ITB bajo. La determinación sistemática en el ámbito de AP del ITB en pacientes con al menos un FRCV permite identificar a un porcentaje significativo de sujetos SEAC por lo que podría incorporarse a la práctica diaria y determinarlo a los pacientes con DA para una mejor estimación del riesgo vascular.

#### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A UN ITB PATOLÓGICO EN PACIENTES CON C-HDL BAJO EN ATENCIÓN PRIMARIA

M. Frías Vargas, B. López Serrano, J.R. Peraira Moral  
y P. Medina Cuenca

*CS María Ángeles López Gómez. Leganés;  
Hospital Infanta Sofía. Sección de Cardiología.  
San Sebastián de los Reyes. Madrid.*

**Introducción y objetivo:** Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado una asociación inversa entre la concentración de colesterol-HDL (c-HDL) y el riesgo de morbilidad cardiovascular (MCV). El índice tobillo brazo (ITB) es una herramienta útil en la detección de arteriosclerosis subclínica en pacientes sin enfermedad aterotrombótica conocida (SEAC) en atención primaria (AP) por su fácil accesibilidad y reducido coste. Un ITB menor a 0,9 (patológico) se asocia con aumento de la MCV. Nuestro objetivo fue estimar la prevalencia de la asociación c-HDL bajo e ITB patológico en pacientes con al menos un factor de riesgo cardiovascular (FRCV).

**Material y métodos:** Estudio descriptivo y transversal. Ciento sesenta y cinco sujetos SEAC valorados en un centro de AP con un único criterio de inclusión: un FRCV clásico. Empleamos un doppler portátil (Minidop Hadeco®) y un esfigmomanómetro para la medición del ITB. Se consideró un c-HDL bajo según los criterios de síndrome metabólico (SM) del ATP III ( $< 50$  mg/dl en mujeres,  $< 40$  mg/dl en varones). Se utilizó el programa SSPS, versión 15 para el análisis de los datos.

**Resultados:** De los 165 pacientes, el 77% eran hipertensos, el 27% diabéticos tipo 2, el 76% hipercolesterolémicos, el 40% presentaba SM y el 27% tenía un c-HDL bajo (44 pacientes). De los 44 pacientes con c-HDL bajo, 11 (39%) tenían un ITB patológico y c-HDL bajo. La asociación entre el ITB bajo y el c-HDL bajo no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,097$ ).

**Conclusiones:** En nuestra serie aproximadamente 1 de cada 3 pacientes tiene un c-HDL bajo y un ITB patológico. La determinación sistemática del ITB en pacientes de AP con al menos un FRCV permitiría identificar a un porcentaje significativo de sujetos SEAC por lo que

incorporarse a la práctica diaria con el fin de obtener una mejor estimación del RCV en este subgrupo de población.

#### VALOR DE LA MEDICIÓN ECOGRÁFICA DEL GROSOR ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEO EN EL DIAGNÓSTICO DE SUJETOS CON DOLOR TORÁCICO

E. Jarauta, R. Mateo-Gallego, A. Bea, A. Lukic, I. Calvo y F. Civeira

Unidad de Lípidos y Servicio de Cardiología.

Hospital Universitario Miguel Servet. I+CS. Zaragoza.

**Introducción:** El dolor torácico es la manifestación clínica más frecuentemente asociada con un episodio isquémico miocárdico. Las investigaciones desarrolladas hasta el momento han demostrado una correlación positiva entre la aterosclerosis de arteria carótida y arterias coronarias sin llegar a demostrarse la validez de esta técnica para detectar a aquellos sujetos con lesiones significativas en el árbol coronario.

**Objetivo:** Mostrar el valor de la ecografía carotídea en el diagnóstico de sujetos con dolor torácico de origen indeterminado.

**Material y métodos:** Estudiamos 52 sujetos que consultaron por dolor torácico con prueba de esfuerzo no concluyente o no realizada y a los que se les realizó una coronariografía diagnóstica en la que se cuantificó la extensión global de la enfermedad aterosclerótica así como el número de vasos primarios con estenosis coronaria significativa ( $> 50\%$  en tronco común o  $> 70\%$  en el resto de vasos) además de una ecografía de arteria carótida para cuantificar el grosor íntima-media.

**Resultados:** Del total de 30 varones y 22 mujeres, 19 presentaron al menos una lesión significativa en vaso primario. Ambos grupos fueron similares en todas las variables estudiadas excepto en el grosor íntima-media. Al comparar el grosor íntima-media con la aterosclerosis coronaria medida mediante angiografía, se demostró una relación positiva, obteniéndose unos valores máximos de  $r = 0,417$ . Al intentar determinar un punto de corte con suficiente especificidad, ningún sujeto con un grosor medio-máximo global menor de 1 mm presentó lesiones significativas en vaso primario.

**Conclusiones:** Existe una relación positiva discreta entre el grado de aterosclerosis de arteria carótida y coronarias. El engrosamiento medio-máximo global de la pared arterial por debajo de 1 mm está asociado a muy baja probabilidad de presentar estenosis significativa de vaso primario en sujetos con dolor torácico no aclarado tras una prueba de esfuerzo.

#### CHDL E ÍNDICE TOBILLO-BRAZO (ITB)

C. Recarte, Y. Fernández Fernández, M. Ferrer, B. Martín Puig, O. Marín, E. Vilalta, C. López González-Cobos y L. Álvarez-Sala y J. Millán

Unidad de Riesgo Vascular y Lípidos.

Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

El beneficio de la intervención sobre los factores de riesgo cardiovascular establecidos es directamente proporcional al nivel de riesgo basal atribuible, de tal forma que a mayor riesgo se obtiene un mayor beneficio. De ahí la importancia de detectar situaciones que permitan ajustar el riesgo cardiovascular a la realidad, sobre todo en casos de arteriosclerosis subclínica (más del 50% de afectados se encuentran asintomáticos). El índice tobillo-brazo (ITB) se ha utilizado con este fin. Por tanto, el ITB se ha utilizado para intentar re-estratificar el riesgo, lo mismo que ha ocurrido con los criterios utilizados para el diagnóstico de síndrome metabólico. El objetivo general del presente trabajo ha sido conocer el valor del ITB y de la presencia concomitante de síndrome metabólico en la

reestratificación del riesgo valorado como bajo o intermedio de acuerdo con las tablas de Framingham. Como objetivos secundarios nos hemos planteado establecer la correlación entre el ITB y las variables independientes cuantitativas y cualitativas. Se trata de un estudio observacional transversal, llevado a cabo en Atención Primaria, mediante un muestreo aleatorio de individuos por encima de 50 años (hombres) o 60 (mujeres). El estudio se llevó a cabo en 110 individuos (70 hombres y 40 mujeres) con una edad media de 69,7 años. El riesgo medio calculado (Framingham) fue moderado (12,62%). Se encontró un ITB alterado en el 15,88% de los sujetos, y tenían criterios de síndrome metabólico el 36,1% de la población estudiada. Al comparar el grupo de individuos con ITB alterado con respecto al normal, no había diferencias estadísticamente significativas en: edad, sexo, talla, IMC, perímetro abdominal, índice cintura/cadera, TAS, glucemia, colesterol, cLDL, cHDL, o triglicéridos. El riesgo estimado por Framingham resultó significativamente superior en los pacientes con ITB alterado (15,73%) con respecto al normal (11,88%) ( $p = 0,002$ ). Con el análisis de variables cualitativas se pudo comprobar que el porcentaje de ITB alterado era significativamente mayor en los individuos con cHDL bajo (33,3%) con respecto a los que tenían cHDL normal (12% con ITB alterado). Un porcentaje mayor de pacientes con ITB alterado que padecían hipertrigliceridemia (25%) con respecto a los que tenían ITB normal (5,4%) estuvo en el límite de la significación estadística. Se concluye que un ITB alterado se acompaña de un mayor riesgo cardiovascular estimado por Framingham, y que el descenso de cHDL puede ser una razón para estudiar la afectación subclínica por arteriosclerosis mediante el ITB.

#### FACTORES PREDICTORES DE LA ATROSCLEROSIS CAROTÍDEA EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

R. Figueras, E. Corbella, R. Vila, R. Pujol y X. Pintó

Unidad Funcional de Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona.

**Introducción y objetivo:** Se han analizado los factores aterogénicos relacionados con la presencia de placas de ateroma en la ecografía carotídea en una cohorte de pacientes diagnosticados de hipercolesterolemia familiar en una Unidad de Riesgo Vascular de ámbito hospitalario.

**Material y métodos:** El diagnóstico de hipercolesterolemia familiar se estableció mediante secuenciación del DNA del receptor LDL o a través de Lipochip. Los pacientes que presentaron placas de ateroma carotídeas tenían una edad superior, presentaban una mayor prevalencia de HTA y unas concentraciones mayores de c-LDL.

**Resultados:** Placas: Sí ( $n = 20$ ), No ( $n = 20$ ). Sexo (Hombre): 14 (70%), 12 (60%)  $p = 0,507$ . Edad (años):  $58 \pm 13$ ,  $46 \pm 11$ ,  $0,025$ . IMC:  $27,3 \pm 3,3$ ,  $29,1 \pm 6,6$ ,  $0,356$ . HTA: 6 (33%), 1 (6%),  $0,088$ . Tabaco: 10 (50%), 12 (60%),  $0,522$ . Sedentario: 3 (18%), 2 (10%),  $0,560$ . CT\* (mmol/L):  $10,1 \pm 1,8$ ,  $8,6 \pm 2,1$ ,  $0,025$ . c-LDL (mmol/L):  $8,1 \pm 1,8$ ,  $6,7 \pm 2,1$ ,  $0,037$ . c-HDL (mmol/L):  $1,31 \pm 0,3$ ,  $1,24 \pm 0,3$ ,  $0,416$ . TG\*\* (mmol/L):  $1,63 \pm 0,7$ ,  $1,28 \pm 0,6$ ,  $0,094$ . \*CT = colesterol total \*\*TG = triglicéridos. En el análisis de regresión logística ajustado para la edad, el sexo, la HTA, el IMC, el tabaquismo, la actividad física y el c-LDL, los factores que se relacionaron de forma independiente con la presencia de placas en la ecografía carotídea fueron la edad (OR 1,17; IC95% 1,02-1,34 y el c-LDL (OR 1,75; IC95% 1,02-3,01). Por aumento de un año en la edad, y por cada mmol/L (38,6 mg/dL) de incremento en el c-LDL la probabilidad de presentar placas carotídeas se incrementó un 17% y un 75%, respectivamente.

**Conclusiones:** La edad y las concentraciones de c-LDL son los factores que se asocian de forma más evidente a la aterosclerosis carotídea en los pacientes con hipercolesterolemia familiar.

## DESARROLLO DE UNA NUEVA ECUACIÓN ELÍPTICA PARA CLASIFICAR LA OBESIDAD VISCERAL EN LA PRÁCTICA CLÍNICA. USO DEL CINTURÓMETRO GARAULET

M. Garaulet

Universidad de Murcia.

**Objetivo:** Uno de los mayores retos en la investigación de obesidad es la detección de sujetos de riesgo. La obesidad visceral juega un papel primordial en el desarrollo de síndrome metabólico. La tomografía axial computarizada (TAC) es una técnica precisa para la detección de la obesidad visceral, sin embargo en la mayoría de los casos no es aplicable en la práctica clínica.

**Métodos:** Se recolectaron datos antropométricos y de TAC de sujetos con sobrepeso y obesidad ( $IMC = 32,4 \pm 3,7 \text{ kg/m}^2$ ) ( $n = 90$ ). Finalmente se aplicó la ecuación en 230 mujeres con obesidad que acudieron a perder peso en un centro especializado.

**Resultados:** Se presenta una nueva ecuación para la medición de la obesidad visceral de fácil medición en la práctica clínica y que a diferencia de modelos previos basados en el círculo, considera la elipse como una figura más fisiológica en la definición de grasa visceral. Los pacientes con el índice  $AV/AS > 0,42$  se consideraron como de obesidad visceral o de elevado riesgo cardiovascular. Área visceral (AV)/área subcutánea =  $0,868 + 0,064 \times \text{Diámetro Sagital} - 0,036 \times \text{Diámetro Coronal} - 0,022 \times \text{Pliegue Tricipital}$ . Durante el experimento se desarrolló un prototipo para la medición del diámetro coronal, que posteriormente ha sido patentado ( $nº$  solicitud = P200801829) y se presenta con el nombre de Cinturómetro Garaulet.

**Conclusiones:** Se ha validado una nueva ecuación elíptica para detectar obesidad visceral que resulta más precisa que los modelos previos. El desarrollo del nuevo Cinturómetro Garaulet, permitirá la medición del diámetro coronal, parámetro imprescindible para la aplicación de esta ecuación en la práctica clínica.

## LA HIPERINSULINEMIA AGUDA DISMINUYE LA VASODILATACIÓN MICROVASCULAR EN PACIENTES OBESOS CON RESISTENCIA A LA INSULINA

A.M. Ortiz-Morales<sup>a</sup>, D. Gil-Contreras<sup>c</sup>, A. Gómez-Urbano<sup>c</sup>, D. Rosado-Álvarez<sup>a</sup>, J. López-Miranda<sup>a,b</sup> y J.A. Paniagua<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba; <sup>b</sup>CIBER. Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición.

<sup>c</sup>Instituto de Salud Carlos III. Madrid. <sup>c</sup>Grupo de Resistencia a la Insulina, Diabetes y Metabolismo. Instituto Maimónides Investigación Biomédica. Córdoba.

**Introducción:** El síndrome de resistencia a la insulina (RI) cursa de forma precoz con disfunción endotelial. Los pacientes en estado pre-diabético con sobrepeso y RI presentan una hiperinsulinemia en fase postprandial que puede afectar su función endotelial.

**Objetivo:** Estudiar el efecto agudo de la hiperinsulinemia sobre la reactividad endotelial microvascular en pacientes con sobrepeso y RI.

**Métodos:** Se seleccionaron 13 pacientes con sobrepeso (7 mujeres y 6 varones) que presentaban un índice de sensibilidad a la insulina de Matsuda (ISi) < 4,0. La actividad endotelial fue evaluada mediante la medición del flujo capilar basal y post-isquemia por láser-Doppler lineal en ayunas y tras 180 minutos de un clamp euglucémico hiperinsulinémico. Así mismo, se determinaron los niveles de glucosa, insulina, colesterol total, triglicéridos, c-HDL, c-LDL, Apo AI y Apo B100, en los tiempos 0, 120, 140, 160 y 180 minutos del clamp euglucémico hiperinsulinémico.

**Resultados:** Se observó una disminución del flujo capilar tras 180 minutos de la fase de hiperinsulinismo suprafisiológico ( $\chi$ asi2.000 pmol/l) al compararla con la medición en situación de ayuno antes de la perfusión de insulina, tanto en situación basal ( $83,61 \pm 15,06$ ,

$44,20 \pm 10,22$ ,  $p < 0,039$ ), como tras finalizar la fase isquémica ( $166,53 \pm 22,42$ ,  $105,54 \pm 12,89$ ,  $p < 0,031$ ). El porcentaje de cambio desde la situación basal a la post-isquémica no fue modificado significativamente ( $124,47 \pm 74,27$ ,  $233,79 \pm 116,54$ ,  $p < 0,053$ ). Los niveles de glucosa, colesterol total, triglicéridos, c-LDL y Apo AI se mantuvieron constantes; sin embargo, se observó una disminución de los niveles de c-HDL y Apo B100.

**Conclusiones:** La hiperinsulinemia aguda disminuye la vasodilatación microvascular sin efectos en el perfil lipídico en pacientes obesos con resistencia a la insulina.

## VARIACIONES GENÉTICAS EN EL GEN CAPN10 INTERACCIONAN CON LOS ÁCIDOS GRASOS SATURADOS PLASMÁTICOS MODULANDO LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO

J.F. Alcalá Díaz, P. Pérez Martínez, C. Muñoz López, M. Moreno Conde, F. López Segura y J. López Miranda

Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

**Introducción:** La proteína Calpaína-10 (CAPN10) puede desempeñar un papel en el metabolismo de la glucosa, la secreción pancreática de insulina de las células beta y la regulación de la termogénesis. Varios polimorfismos (SNP) de CAPN10 se han estudiado para su posible uso como marcadores de la diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico (SM).

**Objetivo:** Determinar si la presencia de varios polimorfismos en el gen de CAPN10 influyen en la sensibilidad a la insulina en respuesta a la grasa saturada de la dieta en sujetos con SM.

**Material y métodos:** La composición de los ácidos grasos plasmáticos, resistencia a la insulina, sensibilidad a la glucosa, marcadores lipídicos y cinco polimorfismos de CAPN10 fueron determinados en un análisis de corte transversal de 450 sujetos con SM que participaron en el estudio LIPGENE.

**Resultados:** Las interacciones gen-nutriente fueron detectadas. En toda la cohorte, el SNP rs2953171 interactúa con los ácidos grasos saturados plasmáticos (SFA) en asociación significativa con la sensibilidad a la insulina. Así, entre los sujetos con bajo consumo de SFA (por debajo de la mediana), el alelo minoritario A se asoció con mayor insulina en ayunas y mayor HOMA-IR, y menor sensibilidad a la glucosa en comparación con el genotipo GG. En contraste, los sujetos portadores del alelo A con el mayor consumo de SFA (por encima de la mediana) mostraron menor insulina en ayunas y menor HOMA-IR, y una mayor sensibilidad a la glucosa en comparación con el genotipo GG ( $p = 0,012$ ). No se observaron diferencias para los otros cuatro SNPs.

**Conclusiones:** Este estudio apoya la idea de que la grasa de la dieta puede jugar un papel importante en el desencadenamiento de resistencia a la insulina mediante la interacción con las variantes genéticas de los genes candidatos para SM.

## ANÁLISIS DE COMPOSICIÓN CORPORAL POR IMPEDANCIA BIOELÉCTRICA Y PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS COMO INDICADORES DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN ADULTOS ESPAÑOLES CON SOBREPESO Y OBESIDAD

D. Bellido<sup>a</sup>, J. Carreira<sup>b</sup>, V. Bellido<sup>c</sup>, M. López de la Torre<sup>d</sup>, G. Púa<sup>a</sup> y A. Soto<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Complejo Hospitalario Arquitecto Marcide-Novoa Santos. Ferrol;

<sup>b</sup>XAP Sergas. Lugo. <sup>c</sup>Hospital General Universitario. Oviedo;

<sup>d</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada;

<sup>e</sup>CHUAC. A Coruña.

**Introducción:** El exceso de adiposidad corporal total es el hecho definitorio de la obesidad, y la distribución predominante de la

masa grasa (MG) a nivel abdominal conlleva un aumento en la probabilidad de presentar determinados factores de riesgo cardiovasculares, a los que subyace la presencia de un estado de resistencia a la insulina. En este trabajo se ha valorado la capacidad predictiva de la estimación de la MG total por impedancia bioeléctrica (BIA) y parámetros antropométricos, como el índice de masa corporal (IMC), y de la distribución abdominal de la MG, como la circunferencia de cintura (CC), para discriminar los individuos con resistencia a la insulina.

**Pacientes y métodos:** Se estudian 283 pacientes no diabéticos (68,6% mujeres y 31,4% varones), procedentes de la consulta de Endocrinología y Nutrición, con  $36,55 \pm 14,05$  años y un IMC de  $32,08 \pm 4,61$  Kg/m<sup>2</sup>; a los que se determinaron parámetros antropométricos de peso, talla y circunferencia de cintura (CC) según técnicas estandarizadas; se calculó el índice cintura/altura (ICA), expresado como cintura en cm. dividido por la talla en m<sup>2</sup>. Se realizó análisis de la composición corporal con BIA Tanita TBF 305® en bipedestación para determinar MG, a partir de la estimación de la masa libre de grasa (MLG), empleando un modelo matemático desarrollado específicamente para población española con obesidad mediante regresión lineal multivariante, en el que se integró la impedancia obtenida calculando previamente el índice de impedancia; como método de referencia para el estudio de la composición corporal se utilizó el análisis por absorciometría de doble fotón de rayos X (DEXA) con módulo de cuerpo entero. La resistencia a la insulina se valoró mediante el modelo matemático HOMA, considerando que existe un estado de resistencia insulínica con valores superiores a 3,5. Con objeto de valorar la capacidad predictiva de IMC, ICA, CC y MG estimada por BIA para detectar un estado de resistencia a la insulina, se construyeron las curvas operador-receptor (COR) y se calcularon las áreas bajo la curva (ABC) para cada parámetro antropométrico y MG por BIA. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS 17.0; los niveles de significación fueron los habituales,  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Se obtuvo un ABC de 0,719 (IC95%: 0,655-0,783),  $p < 0,001$ , para CC y 0,727 (IC95%: 0,663-0,790),  $p < 0,001$  para ICA. El ABC para IMC fue de 0,698 (IC95%: 0,631-0,765),  $p < 0,001$ , y de 0,645 (IC95%: 0,554-0,735),  $p < 0,001$ , para MG por BIA; el porcentaje de MG estimada por BIA obtuvo un ABC de 0,638 (IC95%: 0,547-0,729),  $p < 0,001$ . El ABC para la MG total y troncular por DEXA también resultó significativa. La adición de la CC y MG por BIA supuso un incremento en la capacidad predictiva del IMC.

**Conclusiones:** 1) Los parámetros antropométricos estimativos de distribución de MG de predominio central, como la CC y el ICA, alcanzan mejor capacidad predictiva para la detección insulínresistencia en individuos obesos. 2) El IMC y la MG total estimada por BIA incrementan su capacidad predictiva al utilizarlos conjuntamente con la CC y el ICA.

#### ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA: CARACTÉRISTICAS Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

A. Espínola, M. Retana, A.R. Hernández, C. Tamayo, I. Castro-Acuña y C. Barrio

Centro de Salud Camps Blancs. Sant Boi de Llobregat. Barcelona.

**Objetivo:** Evaluar la presencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diagnóstico de esteatosis hepática.

**Métodos:** Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de esteatosis hepática registrado en la historia clínica informatizada en los últimos 5 años. El diagnóstico de esteatosis fue realizado mediante ecografía. Se recogieron variables demográficas, antropométricas, factores de riesgo cardiovascular (FRCV), síndrome metabólico, riesgo cardiovascular (RCV con regicor), enfermedad cardiovascular (EC), consumo de alcohol, posibles causas de esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) como fármacos o otras enfermedades.

**Resultados:** Se incluyeron 91 pacientes con diagnóstico de esteatosis, con una edad media de  $56 \pm 13$  años, 53% hombres. El índice de masa corporal (IMC) medio fue de  $31,4 \pm 5,5$  y el perímetro abdominal de  $107,7 \pm 12,3$  presentaban hipertensión arterial (HTA) 64%, dislipemia (DL) 59%, diabetes (DM) 29%, enfermedad cardiovascular (ECV) 10%, fumaba el 23%, tenía síndrome metabólico (SM) el 50%, microalbuminuria 12%. El RCV medio fue de  $4,9 \pm 3,7$ . Tenían buen control el 71% de HTA, 48% de DL, 65% de DM. Tomaban estatinas el 31%, fibratos el 6%, metformina el 19%. El 44% tenían esteatosis leve-moderada, un 12% severa y el 34% no se conocía el grado. Sólo 8 pacientes, hombres, tenía un consumo de alcohol de riesgo y 6% de los pacientes tomaba fármacos que podrían ocasionar EHNA.

**Conclusiones:** La mayoría de esteatosis son EHNA. Destaca una elevada prevalencia de factores de riesgo, obesidad y síndrome metabólico en este tipo de pacientes.

#### EFFECTO DE LA DIETA SOBRE LA DISFUNCIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO

P. Peña Orihuela, A. Camargo García, A. Pérez Herrera, P. Lora Aguilar, J. López-Miranda y F. Pérez-Jiménez

Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

**Introducción:** La etiología del síndrome metabólico es en gran medida desconocida, aunque probablemente sea la consecuencia de una compleja interacción entre factores genéticos, metabólicos y ambientales, entre los que destaca la dieta y sobre todo el tipo de grasa. El tejido adiposo es un órgano metabólicamente activo que desempeña un papel fundamental en la fisiopatología del síndrome metabólico. Además de almacenar energía, el tejido adiposo realiza funciones endocrinas, secretando hormonas específicas llamadas adipocitoquinas.

**Objetivo:** Evaluar el efecto de la dieta en la expresión génica de las adipocitoquinas (adiponectina, Resistina, PAI-1, RBP4), genes involucrados en el metabolismo de lípidos (perilipina) y proteínas estructurales (vimentina) en tejido adiposo de pacientes con síndrome metabólico.

**Métodos:** La población consistió en 39 enfermos con síndrome metabólico con edades entre 30 y 60 años que han sido aleatorizados para recibir uno de los 4 períodos intervención dietética de 12 semanas de duración. Dieta occidental, rica en grasa (38% energía) rica en grasa saturada (16% SFA, 12% MUFA 6% PUFA). Dieta rica en MUFA (38% grasa, 8% SFA, 20% MUFA, 6% PUFA). Dieta pobre en grasa (28% energía), rica en hidratos de carbono complejos (8% SFA, 11%; MUFA; 6% PUFA). Dieta pobre en grasa (28% energía), rica en hidratos de carbono complejos (8% SFA, 11%; MUFA; 6% PUFA) con 1 g/d n-3 PUFA. El estudio de expresión génica se realizó mediante RT-PCR. Se utilizó el programa estadístico SPSS 15.0.

**Resultados:** Tras la intervención dietética de 12 semanas la expresión en los niveles de adiponectina y perilipina disminuyeron significativamente ( $p < 0,05$ ) con todas las dietas excepto con la dieta rica en MUFA ( $p < 0,05$ ). La expresión de ARNm de RBP4 disminuyó significativamente ( $p < 0,05$ ) con la dieta rica en hidratos de carbono y la dieta rica en hidratos de carbono suplementada con n-3. Los niveles de expresión del gen PAI-1 no se detectaron en ayunas. En el periodo postprandial se observó un incremento significativo de los niveles de mRNA del gen PAI-1 independientemente de la dieta consumida. La expresión génica de adiponectina y perilipina disminuyeron significativamente ( $p < 0,05$ ) con la dieta rica en MUFA.

**Conclusiones:** La expresión génica de adipocitoquinas y otras proteínas estructurales en tejido adiposo de pacientes con síndrome metabólico puede ser modulada por la dieta, de manera que la cantidad y tipo de grasa de la dieta podrían estar involucradas en la patogénesis de los desórdenes metabólicos de estos pacientes.

## ESTUDIO COMPARATIVO SOBRE EL NIVEL DE CÉLULAS PRECURSORAS DEL ENDOTELIO Y FUNCIÓN ENDOTELIAL ENTRE INDIVIDUOS CON SÍNDROME METABÓLICO VS SANOS Y FÍSICAMENTE ACTIVOS

L.A. Torres-Sánchez<sup>a</sup>, O.A. Rangel<sup>a</sup>, J.M. Fernández<sup>a</sup>, M.E. da Silva-Grigoletto<sup>b</sup>, L. Landaeta-Díaz<sup>a</sup> y J. López-Miranda<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba; <sup>b</sup>Centro Andaluz de Medicina del Deporte. Sevilla.

**Introducción:** Las células progenitoras del endotelio (CPE) participan en la regeneración del endotelio vascular. En el síndrome metabólico el endotelio es dañado por las diferentes co-morbilidades, pero además existe evidencia de una disminución en los niveles de CPE que favorece la disfunción endotelial. Hasta que punto estos fenómenos ocurren en relación a un individuo sano y físicamente activo, es aún desconocido.

**Objetivo:** Comparar el nivel de CPE y la vasodilatación dependiente del endotelio entre individuos con síndrome metabólico (SMet) vs controles sanos y físicamente activos (SF).

**Métodos:** 17 SMet según criterios de ATP-III y 10 SF de entre 50 a 70 años, asistieron en dos ocasiones a la Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis del Hospital Universitario Reina Sofía. En la primera de ellas se registraron las características antropométricas, sociodemográficas, alimentarias y práctica semanal de ejercicio físico. Mientras que en la segunda visita, tras 10-12h de ayuno y 24h de reposo físico, se determinó la hiperemia reactiva post-isquemia (HRP) mediante láser Doppler (Periflux 5000) y se realizó la extracción de 40 ml de sangre para la obtención de células mononucleares como punto de partida para la determinación cuantitativa de CPE (unidades formadoras de colonias; UFC) mediante un ensayo in vitro estandarizado.

**Resultados:** El número de CPE fue 91,3% menor en el grupo SMet comparado con SF ( $1,8 \pm 1,2$  UFC/ $10^6$  células vs  $20,8 \pm 8,0$  UFC/ $10^6$  células;  $p < 0,05$ ). De la misma forma se observó una disminución del 40,8% en la respuesta incremental del flujo post-isquemia en los SMet comparado con SF ( $130,4 \pm 26,6$  vs  $77,1 \pm 9,8$  respectivamente;  $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** Comparado con individuos de la misma edad, sanos y físicamente activos, los pacientes con síndrome metabólico padecen una importante reducción del número de CPE que coincide con una pérdida de más del 40% de la reactividad endotelial microvascular.

## COMPARACIÓN ENTRE PERÍMETRO DE CINTURA E ÍNDICE CINTURA/ALTURA EN EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME METABÓLICO EN LA OBESIDAD

A. Soto<sup>a</sup>, D. Bellido<sup>b</sup>, M. Buño<sup>a</sup>, V. Bellido<sup>c</sup> y J. Carreira<sup>d</sup>

<sup>a</sup>CHUAC. A Coruña; <sup>b</sup>Complejo Hospitalario Arquitecto Marcide-Novoa Santos. Ferrol; <sup>c</sup>Hospital General Universitario. Oviedo;

<sup>d</sup>XAP. Sergas. Lugo.

**Introducción:** La valoración clínica tanto de la obesidad, como del síndrome metabólico exige de distintas variables antropométricas (peso, talla y perímetro de cintura). Algunos índices como el de cintura/cadera y cintura/muslo parecen que tienen menos valor como determinantes en la distribución de la grasa corporal en relación al perímetro de cintura. Investigar el valor del predictivo de varios parámetros antropométricos en una población con sobrepeso y obesidad diagnosticados de síndrome metabólico según la ATP III.

**Pacientes y métodos:** Durante un periodo comprendido entre los años 1996 y 2003 fue valorada en la consulta de Endocrinología, una población gallega de 634 pacientes con sobrepeso u obesidad, con una edad media de  $38,27 \pm 15,95$  años, con una distribución de 416 (65,6%) mujeres y 218 (34,4%) hombres. A los pacientes se les determinó entre otros parámetros, el perímetro de la cintura y la relación cintura-cadera. De definió el síndrome metabólico aplicando los criterios de la ATP III.

**Resultados:** El valor predictivo del perímetro de la cintura y la relación cintura/altura, en relación con el diagnóstico del síndrome metabólico según la ATP III, fue aplicando las curvas de ROC muy parecido (0,84 y 0,85 respectivamente), con un intervalo de confianza del 95% de 0,806-0,890 para la cintura y de 0,0818-0,900 para la relación cintura/altura. El valor medio del perímetro de la cintura y la relación cintura/altura en los pacientes que cumplían los criterios de la ATP III para el diagnóstico de síndrome metabólico fueron  $106,29 \pm 11,4$  cm y  $64,99 \pm 6,73$  respectivamente.

**Conclusiones:** Estos hallazgos sugieren que la intervención dirigida a reducir tanto el perímetro de la cintura como la relación cintura/altura, podría reducir la incidencia del síndrome metabólico en esta población. El índice cintura/altura, que se obtiene de los parámetros necesarios para toda exploración del paciente con obesidad y síndrome metabólico pueden ser complementarios.

## ¿EXISTE CORRELACIÓN ENTRE LOS MARCADORES DE FUNCIÓN RENAL Y EL ÍNDICE TOBILLO-BRAZO EN PACIENTES DIABÉTICOS?

C. Asenjo Vázquez, M. Ponce de León Roca, C. Leiva Torres, L. Arbonés Fincias, M. Guerrero Sánchez y P. Álvarez González

EAP Martí i Julià. Cornellá de Llobregat. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria Costa de Ponent. ICS. Barcelona.

**Objetivo:** Evaluar la relación entre deterioro de la función renal y enfermedad arterial periférica (EAP) detectada por índice tobillo-brazo (ITB) en pacientes diabéticos.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo transversal. Área básica urbana. Se incluyen pacientes diabéticos controlados en nuestro centro en los dos últimos años y se citan para la realización del doppler continuo y el cálculo del ITB. Se recogen: edad, sexo, HbA1c, creatinina sérica, microalbuminuria primomatinal, filtrado glomerular (FG) usando la fórmula MDRD y presencia de tabaquismo, obesidad, hipertensión, dislipemia y retinopatía.

**Resultados:** Se estudian 115 diabéticos de 46-88 años (media 68,5), el 60% son varones, el 16,5% fumadores activos, el 69,6% hipertensos y el 65,2% dislipémicos. El 24,3% presentan retinopatía, HbA1c  $\geq 7,5$  el 38,4%, creatinina  $\geq 1,5$  mg/dl el 1,7%, microalbuminuria  $\geq 20$  mg/l el 24% y FG  $< 60$  mg/min por  $1,73 \text{ m}^2$  el 16,5%. Se detecta ITB  $< 0,9$  en el 20%. No existe concordancia del ITB respecto al FG y la creatinina, pero sí respecto a la microalbuminuria aunque débil (kappa 0,22). La concordancia con la HbA1c es pobre (kappa 0,17) y con la combinación microalbuminuria + retinopatía es mayor (kappa 0,38). Existe correlación entre las cifras de ITB y de microalbuminuria ( $p < 0,003$ ).

**Conclusiones:** Existe relación directa entre la enfermedad renal crónica y la EAP. En este estudio, la microalbuminuria es el único marcador de deterioro renal que se ha correlacionado con la presencia de ITB patológico. La presencia de microalbuminuria en pacientes diabéticos debería ser un criterio para la realización del ITB en estos pacientes.

## ACTIVACIÓN PLAQUETAR Y MICROAGREGADOS PLAQUETARES CIRCULANTES EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

N. Badía, M. Martínez-Silvestre, M.L. Martínez-Triguero, P. Carmona, C. Alcalá y B. Laiz

Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

**Introducción:** La diabetes mellitus es una de las enfermedades con mayor impacto en la población española por su elevada prevalencia, constituyendo la enfermedad cardiovascular su causa de muerte fundamental, sobre todo en la diabetes mellitus tipo 2. La arteriosclerosis tiene una etiología multifactorial, desencadenándose tanto por factores sistémicos como locales que provocan un deterioro en la función vascular. Componentes celulares, como las plaquetas, tienen también una función relevante en la patogenia de la arteriosclerosis;

además de su bien conocida función en la trombosis y la hemostasia, contribuyen a la activación endotelial y modulan la respuesta inflamatoria, favoreciendo el inicio y la progresión de lesiones ateroscleróticas y sus posteriores complicaciones trombóticas.

**Objetivo:** Evaluar, mediante citometría de flujo, si los pacientes diabéticos presentan mayor activación espontánea de plaquetas circulantes que los normoglucémicos, y si esta activación plaquetaria se acompaña de formación de microagregados plaquetarios circulantes (MAP).

**Material y métodos:** Se estudian 66 pacientes diabéticos tipo 2 (30 mujeres y 36 hombres), comparándolos con 119 controles. Los estudios plaquetarios se realizan en sangre total extraída en tubo citratado. Se utilizan como marcadores: CD-61-PE como marcador plaquetario total, PAC-1-FITC para estudio del complejo GpIIb/IIIa, CD-62-FITC para detectar P-selectina en la superficie plaquetaria y anexina V que se une a fosfatidil serina (PS); estos 3 últimos marcadores de activación plaquetaria. La determinación de MAPs se realiza mediante estudio de forward y side scatter definiendo regiones (MAP 5% de los eventos CD 61+ en la región superior de las plaquetas). El estudio se llevó a cabo en un citómetro de flujo Epics XL-MCL, Beckman Coulter, FL, EEUU. Los datos se expresan como% de plaquetas PAC-1+, CD-62+ y PS+ en 5.000 plaquetas. Los MAPs se expresan en nº por 5.000 plaquetas analizadas.

**Resultados:** %CD-62+: Controles:  $1,65 \pm 0,93$ ; DMT2:  $3,10 \pm 1,77$ ;  $p < 0,0001$ . %PAC-1+: Controles:  $0,92 \pm 0,80$ ; DMT2:  $1,82 \pm 2,64$ ;  $p < 0,01$  MAP/5.000: Controles:  $244 \pm 107$ ; DMT2:  $448 \pm 313$ ;  $p < 0,0001$ .

**Conclusiones:** La mayor activación plaquetaria junto con la mayor presencia de MAPs circulantes en la diabetes mellitus tipo 2 podría contribuir al elevado riesgo cardiovascular de estos pacientes. Estos datos justificarían la conveniencia de añadir un tratamiento antiplaquetario al tratamiento habitual de pacientes diabéticos, que contribuyera a disminuir su elevado riesgo cardiovascular.

## ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y ESTIMADORES DE LA ADIPOSIDAD ABDOMINAL COMO ÍNDICES DISCRIMINANTES PARA DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN ADULTOS ESPAÑOLES CON SOBREPESO Y OBESIDAD

D. Bellido<sup>a</sup>, M. López de la Torre<sup>b</sup>, J. Carreira<sup>c</sup>, V. Bellido<sup>d</sup>, A. Soto<sup>e</sup>, G. Pía<sup>a</sup>, J. Vidal<sup>f</sup> y A. Hernández<sup>g</sup>

<sup>a</sup>Complejo Hospitalario Arquitecto Marcide-Novoa Santos. Ferrol;

<sup>b</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada;

<sup>c</sup>XAP Sergas. Lugo; <sup>d</sup>Hospital General Universitario. Oviedo;

<sup>e</sup>CHUAC. A Coruña.; <sup>f</sup>Hospital Clínic i Provincial. Barcelona;

<sup>g</sup>Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

**Introducción:** El diagnóstico de sobrepeso y obesidad se basa en el valor del índice de masa corporal (IMC) como estimador de la adiposidad corporal total; no obstante en otras poblaciones se ha investigado la capacidad de diferentes índices antropométricos para discriminar los sujetos con factores mayores de riesgo cardiovascular, entre los cuales se encuentra la diabetes mellitus (DM).

**Pacientes y métodos:** Se estudian 3.364 pacientes (61,3% mujeres y 38,7% varones), procedentes de las consultas de los servicios de endocrinología y nutrición, con  $45,08 \pm 13,21$  años y un IMC de  $38,71 \pm 9,08$  kg/m<sup>2</sup>, a los que se determinaron parámetros antropométricos de peso, talla y circunferencia de cintura (CC) según técnicas estandarizadas; se calculó el índice cintura/altura (ICA), expresado como cintura en cm dividido por la talla en m<sup>2</sup>. La prevalencia de DM tipo 2 (DM2) en la muestra fue del 21,4%. Con objeto de valorar la capacidad predictiva de IMC, ICA y CC para el diagnóstico de DM2, se construyeron las curvas operador-receptor (COR) y se calcularon las áreas bajo la curva (ABC) para cada parámetro antropométrico; los sujetos fueron estratificados en sobrepeso ( $25 < \text{BMI} < 30$ ) y obesidad ( $\text{BMI} \geq 30$ ). Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS 17.0 y los niveles de significación fueron los habituales,  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Se obtuvo un ABC de 0,768 (IC 95%: 0,723-0,814),  $p < 0,001$ , para CC y 0,772 (IC 95%: 0,725-0,818),  $p < 0,001$  para ICA en sobrepeso; el ABC para IMC no alcanzó significación estadística. Para los pacientes obesos el ABC para IMC no fue significativo, 0,506 (IC 95%: 0,481-0,532),  $p = 0,646$ ; la CC obtuvo un ABC de 0,552 (IC 95%: 0,527-0,576),  $p < 0,001$ ; y el ABC para ICA fue significativa en obesos, con un valor de 0,558 (IC 95%: 0,533-0,582),  $p < 0,001$ . La adición del IMC supuso un incremento en el ABC de ICA y CC.

**Conclusiones:** Los índices estimativos de obesidad de predominio central alcanzan mejor capacidad predictiva para la detección de DM2. El IMC, tanto en los individuos con sobrepeso como en los obesos, obtuvo el valor más bajo en los índices antropométricos analizados, no alcanzando significación estadística.

## DIABETES MELLITUS, MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR Y MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS EN UNA COHORTE PROSPECTIVA DE ORIGEN POBLACIONAL

J.A. Carbayo, D. Caldevilla, M. Simarro, L.M. Artigao, J.A. Divisón, C. Sanchis, A. Herrero, E. López de Coca, R. Martínez, B. Rodríguez-Paños, J. Massó y L. Carrión

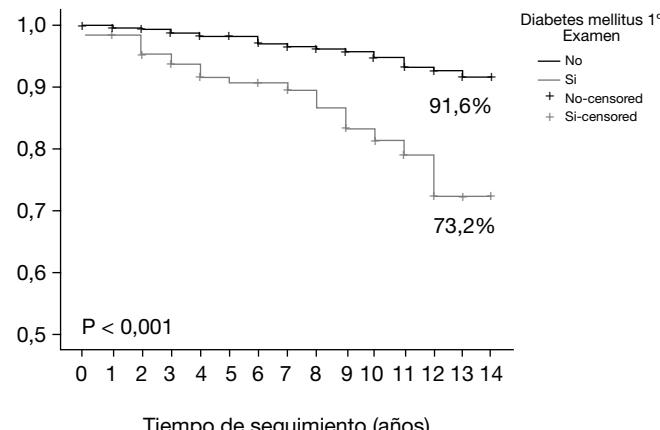
Grupo de Enfermedades Vasculares de Albacete (GEVA).

**Objetivo:** Evaluar la predicción de la diabetes mellitus (DM) en la aparición de primeros eventos de origen cardiovascular (incluida la mortalidad) y la mortalidad por todas las causas.

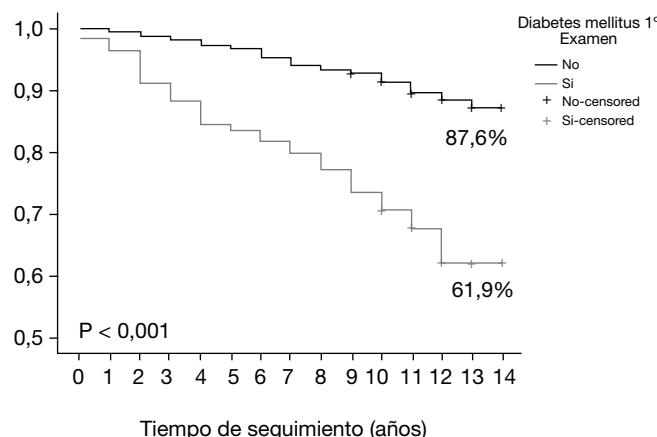
**Métodos:** Cohorte prospectiva de origen poblacional seguida durante una media de 10,8 años (DE = 2,2 años). La muestra incluida debía cumplir no haber sufrido ningún evento cardiovascular en el primer corte y todas las variables que serían ajustadas por análisis multivariante debían conservar todos sus datos. Se expone el efecto que la diabetes ejerce 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 la diabetes por sexo, edad (corte en 50 años), hipertensión arterial, índice tobillo-brazo, obesidad, hipercolesterolemia (corte en 200 mg/dl) y cociente cHDL/TG mediante la aplicación de la regresión de Cox, tras comprobar el cumplimiento de la proporcionalidad de los riesgos instantáneos.

**Resultados:** Se han incluido en el estudio 1147 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. Presentaban DM el 10,2% de las mujeres y el 8,7% de los varones (global: 9,5%). Las figuras muestran las curvas de supervivencia de los pacientes diabéticos frente a los que no, resultando significativas. Tras ajustar por las variables citadas, la DM permaneció como factor predictor independiente tanto en la morbimortalidad CV y mortalidad por todas las

Probabilidad de supervivencia acumulada a los 14 años en la morbimortalidad CV



Probabilidad de supervivencia acumulada a los 14 años en la morbilidad CV y mortalidad por todas las causas



causas (Hazard Ratio [HR] = 1,633 [IC95%: 1,13-2,37],  $p = 0,01$ ), como en la aparición de primeros eventos cardiovasculares (HR = 1,731 [IC95%: 1,10-2,76],  $p = 0,02$ ).

**Conclusiones:** La DM diagnosticada en nuestra población presenta una importante capacidad predictiva tanto en la tasa de morbilidad cardiovascular (73,1% superior en los diabéticos) como en la tasa de morbilidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas (63,3% superior en los diabéticos).

#### ASOCIACIÓN DE RETINOPATÍA DIABÉTICA A OTROS FACTORES DE RIESGO EN UNA CONSULTA DE ATENCIÓN PRIMARIA

M.C. de la Haza, J. Millán, L. Álvarez-Sala y C. Recarte

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

La intervención sobre distintos factores de riesgo (lípidos, presión arterial, control glucémico) en el paciente diabético no ha logrado eliminar totalmente la progresión o el desarrollo de microangiopatía diabética, incluso cuando se utilizan tratamientos intensivos frente a dichos factores de riesgo. Por tanto, sigue siendo importante detectar cuáles son los fenómenos asociados a la existencia de microangiopatía en el diabético. La retinopatía es una causa de ceguera y de minusvalía altamente prevalente en el diabético, y expresión de complicaciones microangiopáticas. El objetivo del presente trabajo ha sido describir el grado de control de los distintos factores de riesgo en población diabética y analizar su posible implicación con respecto a la presencia de retinopatía diabética (de cualquier tipo). Se llevó a cabo un estudio observacional transversal en pacientes con diabetes tipo 2 atendidos en atención primaria. Se compararon, mediante análisis bivariante una serie de factores de riesgo y de datos clínicos entre el grupo de diabéticos con o sin retinopatía diabética. Los pacientes tenían una edad media de 70,5 años. La media de evolución de la diabetes fue de 5,51 años. Poco más de la mitad (50,5%) de los diabéticos tenía un buen control de acuerdo con los criterios de la ADA. Casi las tres cuartas partes eran hipertensos, y casi un 70% tenían dislipemia. Aproximadamente un 3% tenían insuficiencia renal. Un 27% de los pacientes tenían retinopatía diabética. No se encontraron asociaciones significativas entre la presencia de retinopatía diabética y edad, sexo, hipertensión arterial, dislipemia, tabaquismo, IMC, TAS, TAD, colesterol total, cLDL, cHDL, triglicéridos, ni cifra de HbA1c. Con la única variable que se asoció la presencia de retinopatía fue con la duración de la enfermedad, aunque había una tendencia de asociación entre mal control de factores de riesgo (presión arterial, dislipemia, HbA1c) con la retinopatía. Cabe concluir que en nuestro estudio sólo la duración de la diabetes es el factor más determinante para el desarrollo de la retinopatía diabética, aún cuando el control de los principales factores de riesgo puede influir, pero no de forma decisiva para evitar el desarrollo de microangiopatía.

tores de riesgo puede influir, pero no de forma decisiva para evitar el desarrollo de microangiopatía.

#### CISTATINA C Y ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

M.J. Rioja Villodres

Departamento de Medicina. Laboratorio de Lípidos y Arteriosclerosis (CIMES). Universidad de Málaga.

**Objetivo:** Evaluar la relación entre varios marcadores de disfunción renal y la presencia de enfermedad arterial periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

**Material y métodos:** Se reclutaron 436 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con edades comprendidas entre 50 y 80 años, de un centro de atención primaria. Se recogieron datos antropométricos, edad, enfermedades prevalentes, medicación, marcadores bioquímicos sanguíneos y, finalmente, se cuantificó el índice tobillo-brazo en todos los pacientes. La presencia de enfermedad arterial periférica fue considerada para un índice tobillo-brazo inferior a 0,9. Se cuantificaron los niveles séricos de creatinina, cistatina C y también el cociente albúmina creatinina (ACR). Además, se estimó el índice de filtración glomerular mediante la fórmula de Cockroft-Gault y mediante el índice de filtración glomerular estimado a partir de los niveles de cistatina C. Los pacientes fueron clasificados como albuminúricos cuando ACR > 30 mg/g. Por otro lado, se utilizaron intervalos de interés clínico para estratificar a los pacientes de acuerdo con el índice de filtración glomerular estimado (eFGR) (< 30, 30-60, 60-90 y > 90). Finalmente, se estudió la prevalencia de enfermedad arterial periférica (PAD) para cada marcador de disfunción renal en los intervalos de interés clínico mediante el estadístico chi-cuadrado.

**Resultados:** 126 de los 436 pacientes (29%) presentaron PAD. Entre éstos, sólo 1 paciente presentó niveles de creatinina > 2 mg/dL, 39 pacientes, (32%) presentaron un eFGR (Cockroft-Gault) < 90 mL/mt, y 24 pacientes (19%) presentaron ACR > 30 mg/g. Estas prevalencias en pacientes con PAD no fueron estadísticamente diferentes a los controles (pacientes sin PAD;  $p > 0,05$ ). Sin embargo, la prevalencia de un eFGR anormal estimado mediante cistatina C fue significativamente superior en pacientes diabéticos con PAD en comparación con los controles, especialmente los pacientes con eFGR (cistatina) entre 30 y 60 ml/mt (14% vs 7%;  $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** El índice de filtración glomerular calculado a partir de los niveles de cistatina C es mejor marcador de PAD oculta que otros marcadores de disfunción renal.

#### EL CONTAJE DE PLAQUETAS SE ASOCIA INDEPENDIENTEMENTE A LA ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA ASINTOMÁTICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

J. Rioja<sup>a</sup>, F. Frapolli<sup>b</sup>, M. Izquierdo<sup>b</sup>, J. Mancera<sup>b</sup>, M.J. Ariza<sup>a</sup>, C. García-Arias<sup>a</sup>, P. González-Santos<sup>a</sup> y P. Valdivielso<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Medicina. Laboratorio de Lípidos y Arteriosclerosis (CIMES). Universidad de Málaga; <sup>b</sup>UGC Ciudad Jardín. Málaga.

**Objetivo:** Estudiar si los parámetros hematológicos se asocian a la enfermedad arterial periférica (PAD) subclínica en pacientes de atención primaria con diabetes mellitus tipo 2 (T2D).

**Material y métodos:** se reclutaron 436 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con edades comprendidas entre 50 y 80 años, de un centro de atención primaria. Se recogieron datos antropométricos, edad, enfermedades prevalentes, medicación, marcadores sanguíneos y, finalmente, se cuantificó el índice tobillo-brazo en todos los pacientes. La presencia de enfermedad arterial periférica subclínica fue considerada para un índice tobillo-brazo inferior a 0,9. Como marcadores sanguíneos se incluyeron lípidos basales, glucemia, creatinina sérica, hemoglobina glicosilada, ácido úrico y el conteo de leucocitos y pla-

quetas. También se incluyó la microalbúminuria. Finalmente, se realizó un análisis estadístico mediante regresión logística para establecer qué parámetros de los estudiados se asociaban independientemente a la presencia de PAD.

**Resultados:** Se incluyeron 243 hombres y 213 mujeres en el estudio. La edad media de la población fue de  $61 \pm 1$  años. De entre los 246 pacientes, 126 (27%) presentó PAD de acuerdo con un índice tobillo-brazo  $< 0,9$ . En el análisis univariante, el tabaco, la hipertensión, el tratamiento para la hipertensión arterial, la enfermedad microvascular, el índice de masa corporal, la duración de la diabetes, el colesterol total, los triglicéridos basales y el conteo de plaquetas se asociaron a la presencia de PAD ( $p < 0,05$ ). Sin embargo, en el análisis multivariante, únicamente el conteo de plaquetas, el tabaco, la duración de la diabetes y los triglicéridos basales se asociaron independientemente a la presencia de PAD, no encontrándose asociación con edad, sexo, HDL-C, conteo leucocitario y tratamiento hipolipemiante.

**Conclusiones:** El conteo de plaquetas fue el único marcador de hematología asociado a independientemente a la presencia de enfermedad arterial periférica subclínica.

#### LA ACTIVACIÓN DE PPAR $\beta/\delta$ INHIBE LA VÍA IL-6/STAT3/SOCS3 EN ADIPOCITOS

L. Serrano<sup>a</sup>, R. Rodríguez-Calvo<sup>a</sup>, M. Merlos<sup>a</sup>, I. El Kochairi<sup>b</sup>, X. Palomer<sup>a</sup>, L. Michalik<sup>b</sup>, W. Whali<sup>b</sup> y M. Vázquez-Carrera<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Farmacología. Departamento de Farmacología y Química Terapéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona. <sup>b</sup>Institut de Biomedicina de la UB (IBUB) y CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas (CIBERDEM).

**Introducción y objetivo:** El incremento en obesidad se ha relacionado con un aumento de la prevalencia de enfermedades cardiovasculares, DM2 y resistencia a insulina (RI). Patologías vinculadas a un estado inflamatorio crónico de baja intensidad caracterizado por un aumento en los niveles de citocinas proinflamatorias como IL-6. La IL-6 actúa a través de la vía de señalización JAK/STAT que favorece la aparición de RI. El objetivo de este estudio ha sido evaluar si un activador de PPAR $\beta/\delta$ , GW501516, es capaz de prevenir la activación de la vía JAK/STAT por la IL-6 en adipocitos.

**Material y métodos:** Se cultivaron y diferenciaron adipocitos 3T3-L1. Posteriormente se estimularon con IL-6 en presencia o en ausencia de GW501516 o de geldanamicina, un inhibidor específico de Hsp90. Se utilizó tejido adiposo de ratones PPAR $\beta/\delta$ -/- y de ratas obesas ZDF y de sus equivalentes lean.

**Resultados:** GW501516 inhibió la expresión de SOCS3 causada por IL-6, así como el incremento en las fosforilaciones en Tyr705 y en Ser727 de STAT3. También fue capaz de inhibir la fosforilación de ERK1/2. La adición de geldanamicina disminuyó la expresión del ARNm de SOCS3 en adipocitos estimulados con IL-6. En ratas ZDF obesas la fosforilación en Ser727 de STAT3 y la proteína SOCS3 estaban incrementadas respecto a las ratas lean. En ratones PPAR $\beta/\delta$ -/- las fosforilaciones en Ser727 y Tyr705 de STAT3 y su actividad de unión al ADN, así como los niveles de la proteína SOCS3 eran más elevados que en los ratones salvajes. El aumento de PPAR $\beta/\delta$  provocó la disociación de STAT3 de Hsp90 en 3T3-L1 estimuladas con IL-6. Esta asociación también era más alta en los ratones PPAR $\beta/\delta$ -/-.

Finalmente, observamos que GW501516 restauraba los niveles de Akt en adipocitos estimulados con IL-6.

**Conclusiones:** Estos resultados sugieren que el agonista de PPAR $\beta/\delta$  evita la activación por la IL-6 de la vía STAT3-SOCS3 inhibiendo tanto ERK1/2 como la asociación STAT3-Hsp90. Estos mecanismos podrían explicar la capacidad del GW501516 para prevenir la RI y patologías asociadas como las enfermedades cardiovasculares.

Este trabajo ha sido subvencionado por fondos del MCI (SAF2006-01475 y SAF2009-06939) y por el CIBER de Diabetes y enfermedades metabólicas del ISCIII.

#### TONOMETRÍA ARTERIAL PERIFÉRICA Y BIOMARCADORES DE FUNCIÓN ENDOTELIAL, INFLAMACIÓN Y OXIDACIÓN LIPÍDICA EN PACIENTES CON FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

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

Unitat de Recerca en Lípids i Arteriosclerosi. Hospital Universitari Sant Joan. IISPV. Universitat Rovira i Virgili. Reus.

**Introducción:** El aumento de pulso digital en respuesta a la post-hiperemia isquémica es un método novedoso para evaluar la función endotelial. La relación entre la tonometría arterial periférica (PAT) y biomarcadores plasmáticos de disfunción endotelial, inflamación y oxidación en pacientes con riesgo cardiovascular (RCV) no se conoce.

**Material y métodos:** 245 pacientes (edad media  $57,15 \pm 10,6$  años, 29,8% mujeres) en situación de riesgo cardiovascular intermedio se reclutaron en un estudio transversal para examinar las asociaciones de E-selectina soluble (sE-selectina), la molécula de adhesión intercelular-1 soluble, la molécula de adhesión celular vascular soluble, la interleucina-6, el factor de necrosis tumoral-alfa, la proteína C-reactiva, la LDL oxidada (oxLDL) y los niveles de anticuerpos oxLDL con las medidas de la función endotelial (PAT), el grosor de la íntima-media en carótida (IMT) y el índice tobillo-brazo (ITB).

**Resultados:** Se observó una correlación significativa entre PAT y sE-selectina ( $r = -0,179$ ,  $p = 0,005$ ). Esta asociación se mantuvo después de ajustar por edad, género, índice de masa corporal, presión arterial sistólica, cociente colesterol total/LDL, diabetes, tabaquismo y tratamiento con hipolipemiantes e hipoglucemiantes orales ( $r = -0,139$ ,  $p = 0,035$ ). En el modelo multivariado de regresión el tabaquismo, la presión arterial sistólica, sE-selectina y los triglicéridos mostraron ser los predictores de PAT (todos  $p < 0,001$ ). No existe asociación entre la IMT, ABI y los biomarcadores.

**Conclusiones:** Niveles elevados de sE-selectina se asocian con una peor función endotelial medida por PAT en pacientes CVR. Esta observación apoya el papel de PAT a nivel clínico como un método simple para evaluar la función endotelial.

#### CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING SURGERY WORSENS OXIDATIVE STRESS AMONG PATIENTS WITH CORONARY DISEASE

M. Carnero<sup>a</sup>, M. Ramajo<sup>b</sup>, J. Navarro-Dorado<sup>b</sup>, J. Muñoz-Marín<sup>c</sup>, J.A. González Correa<sup>c</sup>, J.P. de la Cruz<sup>c</sup>, S. Redondo<sup>b</sup> y T. Tejerina<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Service of Cardiac Surgery. Hospital Clínico San Carlos. Madrid;

<sup>b</sup>Department of Pharmacology. School of Medicine. Universidad Complutense de Madrid; <sup>c</sup>Department of Pharmacology. School of Medicine. Universidad de Málaga.

**Introduction:** Oxireduction enzymatic mechanisms in human beings can be physiologically altered due to inflammatory or infectious stimuli to the organism. Inflammatory response to heart surgery has been widely studied, but, up to date, little is known about its possible influence over oxidative stress. We studied the variations of multiple oxidative stress related products and enzymes in a cohort of patients who underwent a coronary artery bypass grafting surgery (CABG).

**Methods:** We measured 2 hours before and 24 after CABG the concentration of malondialdehydic acid (MDA), nitrates, and peroxynitrites (all of them considered to be prooxidative markers); and reduced glutation and mitochondrial superoxide dismutase (SOD-Mn) (antioxidative markers) in a cohort of patients with coronary disease in a single center.

**Results:** 119 patients were included in the present study. Statistically significant differences were detected in the mean plasmatic MDA concentration before (0.148 mmol/L (SD 0.12)) and after (0.283 mmol/L/SD 0.16) surgery ( $p < 0.001$ ). Higher concentrations of peroxynitrites ( $p = 0.443$ ) and nitrates ( $p = 0.078$ ) were also detected, though differences did not reach statistical significance. On the other

hand, lower levels of reduced glutation and SOD-Mn were detected after surgery ( $p = 0.94$  and  $p = 0.070$ ), though differences were not significant.

**Conclusions:** CABG surgery worsens the oxidative stress in patients with coronary disease higher oxidation activity and greater concentrations of its products and a lower antioxidant activity.

#### UNA ALIMENTACIÓN MEDITERRÁNEA MODIFICA LA EXPRESIÓN DE P53 Y MDM2 EN RESPUESTA AL DAÑO EN EL ADN

F.M. Gutiérrez-Mariscal, E.M. Yubero-Serrano, M.J. Gómez-Luna, P.J. Peña-Orihuela, F. Pérez-Jiménez y J. López-Miranda

Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC).

**Introducción:** El envejecimiento es un fenómeno mundial que se relaciona con un incremento en la morbilidad cardiovascular asociado a una disfunción endotelial inducida por un aumento del estrés oxidativo (hipótesis oxidativa del envejecimiento) El coenzima Q10 (CoQ) además de su función como transportador de electrones mitocondrial, muestra una función antioxidante, directamente contra la formación de lipoperoxídos o de forma indirecta a través del reciclado de otros antioxidantes. p53 responde al daño producido en el DNA activando la ruta de apoptosis o la reparación del DNA. Así mismo, p53 regula su propia expresión y la de su regulador negativo mdm2, cuya expresión disminuye en respuesta al daño en el DNA.

**Objetivo:** Estudiar el efecto de una alimentación mediterránea suplementada en CoQ sobre la expresión génica de p53 y su regulador Mdm2 en respuesta al daño en el ADN producido por estrés oxidativo.

**Métodos:** 20 hombres y mujeres con edad superior a 65 años siguieron tres períodos de intervención dietética, de forma aleatorizada-cruzada de cuatro semanas de duración: 1. Dieta mediterránea suplementada con CoQ (200 mg/día). 2. Dieta mediterránea no suplementada con CoQ (placebo). 3. Dieta rica en grasa saturada. Al finalizar el periodo de intervención y tras 12 horas de ayuno los participantes tomaron un desayuno de igual composición que la dieta seguida. Se extrajo sangre antes del desayuno, y a las 2 y 4 h. Se determinaron los niveles de expresión génica de p53 y mdm2 en células mononucleares mediante RT-qPCR.

**Resultados:** En el análisis de la expresión de p53 se observó un aumento postprandial tras la ingesta de la dieta rica en grasa saturada ( $p < 0.05$ ), y menores niveles de expresión en la dieta mediterránea comparada con la rica en grasa saturada. Además, el consumo de la dieta mediterránea indujo mayores niveles de expresión de mdm2 en comparación con la dieta rica grasa saturada en el ayuno y a las 4 horas del postprandio ( $p < 0.05$ ).

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos sugieren que el consumo de una dieta mediterránea posee un efecto protector frente a los procesos de oxidación celular disminuyendo el daño en el ADN por estrés oxidativo en comparación con una dieta rica en grasa saturada.

#### ESTUDIO DE LA FUNCIÓN MITOCONDRIAL Y ENDOTELIAL EN PACIENTES HIPERLIPÉMICOS ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON SIMVASTATINA Y EZETIMIBA: DATOS PRELIMINARES

V.M. Víctor González, M. Rocha Barajas, C. Bañuls Morant, L. Bellod Lázaro, K. García Malpartida y A. Hernández Mijares

Sección Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

**Introducción:** En el desarrollo de la arteriosclerosis se produce una disfunción endotelial caracterizada por un incremento en los niveles

de moléculas de adhesión. Este proceso implica estrés oxidativo y afectación mitocondrial. Así, el objetivo de este estudio fue evaluar si las estatinas, solas o en combinación con ezetimiba, modifican las moléculas de adhesión y modulan el estrés oxidativo independientemente de su acción hipolipemiante en pacientes hiperlipidémicos.

**Material y métodos:** Se seleccionaron 11 pacientes hiperlipidémicos (edad:  $59 \pm 15$  años, IMC:  $29 \pm 3$  kg/m<sup>2</sup>) y se trataron con 40 mg de simvastatina durante un mes transcurrido el cual se añadió 10 mg de ezetimiba durante el mes siguiente. Analizamos el perfil lipídico, moléculas de adhesión (Luminex), consumo de oxígeno (electrodo tipo Clark) y la producción de radicales libres de oxígeno (ROS), niveles de glutatión (GSH) y potencial de membrana mediante microscopía de fluorescencia.

**Resultados:** El tratamiento indujo los cambios esperados en el perfil lipídico, reduciendo el colesterol, LDL, TG y apo B-100 y aumentando el HDL y Apo A-1. La adición de ezetimiba potenció el efecto de la simvastatina aunque no alcanzó la significación, probablemente debido al tamaño muestral. Los resultados de la función endotelial y mitocondrial se muestran en la tabla.

#### Tabla

	Basal	Simvastatina	Simvastatina+ezetimiba
VCAM (ng/ml)	$1305 \pm 288$	$1301 \pm 286$	$1261 \pm 169$
ICAM (ng/ml)	$163,7 \pm 49,0$	$174,1 \pm 54,7$	$193,5 \pm 58,0$
E-Selectina (ng/ml)	$48,8 \pm 22,5$	$45,0 \pm 20,1$	$44,0 \pm 28,0$
Consumo de O <sup>2</sup> (nmol/min/millon cel)	$1,183 \pm 0,147^a$	$1,417 \pm 0,147^b$	$1,550 \pm 0,138^c$
ROS (UF)	$68,8 \pm 7,2^a$	$59,3 \pm 7,6^b$	$52,7 \pm 6,7^c$
GSH (UF)	$3,167 \pm 0,753^a$	$5,250 \pm 1,084^b$	$6,383 \pm 0,960^c$
Potencial de membrana (%) F)	$52,7 \pm 6,5^a$	$61,8 \pm 5,1^b$	$66,5 \pm 6,0^c$

Media ± desviación estándar. Diferentes superíndices indican diferencias mediante ANOVA de una vía de medidas repetidas para una  $p < 0.05$ . UF: unidades de fluorescencia.

**Conclusiones:** El tratamiento con simvastatina y ezetimiba fue eficaz en cuanto a su efecto hipolipemiante mejorando el perfil lipídico de los pacientes e induciendo una mejora de la funcionalidad mitocondrial, si bien la función endotelial no se vio alterada.

Este trabajo ha sido financiado por la FEA/SEA 2009: Investigación Clínico-Epidemiológica.

#### EL POLIMORFISMO GLU289ASP DE NOS3 MODULA LA FUNCIÓN ENDOTELIAL POSPRANDIAL TRAS LA INGESTA DE ACEITE DE OLIVA CON ALTO CONTENIDO EN COMPUESTOS FENÓLICOS EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO

A. Jiménez Morales, J. Ruano Ruiz, J. Criado García, J. Sánchez Gil, B. García Olid y J. López Miranda

Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

**Introducción:** Diferentes estudios de asociación poblacional han relacionado la presencia del genotipo TT para el polimorfismo Glu289Asp de NOS3 con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria. Nuestro grupo ha descrito en trabajos anteriores cómo la actividad antioxidante de los compuestos fenólicos contenidos en el aceite de oliva virgen mejora la biodisponibilidad de NO y la respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio durante el periodo postprandial. Nos propusimos analizar si la variabilidad observada en dicha respuesta beneficiosa puede estar condicionada por el genotipo de dicho polimorfismo en personas con síndrome metabólico.

**Material y métodos:** 57 sujetos con síndrome metabólico (22 hombres y 35 mujeres) recibieron 3 desayunos, mediante un diseño de aleatorizado, secuencial y cruzado, basados en aceites de oliva virgen con diferente cantidad en compuestos fenólicos (398 ppm, 149 ppm, 70 ppm). Se analizaron diferentes parámetros obtenidos de la medición del grado de vasodilatación cutánea mediante láser

doppler (vasodilatación basal-VB-, hiperemia reactiva pico -HRP- y máxima -HRM- postisquemia), así como la concentración plasmática de nitratos/nitritos y de la óxido nítrico sintasa antes y tras 120 y 240 minutos de la ingesta. El genotipado se realizó mediante PCR-RFLP.

**Resultados:** Los portadores del alelo T mostraron menor concentración plasmática de óxido nítrico sintasa, menor concentración de nitratos/nitritos y un valor menor de HRM en comparación con los no portadores de dicho alelo ( $p = 0,002$ ). Se observó que la variabilidad en la concentración plasmática de nitritos estaba determinada tanto por el genotipo ( $p = 0,039$ ) como por la concentración de compuestos fenólicos que contenían los aceites ( $p = 0,015$ ). La HRP antes de la isquemia, en cambio solo se vio influida por el tipo de aceite y no por el genotipo ( $p = 0,139$ ).

**Conclusiones:** La respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio observada tras las ingestas de aceite de oliva virgen con alto contenido en compuestos fenólicos podría estar modulada, al menos en parte, por el polimorfismo Glu289Asp de NOS3.

#### ESTUDIO DE LA INTERNALIZACIÓN Y FAGOCITOSIS DE LDL OXIDADA CON RELACIÓN AL INICIO DE LA SEÑALIZACIÓN VÍA CD36-TLR4/TLR6

P. Martín-Fuentes, K.J. Rayner, L. Fernandes, K. Wilkinson, C.R. Stewart, A. Cenarro, J.M. van Gils, L.M. Stuart y K.J. Moore.

*Lipid Metabolism Unit. Massachusetts General Hospital. Harvard Medical School. Boston. EE.UU.*

**Introducción:** Se ha hipotetizado que los receptores de reconocimiento de patrón, como CD36, se acoplan con receptores especializados en la señalización. Recientemente, el grupo de la Dra. Moore demostró la existencia de un nuevo heterodímero perteneciente a la familia de los receptores Toll-like (TLR), TLR4/TLR6, que es capaz de acoplarse con CD36 y reconocer ligandos como LDL oxidada (LDLox) (Stewart et al. Nat Immunol. 2010;11:155). El objetivo de este trabajo fue conocer los requerimientos para activar la vía de señalización CD36-TLR4/TLR6, específicamente, el papel de la fagocitosis en la generación de ligandos a partir de LDLox.

**Material y métodos:** Se aislaron macrófagos peritoneales de ratón y se incubaron con 50 ug/ml de LDLox en presencia/ausencia de Dynasore (inhibidor de la dinamina), baflomicina A (inhibidor de la maduración del fagosoma), NH4Cl (inhibidor de la fusión entre fagosoma y lisosoma), pepstatina A (inhibidor de proteasas) y z-FA-fmk (inhibidor de catepsinas). Se analizó mediante RT-PCR la expresión génica de la respuesta inflamatoria generada. Además, se ensayó la fagocitosis a través de CD36 usando Dil-LDLox mediante inmunofluorescencia y citometría de flujo. Se determinó el efecto de Dynasore y baflomicina A en la co-inmunoprecipitación de CD36 con TLR4 y TLR6.

**Resultados:** Dynasore disminuyó la respuesta inflamatoria frente a LDLox y bloqueó la fagocitosis de Dil-LDLox. Los ensayos de inmunofluorescencia demostraron la co-localización de CD36 con las moléculas de Dil-LDLox en el interior celular. El tratamiento con baflomicina A y NH4Cl inhibió la expresión génica de todas las citoquinas estudiadas. Los ensayos de coimmunoprecipitación mostraron que LDLox aumenta la expresión del complejo CD36-TLR4/TLR6 y que, tanto Dynasore como baflomicina A, bloquearon la formación de dicho complejo.

**Conclusiones:** CD36 reconoce a LDLox y recluta a TLR4 y TLR6 en el endosoma para activar la respuesta inflamatoria y promover la progresión de la aterosclerosis. Por tanto, la respuesta inflamatoria generada por LDLox no se inicia en la superficie celular, sino que es necesaria su fagocitosis y posterior procesamiento en el fagosoma.

#### PROTEÍNAS BIOMARCADORAS DEL EFECTO DE UNA DIETA RICA EN ÁCIDOS GRASOS SATURADOS DURANTE EL PERÍODO POSPRANDIAL EN CÉLULAS MONONUCLEARES DE SANGRE PERIFÉRICA

O.A. Rangel, A. Camargo García, F.M. Gutiérrez-Mariscal, M. Meneses Álvarez, F. Pérez-Jiménez y J. López-Miranda

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

**Introducción:** Las células mononucleares están implicadas en procesos como la inflamación y la formación de la placa de ateroma. Dichas células responden a distintos factores que inducen diversas modificaciones a nivel génico y proteómico para participar de forma activa en estos procesos. El tipo de grasa consumida en la dieta es uno de estos factores que puede inducir diferentes cambios a nivel del proteoma celular.

**Objetivo:** Identificar los cambios que se inducen en el proteoma de células mononucleares tras el consumo de una dieta rica en ácidos grasos saturados durante el período posprandial.

**Métodos:** Se tomaron muestras de sangre a tiempos 0 y 4 h tras la ingesta de un desayuno rico en grasas saturadas, de 3 mujeres ( $58 \pm 5$  años) e IMC  $> 30$ . A continuación se aislaron la células mononucleares y se lisaron obteniendo dos fracciones proteicas (A) proteínas del citoplasma y (B) proteínas del núcleo. Las muestras se separaron mediante 2D-PAGE. Las proteínas que mostraron un cambio significativo ( $p < 0,05$ ) se identificaron mediante MALDI-TOF MS.

**Resultados:** En el núcleo se identificaron 4 proteínas que se sobreexpresaron, trombospondina, citovilina, cohesina 1A, growth-inhibiting protein 1. Están relacionadas con la respuesta inflamatoria, fagocitosis, síndrome metabólico, e interacciones celulares. Disminuyó la concentración de la sub unidad REV-3 Like de la DNA polimerasa implicada en la reparación del ADN. En el citoplasma se sobreexpresaron 3 proteínas, la HLA-Cw1, Proteasome activador sub unidad 1 isoforma 1 y la SMC6. Estas proteínas se relacionan con la inflamación, el crecimiento y la proliferación celular, interacción célula-célula y reparación del ADN. Además disminuyeron los niveles de plectina 1 y el fibrinógeno  $\alpha$  y  $\beta$ , moléculas implicadas en el mantenimiento celular y la integridad de los tejidos.

**Conclusiones:** El consumo de una dieta rica en grasa saturada aumenta en células mononucleares en el período post prandial los niveles de proteínas implicadas en la inflamación y formación de la placa de ateroma. De la misma manera reprime la síntesis de proteínas que actúan como defensa natural frente a daños a nivel génico y estructural.

#### EFFECTO ANTIOXIDANTE POSPRANDIAL DE LA DIETA MEDITERRÁNEA SUPLEMENTADA EN COENZIMA Q10 EN PERSONAS ADULTAS

E.M. Yubero-Serrano, F.J. Gutiérrez-Mariscal, O.A. Rangel, I. Túnez, F. Pérez-Jiménez y J. López-Miranda

*Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.*

**Introducción:** El estrés oxidativo posprandial se caracteriza por un aumento del daño oxidativo después del consumo de una comida rica en lípidos y/o hidratos de carbono. Una dieta con alto contenido en antioxidantes retrasa el proceso aterogénico disminuyendo el grado de estrés oxidativo. La coenzima Q10 (CoQ), además de su función como transportador de electrones mitocondrial, en otras membranas muestra una función antioxidante, directamente contra la formación de lipoperoxídos o de forma indirecta a través del reciclado de otros antioxidantes.

**Objetivo:** Determinar la influencia de tres desayunos ricos en grasa además de la suplementación en CoQ en uno de ellos sobre el estrés

oxidativo posprandial. **Métodos:** 20 individuos con edad superior a 65 años siguieron tres períodos de intervención dietética, de forma aleatorizada-cruzada de cuatro semanas de duración: A. Dieta mediterránea rica en aceite de oliva suplementada con CoQ, Med+CoQ (200 mg/día). B. Dieta mediterránea rica en aceite de oliva, Med. C. Dieta rica en grasa saturada, SFA. Al final del período de intervención y tras 12 h de ayuno los sujetos recibieron una sobrecarga grasa consistente entre la mitad y dos tercios de la ingesta calórica diaria. A las 2 y 4 h de la sobrecarga, se determinó en cada paciente flujo capilar, los niveles de óxido nítrico (NO), niveles plasmáticos de CoQ, F2-isoprostanos, LDL oxidada (LDLox) y proteínas carboniladas (PC) y las actividades enzimáticas catalasa (CAT), superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (Gpx).

**Resultados:** Tras 2 h de la intervención dietética se obtuvo un mayor contenido postprandial en CoQ y un descenso significativo en los niveles de NO y PC con la dieta Med+CoQ en relación a las restantes, además de una mejoría en el flujo capilar. Los niveles de los marcadores de estrés oxidativo F2-isoprostanos y PC fueron inferiores tras 4 h del consumo de la dieta Med+CoQ con respecto a las demás dietas. La actividad de las enzimas antioxidantes SOD y CAT fue superior tras 4 h de la ingesta de la dieta SFA en comparación con la dieta Med+CoQ. La actividad GPx fue inferior tras la dieta Med+CoQ en comparación con las restantes y asimismo se obtuvieron niveles inferiores tras el consumo de la dieta Med con respecto a la dieta SFA. No se obtuvieron cambios significativos en los niveles de LDLox tras los diferentes desayunos a lo largo del postprandio ( $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** Los resultados muestran el efecto antioxidante del consumo de una dieta mediterránea rica en aceite de oliva, con o sin suplementar en CoQ, comparada con una dieta occidental rica en grasa saturada, sugiriendo que dicha ingesta podría aumentar la acción de los sistemas antioxidantes y reducir los procesos de oxidación celular. De esta manera, este tipo de dieta podría ser una terapia adecuada para los procesos que conducen a un aumento en el estrés oxidativo, tales como las enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas y el envejecimiento.

## LA PRESENCIA DE RESISTENCIA A LA INSULINA INCREMENTA EL ESTADO INFLAMATORIO Y OXIDATIVO CRÓNICOS PRESENTES EN LA DISLIPEMIA

S. Martínez-Hervás, I. Navarro Hidalgo, M. Molina, E. Benito, J.T. Real y J.F. Ascaso

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:** El estrés oxidativo y la inflamación se han implicado en la patogénesis de la disfunción endotelial y la progresión de la arteriosclerosis. Ambos están elevados en el caso de los pacientes con dislipemia. Sin embargo, existen pocos datos acerca de los factores que influyen en el grado de estrés oxidativo e inflamación en estos pacientes. Nuestro objetivo fue evaluar la influencia de la resistencia a la insulina (RI) en los niveles de estrés oxidativo (8-oxo-dG) e inflamación (NFkB) en sujetos con dislipemia.

**Material y métodos:** estudiamos 80 sujetos con dislipemia reclutados consecutivamente de entre aquellos que fueron remitidos a la Unidad de Lípidos de nuestro Servicio (CT > 240 mg/dl y/o TG > 200 mg/dl) durante 6 meses, y que cumplieron los criterios de inclusión. Todos ellos fueron no diabéticos, normotensos y no fumadores, y no estaban en tratamiento hipolipemiantre ni con cualquier fármaco que pudiera modificar los niveles de estrés oxidativo o inflamación. Se determinaron tras 12 horas de ayuno: perfil lipídico, glucosa e insulina en plasma, y como indicadores

representativos de estrés oxidativo y de inflamación: 8-oxo-dG y NFkB respectivamente.

**Resultados:** Del total de 80 sujetos, 22 presentaron RI. No hubo diferencias significativas en la edad, sexo, IMC, colesterol total ni cLDL. Los pacientes con RI mostraron niveles significativamente superiores de glucosa, cHDL, triglicéridos, 8-oxo-dG ( $5,19 \pm 0,25$  vs  $5,48 \pm 0,42$  8-oxo-dG/106 dG) y NFkB ( $61,76 \pm 7,65$  vs  $92,50 \pm 10,82$  unidades relativas de luminiscencia). Los marcadores de estrés oxidativo e inflamación, se correlacionaron de forma significativa con el HOMA. Sin embargo, no se correlacionaron de forma significativa con los parámetros lipídicos.

**Conclusiones:** la presencia de resistencia a la insulina marca una situación de estrés oxidativo e inflamación crónica. Estos resultados podrían explicar, en parte, la variabilidad en el riesgo cardiovascular que presentan los pacientes con dislipemia.

## THE OXIDATIVE STRESS PREDICTS A HIGHER CORONARY RISK

T. Tejerina<sup>a</sup>, M. Carnero<sup>b</sup>, M. Ramajo<sup>a</sup>, J. Navarro-Dorado<sup>a</sup>, S. Redondo<sup>a</sup>, J. Muñoz-Marín<sup>c</sup>, J.P. de la Cruz<sup>c</sup> y J.A. González Correa<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Department of Pharmacology. School of Medicine.

Universidad Complutense de Madrid; <sup>b</sup>Service of Cardiac Surgery.

Hospital Clínico San Carlos. Madrid; <sup>c</sup>Department of Pharmacology.

School of Medicine. Universidad de Málaga.

**Introduction:** In the last 15 years, several reports have demonstrated the important role of oxidative stress in the biomolecular pathways of atherogenesis. Most of these reports are based in animal or in vitro models. Up to now, little is known about the implication of oxidative stress in atherogenesis and its possible influence on the coronary risk in human beings.

**Material and methods:** During a two year period we measured the levels of multiple oxidative stress markers (reduced glutation (GSH), mitochondrial superoxide dismutase (SOD-Mn), nitrites, peroxynitrites and malondialdehidic acid (MDA)) in a cohort of patients with coronary disease. We studied if these markers were or not related to the Framingham/ATP III coronary risk scale punctuation.

**Results:** 119 patients were included in the present study. Hematite MDA and nitrite levels were independent predictors of greater Framinghan/ATP III scale punctuations ( $B = 32.146$  points/mmol/mL (IC95% 24.132-40.16);  $B = 0.326$  points/μmol/g (IC95% 0.049-0.604)). On the other hand, GSH levels were inversely related to Framingham/ATP III punctuation ( $B = -0.175$  points/μmol/g (IC95% = -0.344 to -0.005)). No significant relationship was detected between SOD-Mn ( $p = 0.559$ ) or peroxynitrites ( $p = 0.721$ ) and Framingham/ATP III risk.

**Conclusion:** MDA and nitrite levels predict greater Framingham/ATP III scale punctuations. On the contrary, GSH levels are related to lower Framingham predicted coronary risk.

## ALTOS NIVELES DE CÉLULAS ENDOTELIALES Y MICROPARTÍCULAS CIRCULANTES EN PACIENTES PORTADORES DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

L. Micó, V. Martínez-Sales, V. Vila, T. Contreras, A. Escandell y E. Reganón

Hospital Universitario La Fe. Valencia.

**Introducción:** Los pacientes con síndrome antifosfolípidos muestran una alteración endotelial en ausencia de otros factores tradicionales de aterosclerosis. Este estudio se inició para determinar si los niveles de células endoteliales circulante (CECs), micropartículas circulantes (MPs) y factor von Willebrand (FvW), marcadores establecidos de alteración/daño endotelial, están elevados en los pacientes portadores de anticuerpos antifosfolípidos y si esta elevación se asocia con evidencia de inflamación.

**Material y métodos:** Se han estudiado 12 pacientes portadores de anticuerpos antifosfolípidos procedentes del Servicio de Medicina Interna y 12 sujetos sanos Marcadores de daño endotelial. Las CECs se midieron por técnica inmunomagnética, con el anticuerpo CD146 y la lectina-1 de Ulex Europaeus con fluoresceína y microscopía. Las MPs se midieron por citometría de flujo con anexina V y el Factor von Willebrand antigenético (FvW) se cuantificó en un equipo ACL-TOP 3G. Marcadores de inflamación. Se han determinado los niveles de Proteína C reactiva (PCR) por inmunometría, los de Fibrinógeno (Fg) por turbidimetría, el ácido siálico (SA) por ensayo enzimático-colorimétrico y los de Interleuquina 6 (IL6) por ELISA.

**Resultados:** Al comparar los valores obtenidos en los pacientes portadores de AF con los sujetos sanos, se observa que los tres marcadores de daño/disfunción endotelial, CECs ( $74 \pm 30$  vs  $9 \pm 5$  cél/ml,  $p < 0,001$ ), MPs ( $38,013 \pm 22,733$  vs  $1,299 \pm 709$  n/ $\mu$ L,  $p < 0,001$ ), y FvW ( $148 \pm 64$  vs  $110 \pm 15\%$ ,  $p < 0,05$ ), están significativamente elevados en el grupo de pacientes. Cuando se comparan los marcadores de inflamación, se observa que en los pacientes todos ellos están elevados, pero sólo el Fg ( $351 \pm 114$  vs  $261 \pm 43$  mg/ml,  $p < 0,05$ ) y la PCR ( $5,1 \pm 4,7$  mg/L vs  $1,1 \pm 0,8$ ,  $p < 0,05$ ) están aumentados significativamente (SA,  $62 \pm 19$  vs  $51 \pm 6$  mg/dL;  $p = 0,07$ ; IL6,  $3,1 \pm 5,4$  vs  $0,4 \pm 0,2$  pg/ml,  $p = 0,11$ ). Por otro lado, en los pacientes se observa que el 66% tienen un nivel de fibrinógeno mayor de 315 mg/dL, valor establecido como punto de corte para accidentes cardiovasculares. El estudio de las correlaciones muestra que CECs se correlacionan fuerte y positivamente con Fg ( $r = 0,69$ ,  $p < 0,05$ ), AS ( $p = 0,66$ ,  $p > 0,05$ ), PCR ( $p = 0,75$ ,  $0,005$ ) y que CEC se correlaciona con FvW ( $r = 0,59$ ,  $p > 0,05$ ) y MPs ( $r = 0,65$ ,  $p < 0,01$ ).

**Conclusiones:** Estos resultados ponen de manifiesto que los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos presentan una disfunción endotelial asociada a un proceso inflamatorio, que unido a la presencia de niveles plasmáticos elevados de fibrinógeno, pueden ser responsables de la aparición de un estado de hipercoagulabilidad.

#### **EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO Y OBESIDAD, TRAS UNA INTERVENCIÓN EN EL CAMBIO DE ESTILOS DE VIDA, ¿MEJORAN LOS PARÁMETROS ASOCIADOS A LA ATROSCLEROSIS?**

C. Asenjo Vázquez, C. Leiva Torres, A. Molero Arcos, L. Arbonés Fincias, C. Galván Quevedo y R. Corio Andújar

ABS Martí-Juliat. Cornellà de Llobregat. Barcelona.

**Objetivo:** En los últimos años se ha evidenciado un aumento en la prevalencia de la obesidad y síndrome metabólico en la población española. Objetivo primario: evaluar si es eficaz una intervención combinada de dieta/ejercicio para la reducción de peso y de la adiposidad, medida por impedanciómetro-(BIA)-Tanita-AB-140, en pacientes entre 35-65 años, que presenten síndrome metabólico (SM) e índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30$ . Objetivos secundarios: 1. Valorar la mejoría, posterior a la intervención, de los factores de riesgo cardiovascular asociados al SM y predictores de aterosclerosis. 2. Valorar la utilidad y factibilidad del uso de estas nuevas tecnologías en la consulta de Atención Primaria (AP).

**Material y métodos:** Diseño/ámbito: estudio antes-después, seguimiento 6 meses. ABS urbana. Criterios de inclusión: obesidad para IMC/perímetro de cintura (PC) y factores de riesgo asociados al SM (criterios IDF). Criterios de exclusión: patología clínica severa que dificulte acudir al centro. Alteraciones psiquiátricas/sensoriales que interfieran en la intervención. Selección de la muestra: población: 25.348 personas; con registro informatizado de IMC  $\geq 30$  y PC  $\geq 94$  cm en varones y  $\geq 80$  cm en mujeres; muestra final 154 pacientes. Intervención: se realiza historia clínica, medición de peso, talla, IMC, PC por CM y por BIA, presión arterial (PA), porcentaje de grasa central y perivisceral por BIA. Parámetros analíticos inicio/final. Se asigna un

plan de dieta/ejercicio individualizado mediante el programa informático "mios" (respaldado por la SEEDO). Controles cada 6 semanas.

**Resultados:** Primera visita: 39 varones, 57 mujeres. A las 6 semanas: 6,49% pérdidas; promedio reducción de peso: varones 3,02 Kg/mujeres 1,93 Kg; promedio reducción de PC: varones 3,22/mujeres 4,08 cm. Pendiente de resultados finales.

**Conclusiones:** Estas tecnologías son útiles para la reducción de peso/PC en obesos con SM y aplicables en la consulta de AP.

#### **EFFECTO DE LA PÉRDIDA DE PESO SOBRE LA FRACCIÓN C3 DEL COMPLEMENTO Y SU RELACIÓN CON DIFERENTES PARÁMETROS DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES OBESOS**

C. Bañuls Morant, L. Bellod Lázaro, M. Rocha Barajas, E. Solá Izquierdo, A. Jover Fernández y A. Hernández Mijares

Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

**Introducción:** El aumento del IMC así como la insulinresistencia se correlaciona con un incremento de los niveles de la fracción C3 del complemento (C3c), sin embargo pocos estudios han evaluado su respuesta tras la pérdida de peso en pacientes con diferentes grados de obesidad. Por lo tanto, nuestro objetivo fue evaluar los efectos de una pérdida de peso moderada, tras 6 semanas de tratamiento con una dieta de muy bajo contenido calórico (VLCD) sobre los niveles circulantes de C3c en pacientes con obesidad de grado II, III y IV.

**Material y métodos:** Se incluyeron un total de 131 pacientes (32 hombres y 99 mujeres) de edad media ( $35 \pm 13$  años) los cuales se distribuyeron según grados de obesidad en 19,1% grado II, 57,2% grado III y 23,7% grado IV, siendo el IMC medio de  $46,0 \pm 6,7$  Kg/m<sup>2</sup>. Los pacientes siguieron una VLCD (603 kcal/día) durante 6 semanas. Se midieron parámetros antropométricos, perfil lipídico (colesterol total y sus fracciones, triglicéridos, apolipoproteínas (Apo) A-I y B-100, parámetros del metabolismo hidrocarbonado (glucosa, insulina y HOMA) y los niveles de C3 antes y después de la intervención.

**Resultados:** Tras el seguimiento de la VLCD se consiguió una pérdida moderada de peso ( $15,0 \pm 5,1$  Kg en hombres y  $10,1 \pm 4,9$  Kg en mujeres) la cual indujo una reducción significativa de los niveles de C3 en los pacientes de grado III y IV aunque esta reducción no fue dependiente de la gravedad de la obesidad. Además, diversos parámetros antropométricos mejoraron tras la dieta (IMC, perímetros de cintura y cadera,  $p < 0,05$ ). Con la pérdida de peso, se redujeron los niveles de colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos y Apo A-I y B-100 lo cual se asoció con un descenso en el diagnóstico de dislipemia tras la dieta. Además se observó un descenso en la glucosa, así como una mejora de la insulinresistencia.

**Conclusiones:** Nuestros resultados indican que el seguimiento de una VLCD durante 6 semanas se acompaña de reducciones en los niveles del factor C3, biomarcador de enfermedad cardiovascular, así como una mejora significativa de algunos indicadores de síndrome metabólico, la cual podría considerarse una estrategia eficaz para el tratamiento de la obesidad así como sus factores de riesgo cardiovascular asociados.

#### **INFLUENCIA DE LA FRUCTOSA SOBRE LA HIPERLIPEMIA MATERNA Y EFECTO SOBRE EL DESARROLLO PERINATAL**

L. Rodríguez, M.I. Panadero, J.J. Álvarez Millán y C. Bocos

Facultades de Farmacia y Medicina. Universidad San Pablo-CEU. Madrid.

El consumo de bebidas edulcoradas con elevada presencia en fructosa ha aumentado considerablemente en las últimas décadas. Se

ha especulado sobre si el mayor consumo de estas bebidas podría estar relacionado con el aumento en la prevalencia de obesidad, de enfermedades cardiovasculares, etc. Sin embargo, el consumo de estas bebidas o el de zumos de frutas no está contraindicado durante la gestación. La fructosa es sabido que modifica la lipemia lo cual podría ocurrir también en las gestantes. Ello podría ocasionar cambios en el desarrollo de los fetos y neonatos, tanto en el peso como en la glucemia, insulínemia o lipemia. Así, para caracterizar el efecto de la fructosa en la gestación, a un grupo de ratas gestantes se les permitió el acceso libre a agua que contenía un 10% de fructosa durante toda la gestación y otro grupo recibió agua sin aditivo alguno. Se cuantificó el agua bebida y la ingesta, y en el día 21 de gestación (justo antes del parto) fueron sacrificadas las madres y sus fetos. En el plasma obtenido se determinaron triglicéridos, glucosa, insulina, ácidos grasos libres y leptina. En todos los fetos se tuvo en cuenta peso y talla. Pudo observarse que las ratas que tomaron fructosa bebían más y comían menos que las que tomaron agua sin aditivos. El peso de las madres y de los fetos no se diferenció entre los dos grupos. El consumo de fructosa durante la gestación produjo un ligero aumento en la trigliceridemia de las madres, que no se veía reflejado en los niveles de glicerol o de ácidos grasos libres. Por otro lado, tanto la glucemia como la insulínemia estaban incrementadas en el grupo que tomaba fructosa con respecto a las madres controles; sin embargo, al contrario de lo esperado, la leptina no se encontraba afectada. Curiosamente, en los fetos ese parámetro sí que estaba modificado, de manera que los procedentes de madres que recibieron fructosa presentaban unos niveles de leptina más elevados. Según esto, la fructosa en la bebida estaría produciendo hiperleptinemia en los fetos que, al no verse reflejada en su masa corporal, podría indicar que se está generando, además, una resistencia a la leptina en dichas crías.

#### EL POLIMORFISMO C-482T EN LA REGIÓN PROMOTORA DEL GEN DE LA APOC3 DETERMINA EL TAMAÑO Y LA RESISTENCIA A LA OXIDACIÓN DE LAS PARTÍCULAS LDL SEGÚN EL TIPO DE GRASA DE LA ALIMENTACIÓN

P. Gómez, P. Lora, C. Marín, M.J. Gómez, F. Pérez-Jiménez y J. López-Miranda

Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Hospital Universitario Reina Sofía; Instituto de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Córdoba; CIBER Fisiopatología, Obesidad y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III.

**Objetivo:** Determinar si el polimorfismo presente en el gen de la APOC3, determina un menor tamaño y una mayor oxidabilidad de las partículas LDL, analizando los cambios que, sobre éstos parámetros, inducen dietas con distinto contenido y calidad de grasa.

**Métodos:** Noventa y siete voluntarios sanos (37 CC, 60 CT/TT) fueron sometidos a tres fases de alimentación de 4 semanas de duración cada una. En la primera fase consumieron una alimentación rica en grasa saturada (38% grasa total, 20% saturada), posteriormente se les administró de forma aleatorizada y cruzada una alimentación rica en carbohidratos (CHO: 30% grasa, < 10% saturada, 55% carbohidratos) y una alimentación tipo mediterránea, rica en aceite de oliva (38% grasa, 22% grasa monoinsaturada). Al final de cada fase se determinó el tamaño de la partícula LDL mediante electroforesis en gel de bisacrilamida con gradiente del 2.5-16% y se llevó a cabo el estudio de resistencia a la oxidación de la LDL in vitro. Se identificó el polimorfismo C-482T de los 97 participantes mediante PCR.

**Resultados:** Las personas homocigotas para el alelo C presentaron mayor susceptibilidad a la oxidación ( $p < 0.05$ ) y menor tamaño de la

partícula LDL ( $p < 0.05$ ) en comparación con las personas portadoras del alelo T (CT/TT), tras la alimentación mediterránea. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas tras la alimentación CHO y mediterránea entre ambos genotipos.

**Conclusiones:** Nuestros datos indican que el polimorfismo C-482T en la región promotora del gen de la APOC3 puede estar asociado a variaciones en el tamaño y susceptibilidad a la oxidación de la partícula LDL en respuesta a la grasa de la dieta.

#### PAPEL DE PP2A EN EL CONTROL DE LA EXPRESIÓN DE PPARALFA POR FRUCTOSA EN CÉLULAS FAO DE HEPATOMA DE RATA

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

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

**Introducción:** La incorporación de fructosa, al contrario de la glucosa, en el agua de bebida de animales de experimentación (10% peso/volumen, ratas Sprague-Dawley), por un período de dos semanas induce de forma consistente hipertrigliceridemia y esteatosis hepática. Uno de los mecanismos implicados en la producción de estos efectos es la reducción en la expresión y actividad hepáticas del receptor (Peroxisome Proliferator Activated Receptor alfa), que nuclear PPARalfa finalmente se traduce en una disminución significativa en la actividad hepática de beta-oxidación de ácidos grasos.

**Objetivo:** Determinar el mecanismo responsable de la disminución de PPARalfa inducida por fructosa.

**Material y métodos:** Para evitar interferencias sistémicas, se ha escogido un modelo celular, las células de hepatoma de rata FaO incubadas con altas concentraciones de fructosa (25 mM), determinando a las 24 horas de incubación el mRNA específico para PPARalfa, ACO (acil-CoA oxidasa), CYP4A1 (citocromo P450 4A1) y L-PK (piruvato cinasa hepática), así como niveles de proteína PPARalfa y ChREBP (Carbohydrate Response Element Binding Protein). Las determinaciones se han realizado en presencia y en ausencia de ácido okadaico, un inhibidor no selectivo de PP2A (Protein Phosphatase 2A).

**Resultados:** La incubación de células FaO de hepatoma de rata con fructosa durante 24 horas reduce de forma significativa los niveles de mRNA correspondientes a PPARalfa, así como los niveles de mRNA de genes controlados por dicho receptor, como ACO (acil-CoA oxidasa) y CYP4A1 (citocromo P450 4A1), sin afectar a la cantidad de proteína PPARalfa. Dado que una gran mayoría de los efectos metabólicos de la fructosa se deben a la activación por sus metabolitos de la serina/treonina fosfatasa PP2A, hemos determinado si dicha actividad fosfatasa está implicada en la reducción de PPARalfa. Mientras que la incubación concomitante de células FaO con fructosa y ácido okadaico, impide el incremento en la expresión de L-PK (piruvato cinasa hepática), un marcador de la activación de PP2A, la reducción en la expresión de PPARalfa se mantiene en presencia de ácido okadaico. Sin embargo, el ácido okadáico no modifica el contenido en proteína ChREBP.

**Conclusiones:** La reducción en los niveles de mRNA para PPARalfa inducida por fructosa es independiente de la activación de PP2A.

#### PATRÓN ALIMENTARIO EN PACIENTES CON HIPERLIPEMIAS PRIMARIAS

R. Mateo-Gallego, A.M. Bea, E. Jarauta, M. Solanas-Barca, E. Burillo y F. Civeira

Unidad de Lípidos. Hospital Universitario Miguel Servet. I+CS. Zaragoza.

**Introducción:** Las hiperlipemias primarias son un grupo heterogéneo de enfermedades del metabolismo lipídico en las que la contri-

bución de los hábitos dietéticos al fenotipo final es muy variable. Factores ambientales como la obesidad se encuentran frecuentemente asociados a la hiperlipemia familiar combinada (HFC) y a la hipertrigliceridemia familiar (HTGF) pero no en el caso de la hipercolesterolemia familiar (HF). Si esta diferente asociación es dependiente de la dieta no es conocido.

**Objetivo:** Caracterizar los hábitos dietéticos de pacientes con hiperlipemias primarias y comparar el patrón alimentario entre las diferentes hiperlipemias.

**Material y métodos:** Se realizó una encuesta de frecuencia de consumo validada que consta de 137 alimentos. A través de esta encuesta dietética y, basándonos en tablas de composición de alimentos españolas, se realizó un cálculo de la energía y nutrientes para cada paciente. Los sujetos ( $n = 431$ ) fueron divididos en dos grupos de acuerdo a su hiperlipemia. En el primer grupo ( $n = 250$ ), se incluyeron los sujetos con HF y en el segundo ( $n = 181$ ) los sujetos con HFC, HTGF y disbetaipoproteinemias.

**Resultados:** Se encontraron diferencias significativas, en los HF respecto al resto, en el consumo de calorías totales ( $2.327 \pm 671$  vs  $2.475 \pm 772$  kcal,  $p = 0,035$ ), fitosteroles totales ( $375 \pm 121$  vs  $403 \pm 144$  mg/día,  $p = 0,029$ ) y diferencias no significativas en el consumo de colesterol ( $347 \pm 119$  vs  $370 \pm 124$  mg/día,  $p = 0,057$ ). Sin embargo, no presentaron diferencias ni en el porcentaje de grasa total ni en la composición de ácidos grasos de la dieta y en el consumo de alcohol. Los resultados de fitosteroles dejaron de ser significativos al ajustar por la energía total.

**Conclusiones:** No existen diferencias cualitativas importantes entre los diferentes grupos de hiperlipemias estudiados. Los sujetos con HFC y HTGF presentan un consumo de calorías totales superior a los sujetos con HF. Este aumento de calorías posiblemente es el responsable de la frecuente asociación de obesidad y síndrome metabólico en estas hiperlipemias.

## MODULACIÓN POR LA DIETA EN LA EXPRESIÓN DE GENES INVOLUCRADOS EN LA INFLAMACIÓN EN TEJIDO ADIPOSO DE PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO

M. Meneses Álvarez<sup>a</sup>, P. Gómez-Luna<sup>a</sup>, A. Camargo García<sup>a</sup>, F. Pérez Jiménez<sup>a</sup>, H. Roche<sup>b</sup> y J. López Miranda<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario Reina Sofía. Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Universidad de Córdoba. CIBER Fisiopatología Obesidad y Nutrición (CIBERONB). Instituto de Salud Carlos III.

<sup>b</sup>Nutrigenomics Research Group. Department of Clinical Medicine. Institute of Molecular Medicine. Trinity College Dublín. Irlanda.

**Introducción:** El Síndrome Metabólico (SMet) constituye una disfunción del tejido adiposo periférico que se manifiesta fundamentalmente durante el estado postprandial, esta disfunción desencadena respuestas moleculares y celulares de las vías inflamatorias aumentando el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

**Objetivo:** Analizar el efecto agudo y crónico de la ingesta de diferente composición de grasa en la dieta en la expresión de genes involucrados en la inflamación p 65 (subunidad de NF-κB), IL-6 (interleucina 6), MCP-1 (proteína quimioatractante de monocitos), ILβ1 (interleucina 1β), IκB α (inhibidor del factor de transcripción NF-κB), IκBβ2 en tejido adiposo de pacientes con SMet.

**Métodos:** La población consistió en 39 enfermos con SMet (30-70 años) y fueron asignados de manera aleatoria a cuatro períodos de intervención dietética de 12 semanas de duración: A. Dieta occidental, rica en grasa saturada (38% energía, 16% SFA (ácidos grasos saturados), 12% MUFA (ácidos grasos monoinsaturados) 6% PUFA (ácidos grasos poliinsaturados); B. Dieta rica en MUFA (38% grasa, 8% SFA, 20% MUFA, 6% PUFA); C. Dieta pobre en grasa (28% energía), rica en

hidratos de carbono complejos (8% SFA, 11% MUFA; 6% PUFA); D. Dieta pobre en grasa (28% energía), rica en hidratos de carbono complejos (8% SFA, 11% MUFA; 6% PUFA) con 1 g/d n-3 PUFA. Se realizaron estudios de expresión génica en las muestras de tejido adiposo mediante qRT-PCR. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 15.0.

**Resultados:** Tras 12 semanas de intervención dietética los niveles de ARNm del gen p 65 disminuyeron significativamente ( $p = 0,016$ ) tras la ingesta de la dieta rica en hidratos de carbono complejos (Dieta C) y los niveles de ILβ1 disminuyeron significativamente ( $p = 0,008$ ) con la dieta rica en MUFA (Dieta B). En el periodo postprandial la expresión de los genes P65, MCP1, ILβ1, IκB α aumentó significativamente en los cuatro modelos de dieta.

**Conclusiones:** Los resultados muestran el efecto antiinflamatorio crónico del consumo de una dieta rica en carbohidratos complejos al disminuir los niveles de expresión de la sub unidad p65 del factor de transcripción NF-κB y de una dieta mediterránea al mostrar un descenso en la expresión de ILβ1 en tejido adiposo de pacientes con síndrome metabólico lo cual disminuye el inicio de la respuesta inflamatoria y ejerce un efecto preventivo en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

## EFECTO HIPOTRIGLICERIDEMIANTE DE CUTÍCULAS DE SEMILLAS DE *PLANTAGO OVATA* OPTIMIZADO POR LAS VARIANTES GENÉTICAS DE FABP-2 Y PAI-1

R.M. Valls Zamora, A. Anguera Vila y R. Solà Alberich

Unitat de Recerca en Lípids i Arteriosclerosi. CIBERDEM. Hospital Universitari Sant Joan. IISPV. Universitat Rovira i Virgili. Reus.

**Introducción:** La ingesta de fibra se asocia con un menor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). En particular, un tipo de fibra soluble, cáscara de semillas de *Plantago ovata* (c-Po) reduce los niveles de triglicéridos (TG) en sujetos infartados y en ratas obesas Zucker. Por ello, el objetivo es evaluar el efecto de c-Po sobre los niveles plasmáticos de TG en función de genes involucrados en ECV en sujetos hipercolesterolémicos.

**Métodos:** Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, paralelo realizado en España, Francia y Holanda, con sujetos entre 43 y 4,88 mmol/L y TG  $\leq$  67 años, con c-LDL  $<$  3,97 mmol/L, que consumieron 14 g/d de c-Po ( $n = 126$ ) o celulosa microcristalina (placebo,  $n = 128$ ) con una dieta baja en grasa saturada, durante 8 semanas. Se determinó el perfil lipídico, algunos biomarcadores y polimorfismos (SNP) de genes relacionados con riesgo de ECV.

**Resultados:** Comparado con los valores basales, el grupo c-Po redujo un 16,6% las concentraciones plasmáticas de TG ( $p = 0,01$ ) y un -21,6% en comparación con el grupo placebo ( $p = 0,01$ ). Se han observado asociaciones significativas entre el tratamiento y los SNP de los genes de *Plasminogen Activator Inhibitor type 1* (PAI-1; rs1799768) y de *Fatty Acid Binding Protein type 2* (FABP-2; rs1799883). Después de 8 semanas de consumo de c-Po, en el PAI-1 ( $n = 73$ ), los homozigotos G ( $n = 21$ ) presentan reducciones de (media  $\pm$  DE)  $-0,44 \pm 0,20$  mmol/L (28,1%) y los DEL ( $n = 18$ )  $-0,31 \pm 0,12$  mmol/L (23,1%) ( $p = 0,01$ ). En el FABP-2 ( $n = 72$ ), los homozigotos A ( $n = 8$ ) presentan una disminución de  $-0,85 \pm 0,19$  mmol/L (46,2%) y los G ( $n = 28$ )  $-0,21 \pm 0,10$  mmol/L (20,4%) ( $p = 0,03$ ). El mecanismo hipotrigliceridemante propuesto es la disminución de la producción y acumulación de TG además de la inhibición de la *fatty acid synthase* en el hígado. Además, puede contribuir un retraso en la absorción intestinal de TG.

**Conclusiones:** Se verifica el singular efecto hipotrigliceridemante de c-Po. Si la frecuencia de las variantes de estos genes, 0,5, se confirma en la población general, se optimizaría la respuesta hipotrigliceridemante de c-Po.

## ALFA-TOCOFEROL Y BAY MEJORAN LA DISFUCIÓN ENDOTELIAL REDUCIENDO LA VCAM-1: UN MODELO CELULAR PARA ESTUDIAR COMPUUESTOS BIOACTIVOS

U. Catalán Santos<sup>a</sup>, S. Fernández Castillejo<sup>a</sup>, L. Pons Llecha<sup>a</sup>, M. Heras Ibáñez<sup>a</sup>, N. Anglès Llauradó<sup>b</sup> y R. Solà Alberich<sup>a</sup>

<sup>a</sup>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; <sup>b</sup>La Morella Nuts S.A. Castellvell del Camp.

**Introducción:** En la disfunción endotelial, la molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1) incrementa en respuesta a citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ). Moléculas antioxidantes y antiinflamatorias, como alfa-tocoferol (AT) y BAY 11-7082 (BAY), reducen la aparición de este tipo de moléculas. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del AT, de origen natural, y del BAY, de origen sintético, sobre la forma soluble de la VCAM-1 (sVCAM-1) y su mRNA en un entorno de disfunción endotelial.

**Material y métodos:** Se estimularon células HAEC con TNF- $\alpha$  (1-20 ng/mL) durante 6 y 24 h para provocar una situación de disfunción endotelial y determinar la VCAM-1. Se evaluó el M<sub>s</sub> sobre la VCAM-1 mediada por efecto de la incubación del BAY durante 24 h (0,1-10 (1-10 ng/mL, 24 h) en HAEC. Una vez establecidas las condiciones por el TNF- $\alpha$  óptimas de trabajo de TNF- $\alpha$  y BAY, horas y concentración, se testó el efecto del AT (10-150  $\mu$ M, 6 h) en HAEC estimuladas con TNF- $\alpha$  durante 24 h (1-10 ng/mL). En todos los experimentos se determinó la secreción proteica de la sVCAM y su mRNA.

**Resultados y conclusiones:** Comparando con las células no tratadas, el TNF- $\alpha$  (10 ng/mL, 24 h) incrementó 4 veces la secreción proteica de sVCAM-1 ( $p < 0,05$ ) y el BAY redujo dicho incremento en un 70% ( $p < 0,05$ ). El TNF- $\alpha$  (1 ng/mL, 24 h) incrementó 10 veces la expresión del mRNA de la VCAM-1, mientras que el BAY (0,1  $\mu$ M) redujo esta estimulación en un 30% ( $p < 0,05$ ). El AT a 75 y 150  $\mu$ M tanto a nivel de proteína como de mRNA de la VCAM-1 redujo el efecto del TNF- $\alpha$  en un 20 y 30%, comparado con la máxima estimulación, respectivamente ( $p < 0,05$ ). No se detectó citotoxicidad en los compuestos utilizados para este estudio. En humanos, las concentraciones séricas de AT habituales son de 23.2 M, similares a algunas de las concentraciones utilizadas en este trabajo (10, 25 y 50  $\mu$ M). En conclusión, AT y BAY reducen la secreción de sVCAM-1 y de su mRNA, revirtiendo así, la disfunción endotelial inducida por el TNF- $\alpha$  en las HAEC. BAY, por la potente mejora de disfunción endotelial, además de tener propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, se propone como control positivo para seleccionar compuestos bioactivos en este modelo celular.

## INFLUENCIA DE VARIACIONES EN EL GEN FTO SOBRE PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y LIPÍDICOS EN OBESOS MÓRBIDOS Y EN SU PÉRDIDA DE PESO TRAS UN AÑO DE DIETA

D. Godoy, J.V. Sorlí, O. Portolés, P. Carrasco, C. Sáiz y D. Corella

Servicio de Medicina Interna. Consorcio Hospitalario General Universitario. Valencia; Departamento de Medicina Preventiva. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia y CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. Valencia; Centro de Atención Primaria de Xirivella. Valencia.

**Introducción:** La variante común (rs9939609) en el gen FTO (fat mass and obesity associated), consistente en un cambio T > A en el primer intrón del gen, se ha asociado con mayor riesgo de obesidad en múltiples estudios realizados en población general. Sin embargo, su influencia en el peso y variables lipídicas en obesos mórbidos es menos conocida. Por ello nuestro objetivo ha sido estudiar el efecto de la variante rs9939609 en el gen FTO en parámetros antropométricos y lipídicos y en la pérdida de peso tras un año de dieta hipocalórica en obesos mórbidos.

cos y lipídicos y en la pérdida de peso tras un año de dieta hipocalórica en obesos mórbidos.

**Material y métodos:** Se han estudiado 205 obesos mórbidos de origen hospitalario en Valencia. La media de edad fue de 46 ± 14 años y la media de peso de 109 ± 23 kg. Se obtuvieron variables antropométricas por métodos estandarizados incluidas medidas de bioimpedancia para determinar el porcentaje de masa grasa. Se determinaron los lípidos y glucemia en ayunas, y se obtuvieron variables del estilo de vida mediante cuestionarios. Se determinó el polimorfismo rs9939609 por sondas TaqMan. 103 de estos obesos completaron un año de intervención dietética con dieta hipocalórica y se estudiaron sus variaciones en el peso en función del polimorfismo.

**Resultados:** La prevalencia de los genotipos fue: 25% TT, 54% TA y 21% AA. El rs9939609 se asoció con carácter recesivo con medidas antropométricas, no observándose diferencias entre los TT y los TA. Basalmente, la media de peso fue de 107 ± 20 kg en los TT+TA y de 117 ± 30 kg, en los AA ( $p = 0,009$ ). El porcentaje de masa grasa también fue superior en los AA (48,0 ± 5,8%) que en los TT+TA (44,7 ± 6,4%);  $p = 0,041$ . No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones plasmáticas de colesterol total, LDL-C, HDL-C, triglicéridos o glucemia. Tras un año de dieta hipocalórica, la pérdida de medida peso en los obesos mórbidos TT+TA fue de 4 kg, mientras que en los AA, alcanzó los 9 kg. A pesar de esta mayor magnitud, las diferencias no alcanzaron la significación estadística ( $p = 0,112$ ).

**Conclusiones:** Aunque el rs9939609 en el gen FTO se asocia a mayor peso y masa grasa en obesos mórbidos, este polimorfismo no supone una mayor resistencia a la pérdida de peso tras dieta hipocalórica.

## EL ACEITE DE GIRASOL ENRIQUECIDO CON POLIFENOLES DISMINUYE LA ACTIVACIÓN POSPRANDIAL DE NF- $\kappa$ B EN CÉLULAS MONONUCLEARES DE SANGRE PERIFÉRICA

A. Pérez Herrera, L.A. Torres Sánchez, M.E. Meneses Álvarez, P. Lora Aguilar, J. López Miranda y F. Pérez Jiménez

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

**Introducción:** Se ha demostrado que la presencia de aceite de oliva virgen, en la ingesta, inhibe la activación postprandial de NF- $\kappa$ B en células mononucleares de personas sanas, con respecto a la ingesta de una comida rica en grasa saturada. Dado que el aceite de oliva virgen está siendo sustituido para la fritura por aceites de menor coste, con peor perfil lipídico y antioxidante, parece conveniente trabajar en el diseño de aceites competitivos que contengan los componentes potencialmente saludables del aceite de oliva virgen.

**Objetivo:** Estudiar si un aceite de diseño enriquecido con compuestos fenólicos extraídos de la molturación de la aceituna, induce una menor activación postprandial de NF- $\kappa$ B comparado con aceites de uso común en frituras.

**Métodos:** 25 voluntarios obesos sanos, recibieron cuatro desayunos de diferente composición, de forma aleatorizada y cruzada y en un diseño de cuadrados latinos. Los desayunos contenían uno de los diferentes aceites: aceite de oliva (AO) con 400 ppm de antioxidantes naturales [78% de grasa monoinsaturada (MONO), 15% de grasa saturada (SAT), y 10% de poliinsaturada (POLI)]; Mezcla de aceites de semillas enriquecidos con 400 ppm de polifenoles extraídos del alperujo (A-PF) [30% de aceite de girasol (75,4% MONO, 9,5% SAT y 15,1% POLI) y 70% de canola (61% MONO, 7% SAT y 32% POLI) para tener una concentración final de 65,3% MONO, 7,8% SAT y 26,9% POLI]; Mezcla de aceites de semillas enriquecidos con antioxidantes artificiales (A-DPS) (2 mg/kg de antioxidante dimetilpolisiloxano y la misma composición grasa que A-PF); y por último Aceite de Girasol (AG) con

24% MONO, 11% SAT y 65% POLI. Los aceites se sometieron previamente a 20 sesiones estandarizadas de calentamiento, a 180 °C, durante 5 minutos, y se incorporaron a un desayuno. Se realizaron extracciones sanguíneas en el tiempo 0 y 4 horas y se determinó la activación de NF-κB por ensayo de retardo de movilidad electroforética e IκB-α mediante la técnica de Western-Blot. Para el estudio estadístico se utilizó un análisis de varianza (ANOVA) para medidas repetidas.

**Resultados y conclusiones:** La ingesta de AO y A-PF produce una disminución significativa en los niveles de NF-κB ( $p = 0,048$  y  $p = 0,020$ , respectivamente).

#### **SOBREPESO, OBESIDAD Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN ATENCIÓN PRIMARIA (RESULTADOS INICIALES DEL ESTUDIO IMOAP)**

J.J. Rodríguez Cristóbal<sup>a</sup>, C. Alonso-Villaverde Grote<sup>b</sup>, J.M. Panisello Royo<sup>c</sup>, J.M. Pérez Santos<sup>a</sup>, M. Caubet Goma<sup>a</sup>, E. Quillama Torres<sup>a</sup> y G. Miranda Arostegui<sup>a</sup>

<sup>a</sup>ABS Florida Sur. Hospital de Llobregat;

<sup>b</sup>ICCC (Instituto Catalán de Ciencias Cardiovasculares). CSIC. Barcelona; <sup>c</sup>Hospital de Igualada. Barcelona.

**Introducción:** La mortalidad global, y la de causa cardiovascular se incrementan con el aumento de peso. La obesidad es un factor de riesgo cardiovascular (FRCV) independiente de otros factores de riesgo como la diabetes mellitus tipo 2, la dislipemia y el tabaquismo.

**Objetivo:** 1. Identificar los factores de riesgo cardiovasculares asociados al sobrepeso y obesidad en nuestra población. 2. Determinar si una intervención grupal motivacional, comparada con la intervención habitual, es más eficaz que esta última en el tratamiento del sobrepeso y obesidad, tanto en la reducción inicial del peso como en la persistencia y si es capaz de modificar los FRCV asociados.

**Material y métodos:** Ensayo clínico aleatorio multicéntrico de intervención en pacientes con sobrepeso y obesidad. Asignación aleatoria de la intervención por Áreas Básicas de salud (ABS). Se establecen dos grupos separados geográficamente, uno de los cuales recibirá la intervención de motivación en grupo (grupo intervención) y el otro el seguimiento habitual (grupo control). Las ABS ubicadas en el mismo edificio, se asignaron al mismo grupo (control o intervención) para evitar posible contaminación. Analítica en el laboratorio de referencia.

**Resultados:** Se reclutó un total de 503 pacientes, 278 controles y 225 del grupo intervención. La edad media fue de 55,38 años. 75,36% eran mujeres y 24,64% hombres. El peso medio fue de 85,9 Kg. La talla media se situó en 159 cm. El IMC medio fue de 33,78 Kg/m<sup>2</sup> y el perímetro abdominal medio de 106,8 cm. La tensión arterial dio unos valores medios de 131/79 mmHg, sin diferencias significativas entre los diferentes grupos. El 22,27% de los pacientes presentó sobrepeso, el resto (77,73%) eran obesos. El 9,85% de los pacientes tenían una obesidad mórbida. El 15,34% de los pacientes estaba diagnosticado de diabetes y el 3,89% era insulíndependiente. Un 59,37% presentaban niveles de colesterol total > 200 mg/dl. Más de la mitad de la cohorte (51,33%) tenían hipertensión. El 26% eran fumadores. En el 1,64% de los casos se detectó un abuso del alcohol. El 65,29% de los pacientes presentaba dos o más FRCV.

**Conclusiones:** La hipertensión arterial y la diabetes mellitus fueron los FRCV prevalentes encontrados. La mayor parte de la población estudiada presentó dos o más FRCV. Estos datos indican la conveniencia de establecer estrategias para identificar precozmente, entre los pacientes con sobrepeso y obesidad, aquellos que tienen riesgo elevado y protegerlos con las medidas adecuadas de prevención y tratamiento.

#### **ANÁLISIS DEL PROTEOMA DE HDL EN LA HIPERLIPEMIA FAMILIAR COMBINADA**

E. Burillo<sup>a</sup>, A. Cenarro<sup>a</sup>, A. Erce Llamazares<sup>a</sup>, I. Jorge<sup>b</sup>, J. Vázquez<sup>b</sup> y F. Civeira<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio de Investigación Molecular. Hospital Universitario Miguel Servet. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I+CS). Zaragoza;

<sup>b</sup>Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. Universidad Autónoma de Madrid-CSIC. Madrid.

**Introducción:** La hiperlipemia familiar combinada (HFC) se caracteriza por hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia familiar y, en muchas ocasiones, colesterol HDL (cHDL) bajo y manifestaciones relacionadas con el síndrome de resistencia periférica a la insulina. Sin embargo, el cHDL no es un factor de riesgo independiente en la prevalencia de ateromatosis subclínica en la HFC. Ello sugiere que el cHDL bajo en la HFC es un epifenómeno asociado con un trastorno más complejo. El papel protector de la HDL en el desarrollo de aterosclerosis se atribuye a su participación en el transporte reverso de colesterol. Sin embargo, recientemente se han identificado en la partícula HDL, mediante técnicas de proteómica, inhibidores de proteasas, proteínas de fase aguda y reguladores de la activación del complemento, sugiriendo la existencia de nuevos roles de la HDL en la protección frente al desarrollo de aterosclerosis. El objetivo de este trabajo fue identificar, mediante electroforesis bidimensional y marcado diferencial con fluorescencia (2D DIGE), proteínas transportadas por la HDL en sujetos con HFC asociadas con esta hiperlipemia.

**Material y métodos:** Se seleccionaron 6 sujetos varones HFC y 6 sujetos normolipémicos sanos y se obtuvieron 20 mL de sangre sobre EDTA. Se aislaron las partículas de HDL con ApoA-I (Lp-AI) mediante cromatografía líquida de afinidad frente a ApoA-I a partir del plasma. A continuación, se comprobó la eficiencia de la separación de las partículas Lp-AI mediante Western-blot de las fracciones. El estudio del proteoma de las partículas se realizó mediante la técnica 2D DIGE. Las proteínas asociadas con la HDL se marcaron con 3 fluoróforos y se analizaron mediante el software de imagen SameSpots (Progenesis). Finalmente, la identificación de las proteínas se realizó mediante espectrometría de masas.

**Resultados y conclusiones:** Mediante 2D DIGE se han identificado varias proteínas en la partícula HDL diferencialmente expresadas en las dos condiciones de estudio ( $p < 0,05$ ). Actualmente se está realizando la identificación de las proteínas mediante espectrometría de masas. Estas proteínas podrían estar asociadas al desarrollo de la enfermedad y explicar, en parte, el fenotipo de la HFC.

#### **IDENTIFICACIÓN DE LOS ELEMENTOS REGULADORES DEL PROMOTOR DEL GEN DE LA 3-β-HIDROXIESTEROL Δ24-REDUCTASA (DHCR24) Y ACTIVACIÓN MEDIADA POR SREBP**

L. Daimiel, S. Rodríguez-Acebes, M.E. Fernández-Suárez, L. Crespo-Toro, V. de Dios-Rosa, M.A. Lasunción, D. Gómez-Coronado y J. Martínez-Botás

Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

**Introducción:** DHCR24 cataliza la reducción del doble enlace del C24 del desmosterol para formar colesterol. DHCR24 puede estar implicada en la enfermedad de Alzheimer y tiene propiedades antioxidantes y antiapoptóticas. Estudios previos han mostrado que DHCR24 responde a cambios en la disponibilidad celular de colesterol. Sin embargo, aún no se conoce la estructura de su promotor ni el mecanismo que regula su expresión.

**Métodos:** Células HepG2 en RPMI-1640 con un 10% de suero deslipido se trataron con lovastatina o LDL (24 h). La expresión génica se analizó mediante microarray y RT-qPCR. El sitio de inicio de la transcripción se localizó mediante 5' RACE- PCR. 1018 pb del promotor

proximal se analizaron con el programa TESS y se clonaron en el vector pGL3. Los ensayos de luciferasa se realizaron con el kit Dual-Luciferase Reporter Assay System. Las delecciones en el promotor se realizaron con la enzima ExoIII/S1 y las mutaciones puntuales se introdujeron por PCR. La unión de SREBP al promotor se analizó mediante EMSA y ChiP.

**Resultados:** La lovastatina incrementó la expresión de DHCR24 mientras que las LDL la redujeron, sugiriendo una regulación por SREBP. El promotor presentaba múltiples posibles sitios de inicio de la transcripción. El grado de identidad de las secuencias del promotor humano y de ratón era del 90% en la región -255/-111. El promotor presentaba posibles sitios de unión para NF-Y, SP1 e YY1, así como un posible elemento SRE en la posición -97. La actividad del promotor respondía a los cambios en la disponibilidad de colesterol. La delección hasta -149 pb mostraba un profundo decrecimiento en la actividad del promotor, aunque mantenía su respuesta a la deficiencia de colesterol. La última delección (hasta -63 pb), que contiene los elementos de unión a NF-Y, SP1, YY1, y SRE, casi abolía por completo la respuesta a colesterol. La mutación de SRE reducía la actividad basal del promotor y abolía su respuesta a colesterol. Los análisis de EMSA y ChiP mostraron que SREBP se unía al elemento SRE y que las LDL reducían dicha unión.

**Conclusiones:** DHCR24 es diana de SREBP y su elemento SRE es fundamental para la actividad basal y la respuesta regulada por el colesterol.

#### ANÁLISIS FUNCIONAL DE MUTACIONES EN EL PROMOTOR DEL GEN LDLR

I. de Castro-Orós<sup>a</sup>, S. Pampín<sup>b</sup>, L. Palacios<sup>c</sup>, M. Stef<sup>d</sup>, N. Plana<sup>d</sup>, L. Masana<sup>d</sup>, F. Civeira<sup>e</sup>, J.C. Rodríguez-Rey<sup>b</sup> y M. Pocoví<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular. Facultad de Ciencias. Universidad de Zaragoza. I+CS. Zaragoza; <sup>b</sup>Progenika Biopharma, S.A. Derio. Vizcaya; <sup>c</sup>Biología Molecular. Universidad de Cantabria. Santander; <sup>d</sup>Unitat de Medicina Vascular i Metabolisme (Ciberdem). Universitat Rovira i Virgili. Hospital Universitari Sant Joan. Reus; <sup>e</sup>Unidad de Lípidos. Laboratorio de Investigación Molecular. Hospital Universitario Miguel Servet. I+CS. Zaragoza.

La hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones en el gen LDLR. Varias mutaciones, asociadas con el fenotipo HF, han sido descritas en los elementos de respuesta dentro del promotor del LDLR. Sin embargo no todas las variantes encontradas en el promotor son causantes de HF. Nuestro objetivo fue determinar la funcionalidad de 7 nuevas mutaciones encontradas en el promotor de LDLR: c.-208A > T, c.-140C > G, c.-140C > T, c.(-155)\_(150)delACCC(-155)\_(154)insTTCTGCAAACCTCCTCCC, c.-36T > G, c.-136C > G y c.-80G > A, en vistas a conocer su asociación con HF. Para ello llevamos a cabo experimentos in silico con MatInspector (Genomatix), ensayos de retardo, EMSA, y análisis con gen reportero de luciferasa. Por una parte amplificamos un fragmento de 271 bp del promotor (-319 a -64) y mediante mutagénesis dirigida reproducimos las mutaciones c.-208A > T, c.-140C > T, c.-136C > G, c.(-155)\_(150)delACCC(-155)\_(154)insTTCTGCAAACCTCCTCCC. Para las mutaciones más cercanas al inicio de transcripción, amplificamos un fragmento de 325 bp del LDLR, desde la posición -319 hasta -1 y reproducimos las mutaciones c.-140G, c.-88A y c.-36G. Estos productos de PCR, fueron clonados en un vector con el gen reportero de la luciferasa, pGL3-Basic y transfectados en células HepG2. Las mutaciones c.-140T, c.-140G, c.-136G, c.(-155)\_(150)delACCC(-155)\_(154)insTTCTGCAAACCTCCTCCC mostraron una disminución significativa en la actividad transcripcional del 87, 94, 93 y 89%, respectivamente ( $p < 0,0001$ ). Sin embargo las variantes c.-88A, c.-36G y c.-208T no mostraron cambios significativos en la actividad transcripcional relativa al

promotor nativo. En conclusión, cuatro de las mutaciones analizadas son causales de HF y otras tres no.

#### ESTUDIO DEL EFLUJO DE COLESTEROL EN CÉLULAS THP-1 PROMOVIDO POR LA VARIANTE APO A-I ZARAGOZA (L144R) FORMANDO PARTÍCULAS DE HDL RECONSTITUIDAS

S. Fiddymen Puertas, I. Gracia Rubio, M. Pocoví Mieras y A.L. García-Otín

Laboratorio de Investigación Molecular. Hospital Universitario Miguel Servet (I+CS). Zaragoza.

**Introducción:** La apolipoproteína A-I Zaragoza (apo A-I Z) es una variante de la apolipoproteína A-I con la sustitución L144R cuyos portadores presentan hipoalfalipoproteinemia aunque no muestran signos de enfermedad cardiovascular, lo cual hace suponer un efecto ateroprotector de la misma. Este efecto puede deberse a una mayor eficacia en el transporte inverso de colesterol, sin embargo estudios anteriores realizados en nuestro grupo indican que la proteína mutante en estado libre no difiere de la forma nativa de la apo A-I en su capacidad para promover el eflujo de colesterol. Esto puede ser atribuido a que la proteína no se encuentra en su estado fisiológico, que es formando partículas de HDL. Hipótesis: el posible efecto ateroprotector de la apo A-I Z, desempeñado a través del mecanismo de eflujo de colesterol, sólo puede ejercerse de una manera eficaz cuando forma parte de partículas de HDL y no en su estado libre sin lípidos.

**Objetivo:** Comparar la capacidad para promover el eflujo de colesterol in vitro de la apo A-I Z y de la apo A-I nativa tanto en sus estados libres como formando partículas reconstituidas de HDL (rHDL).

**Métodos:** Hemos generado apo A-I Z y apo A-I nativa recombinantes de forma libre sin lípidos. Las partículas rHDL con apo A-I Z y apo A-I nativa fueron sintetizadas mediante el método de colato de sodio. Se determinó la capacidad de eflujo de colesterol de las distintas preparaciones mediante un ensayo in vitro en células THP-1 transformadas en macrófagos y cargadas con colesterol marcado (3H-colesterol).

**Resultados:** Estudios preliminares demuestran que las partículas reconstituidas de HDL tienen mayor capacidad para promover el eflujo de colesterol frente a sus formas libres sin lípidos tanto en el caso de la apo A-I Z como la apo A-I nativa. Además este eflujo es ligeramente mayor en el caso de la apo A-I Z frente a la de la nativa.

**Conclusiones:** Este resultado sugiere que la capacidad para promover el eflujo de colesterol por parte de la apo A-I depende del estado en que se encuentre, siendo mucho más efectiva en su estado fisiológico formando partículas de HDL. Este efecto sobre el eflujo de colesterol de la apo A-I Z es superior al de la proteína nativa.

#### EFFECTO DE LAS VARIANTES -1131T > C Y S19W EN EL GEN DE LA APOLIPOPROTEÍNA AV SOBRE LAS CONCENTRACIONES DE LÍPIDOS Y VITAMINAS LIPOSOLUBLES EN NIÑOS (ESTUDIO 4 PROVINCIAS)

M. Guardiola, J. Ribalta, D. Gómez-Coronado, M.A. Lasunción, M. de Oya y C. Garcés

Unitat de Recerca en Lípids i Arteriosclerosi. Facultat de Medicina i Cirurgia. Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili. Universitat Rovira i Virgili. Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Reus.

**Introducción:** La apolipoproteína AV es importante en la regulación del metabolismo lipídico, y se ha demostrado mediante numerosos estudios de asociación realizados en adultos, que modula especialmente los niveles circulantes de triglicéridos. El objetivo de este estudio es analizar el efecto del gen APOA5 sobre el perfil lipídico y las

vitaminas liposolubles (por su fuerte relación con el metabolismo de los triglicéridos) en población infantil.

**Material y métodos:** Hemos determinado los polimorfismos -1131T > C y S19W en el gen APOA5, a 964 participantes del Estudio 4P (n = 471 niños, y n = 493 niñas) de 6 a 8 años de edad, y analizado la influencia del gen sobre las concentraciones plasmáticas de lípidos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos), apolipoproteínas (apo A-I y apo B) y vitaminas liposolubles antioxidantes ( $\alpha$ -tocoferol,  $\gamma$ -tocoferol, licopeno,  $\alpha$ -caroteno,  $\beta$ -caroteno y retinol).

**Resultados:** Las frecuencias alélicas de ambos polimorfismos son comparables a las ya descritas en adultos caucásicos (0,08 y 0,07 para -1131T > C y S19W, respectivamente). Los niños portadores del alelo -1131C presentan un 12% más de triglicéridos circulantes (p = 0,016), y 7% menos de fosfolípidos en las HDL (p = 0,016). Ligado al efecto sobre los triglicéridos, los niños portadores del alelo -1131C también presentan un 5% más  $\alpha$ -tocoferol (p = 0,032) en plasma. Este efecto no se observa en niñas. Los niños portadores del alelo 19W presentan un 4% más de colesterol circulante (p = 0,045), y las niñas portadoras del alelo 19W presentan casi un 9% más de triglicéridos circulantes (p = 0,029). En relación a los niveles de triglicéridos, las niñas portadoras del alelo 19W, presentan también un 6% más de  $\alpha$ -tocoferol (p = 0,009).

**Conclusiones:** En población infantil, el efecto de las variantes genéticas de APOA5 sobre las concentraciones de triglicéridos está ligado al sexo, y debido a la fuerte relación entre el metabolismo lipídico y las vitaminas liposolubles antioxidantes, también comporta una elevación significativa de las concentraciones de  $\alpha$ -tocoferol.

## EFFECTO DE LA ACUMULACIÓN DE FACTORES DE RIESGO EN LA MANIFESTACIÓN DE HIPERTRIGLICERIDEMIA EN POBLACIÓN LABORAL MÁLAGUEÑA

M.J. Ariza<sup>a</sup>, A.M. Hornos<sup>a</sup>, M.A. Sánchez-Chaparro<sup>a,b</sup>, F.J. Barón<sup>c</sup>, E. Calvo<sup>b</sup>, J.C. Sáinz<sup>b</sup>, M. Ruiz<sup>b</sup>, M. Cabrera<sup>b</sup>, J. Rioja<sup>a</sup>, P. Valdivielso<sup>a</sup> y P. González-Santos<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio de Lípidos y Arteriosclerosis. Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias (CIMES). Universidad de Málaga; <sup>b</sup>Grupo de Estudio ICARIA: Ibermutuamur Cardiovascular Risk Assessment;

<sup>c</sup>Departamento de Bioestadística. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga.

**Objetivo:** Analizar si la acumulación de factores de riesgo, ambientales y genéticos, produce un efecto de interacción en la manifestación de hipertrigliceridemia (HTG; TG  $\geq$  150 mg/dL) en una sub-población malagueña del estudio ICARIA.

**Material y métodos:** se consideraron como factores de riesgo (FR) las variables que, en la población de estudio (N = 1825), se asociaban significativamente con una OR > 1 para HTG. Se definieron 7 factores ambientales (FA): 1. Edad > 40 años; 2. Sexo masculino; 3. Hipertensión; 4. Glucemia alterada; 5. Obesidad o perímetro de cintura elevado; 6. Consumo de alcohol; 7. Consumo de tabaco; y un factor genético (FG): 1. Ser portador de al menos un polimorfismo elevador de TG: D9N o N291S de LPL; S19W o -1131T/C de APOA5 o el alelo #e4 de APOE, descartando la presencia de las variantes protectoras de LPL S447X o HindIII. Se calcularon, primero, los valores de OR asociados a la presencia de 1, 2, 3, 4 o más de 5 FR y, segundo, los valores de OR asociados a la suma de factores de riesgo ambientales estando siempre presente el factor genético. En ambos casos la situación de referencia fue la ausencia de factores de riesgo (n = 85).

**Resultados:** Los valores de OR aumentaron de forma constante al aumentar el número de factores de riesgo presentes (FA o FG): 1FR (n = 324) OR (IC95%): 3,2 (0,7-13,7); 2FR (n = 445): 7,4 (1,8-30,9); 3FR (n = 384): 13,1 (3,2-54,2); 4FR (n = 236): 27,0 (6,5-112,4) y > 5FR (n = 167): 49,7 (118,8-208,7), p < 0,05 para todos los valores salvo para 1FR. Si se fijaba la presencia del factor genético los valores de OR

aumentaron de forma lineal al añadir hasta 4 factores ambientales. Sin embargo, la presencia de más de 5 FA adicionales al genético se asocia con un aumento de OR mayor de lo esperado: FG sólo (n = 23): 1,9 (0,2-21,8); FG+1FA (n = 77): 10,0 (2,2-45,5); FG+2FA (n = 111): 19,9 (4,6-85,5); FG+3FA (n = 74): 31,6 (7,2-138,3); FG+4FA (n = 43): 43,5 (9,5-199,7) y FG+5-7FA (n = 19): 71,1 (13,2-387,3), p < 0,05 para todos los valores salvo para FG sólo.

**Conclusiones:** Nuestros resultados sugieren que la acumulación de factores de riesgo ambientales añadidos al factor genético definido provoca un efecto de interacción que eleva por encima de lo esperado el riesgo de hipertrigliceridemia.

## LIPOCHIP® V9.0: MÁS CERCA DE EUROPA

L. Palacios, M. Stef, L. Hernández, A. Martínez y D. Tejedor

Progenika Biopharma SA. Derio. Vizcaya.

La Hipercolesterolémia Familiar (HF) es una enfermedad causada principalmente por mutaciones en el gen LDLR, aunque también la pueden causar mutaciones en otros genes como APOB o PCSK9. Se han descrito más de 1.000 mutaciones puntuales en el LDLR, así como cambios en el número de copia (CNC), y la frecuencia de aparición para cada una de ellas varía según la población que se analice, debido a la existencia del efecto fundador. Esta heterogeneidad dificulta el desarrollo de una herramienta de diagnóstico genético de HF diferente a la metodología clásica: secuenciación del LDLR, incluyendo el promotor y los 18 exones junto a las regiones intrónicas adyacentes, y del exón 26 de APOB, además del análisis de fragmentos (MLPA, RFLP...) para la detección de CNC. LIPOchip® es clara alternativa a estas técnicas en España, ya que abarca más del 91% de frecuencia de aparición de las mutaciones encontradas en el Servicio de Diagnóstico de Progenika (puntuales y CNC), alcanzando el 94,4% si sólo se consideran las mutaciones con patogenicidad demostrada. En los aproximadamente 4.000 casos índice analizados en Servicio mediante la plataforma LIPOchip® se han encontrado 281 mutaciones puntuales diferentes y 28 tipos de CNC. Sin embargo, se han descrito en total más de 420 mutaciones (157 no descritas previamente) gracias a los trabajos preliminares a LIPOchip y a estudios realizados por Progenika para diferentes países (EEUU, Austria, RU, Suecia, Holanda, Italia...). Se han calculado frecuencias mutacionales en base a listados proporcionados por expertos en HF de Italia, Holanda, Noruega y Reino Unido, habiendo analizado en cada uno más de 600 casos índice. LIPOchip® v9.0 nace para poder ser alternativa también en estos países europeos, ya que, además de cubrir el 91,3% en España, cubre entorno al 80% de frecuencia en: Italia, Holanda y Noruega. En Reino Unido cubre las mutaciones más frecuentes y en la próxima versión se superará el 80% de frecuencia. Esta ampliación de la frecuencia cubierta respecto a versiones anteriores ha permitido la instalación entre 2009 y 2010 de plataformas LIPOchip® en Italia y Reino Unido, que se suma a las ya existentes en España.

## ESTUDIO DE LA EXPRESIÓN HEPÁTICA DEL PPARALFA EN UN MODELO DE POSMADUREZ

M.I. Panadero, E. Herrera y C. Bocos

Facultades de Farmacia y Medicina. Universidad San Pablo-CEU. Madrid.

Durante la transición del estado fetal al neonatal se observa un aumento en la actividad y expresión de diversas enzimas relacionadas con el metabolismo lipídico y glucídico. Dicha inducción puede ser dependiente del parto y los cambios que ello conlleva, o bien de la edad. Así, mientras que al nacer se produce un incremento en la actividad LPL y PEPCK, no sucede lo mismo con la HMG-CoA sintasa y la CPT-I, y conocemos que estas enzimas son diana o están estrechamente

mente relacionadas con la expresión del PPARalfa, la cual aumenta tras el nacimiento (Panadero et al. Biochimie. 2000;82:723-6). Con el propósito de estudiar cómo se regula dicho cambio en su expresión en la transición a la vida extrauterina, utilizamos un modelo de postmadurez, administrando progesterona (7 mg/día) a ratas del día 19 al 22 de gestación, lo que les produjo un retraso en el parto. De esta forma, pudimos comparar animales con la misma edad de desarrollo, pero que se encontraban en estado fetal o neonatal, que fueron comparados también con sus respectivas madres. En las crías, la expresión hepática del PPAR aumentó en los dos grupos, si bien en las de madres tratadas se observó un retraso en dicha inducción. Así, a día 23 post-fecundación, los niveles de expresión del PPARa fueron similares en los fetos procedentes de madres tratadas con progesterona y en los neonatos de madres controles. Dado que a día 21 post-fecundación se observaron niveles de expresión para PPARa mayores en los fetos de madres tratadas con progesterona que en los de madres controles, se podía pensar en un efecto causado por la propia progesterona. Sin embargo, en las madres, la situación era precisamente la inversa, la expresión más elevada correspondía a las que no habían recibido la hormona. Otra razón para el aumento de la expresión del PPARa en los fetos postmaduros podría ser que la progesterona estuviera siendo transformada en dichos fetos a glucocorticoides, potentes activadores de la expresión del PPARa. Sin embargo, los niveles de corticosterona en dichos fetos no variaban con la administración de la hormona. Según estos resultados, la inducción en la expresión del gen del PPARalfa es previa al nacimiento y es acelerada por la ingestión de la leche materna.

#### EPIDEMIOLOGÍA MOLECULAR DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR EN EXTREMADURA

P. Sáenz Aranzubia, M. Fernández-Burriel Tercero, J.F. Sánchez Muñoz-Torrero, J.L. Ramos Salado, F. Díaz Pérez y A. Fernández de los Ríos Martín

Hospital de Mérida; Hospital Perpetuo Socorro. Badajoz; Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

**Introducción:** La hipercolesterolemia familiar (HF), es un trastorno monogénico con carácter autosómico dominante. La prevalencia en la población general de HF heterocigota es de uno por cada 500 individuos en población caucasiana, por lo que en Extremadura se calcula que puede haber unos 2.000 pacientes. Estas cifras son más preocupantes cuando más del 80% de los pacientes no están diagnosticados y más del 84% no toman fármacos. Estudios previos demuestran que el 75-85% de los casos de HF son producidos por mutaciones en el gen del receptor LDL, y entre el 1-15% por mutaciones en el gen de la APOB. En este estudio se presentan los resultados obtenidos en los hospitales de nuestra comunidad mediante el rastreo de ambos genes.

**Material y métodos:** Los pacientes fueron seleccionados en los hospitales siguiendo los criterios Medped (con una puntuación superior a 8). El análisis de los genes se realizó en los pacientes siguiendo dos estrategias: - Una general para los casos índice en todos los Hospitales: Análisis mediante un array de DNA (LIPOCHIP) de más de 150 mutaciones en el gen LDLR y de las 5 mutaciones más frecuentes en el gen APOB, seguido de secuenciación y análisis de delecciones/duplicaciones en el gen LDLR a los que resultaran negativos. - Una segunda estrategia, realizada en la Unidad de Genética del Hospital de Mérida de secuenciación directa o análisis de cadena sencilla en los familiares de casos índice con una mutación ya conocida en el caso de mutaciones en el gen LDLR. En el caso de la Mutación en el gen de la APOB (R3500Q), por discriminación directa mediante PCR a tiempo real.

**Resultados:** De los 371 casos estudiados en nuestra comunidad, en el área de salud de Mérida, la más extensamente estudiada (189), se observa una mayor complejidad ya que 37 mutaciones distintas son responsables de la HF en esta población. El 56% de los pacientes con HF tiene alguna mutación en el gen LDLR y un 4% en el gen APOB.

**Conclusiones:** Con 9 mutaciones se cubre casi el 70% de los casos, lo que nos ha facilitado la creación una estrategia de rastreo de mutaciones en nuestra área de salud y que puede hacerse extensivo al resto de la áreas de salud de nuestra comunidad.

PI de la C. de Sanidad de la C. A. de Extremadura.

#### MUTACIONES EN EL GEN DE APO E EN SUJETOS CON HIPERLIPEMIA FAMILIAR COMBINADA E HIPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIAR

M. Solanas Barca<sup>a</sup>, I. de Castro Orós<sup>b</sup>, P. Martín Fuentes<sup>a</sup>, E. Ros<sup>c</sup>, M. Pocovi<sup>b</sup> y F. Civeira<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio de Investigación Molecular. Hospital Universitario Miguel Servet. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza;

<sup>b</sup>Laboratorio de Lípidos. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Zaragoza; <sup>c</sup>Hospital Clínic. Barcelona.

**Introducción:** Apo E tiene un papel fundamental en el metabolismo lipídico, mediando la captación de quilomicrones (QM) y VLDL a través de su unión al receptor de LDL (rLDL). El gen de apo E codifica tres isoformas de la proteína, determinadas por dos polimorfismos (Cys112Arg y Arg158Cys): apo E2, apo E3 y apo E4. Numerosos estudios han asociado polimorfismos en este gen con los niveles de triglicéridos (TG) en plasma. En concreto se ha visto una clara asociación entre apo E2 y la hiperlipoproteinemia tipo III, caracterizada por un aumento de QM y VLDL debido a una unión defectuosa entre apo E2 y el rLDL que se traduce en un aumento de colesterol y TG. Sin embargo, sólo 1:50 individuos E2/E2 presentan este fenotipo. Otras mutaciones raras en apo E han sido asociadas a este desorden, como la mutación Christchurch (Arg136Ser). Por tanto, deben existir otros factores genéticos y ambientales que desencadenen el desarrollo de hiperlipidemia. Nuestra hipótesis es que mutaciones en el gen de apo E pueden ser causa de hiperlipemias familiares combinadas (HFC) o hipertrigliceridemias familiares (HTGF).

**Material y métodos:** Se seleccionaron 200 sujetos no relacionados entre sí, con triglicéridos por encima del percentil 90, sin mutación en el rLDL y sin causa evidente de hipertrigliceridemia (HTG), con historia familiar de HFC o HTG. En todos ellos se secuenciaron los 4 exones del gen de apo E y las secuencias se analizaron con el software GenomeLab.

**Resultados y conclusiones:** No se han encontrado mutaciones nuevas en el gen de apo E. Sólo se han encontrado los polimorfismos responsables del genotipo de apo E: Cys112Arg y Arg158Cys. Las frecuencias observadas en nuestra población son: E2 10,1%, E3 76,4%, E4 13,5%. El genotipo más frecuente es E3/E3 (61,9%). La frecuencia de homocigotos E2/E2 fue de 2,8%. Sin embargo, hemos encontrado también 4 sujetos heterocigotos y 1 homocigoto para la mutación Christchurch apo E136 (2,8% con al menos un alelo mutado). En conclusión, aproximadamente un 3% de los sujetos con HFC o HTG tiene una mutación en el gen de apo E que probablemente explica su hiperlipemia. Nuestro estudio sugiere que los codones 112, 136 y 158 del gen de apo E deben estudiarse en sujetos con HFC o HTGF.

#### DETERMINACIÓN DEL NÚMERO DE REPETICIONES DEL KRINGLE IV-2 DE LP(A) EN SUJETOS CON HIPERCOLESTEROLEMIA AUTOSÓMICA DOMINANTE MEDIANTE QPCR EN TIEMPO REAL

A. Cenarro, A.M. Bea, E. Burillo, S. Fiddymont, P. Calmarza y F. Civeira

Laboratorio de Investigación Molecular.

Hospital Universitario Miguel Servet. I+CS. Zaragoza.

**Introducción y objetivo:** La lipoproteína(a) (Lp(a)) es una lipoproteína similar a LDL con una molécula de apolipoproteína(a) (apo(a))

unida a apo B. La concentración en plasma de Lp(a) es muy variable y está determinada por el gen que codifica apo(a), LPA. El tamaño de apo(a) es muy heterogéneo, ya que tiene un dominio, kringle IV-2, con un número variable de repeticiones (de 1 a 50). Diversos estudios han demostrado que las concentraciones elevadas de Lp(a) se asocian con un alto riesgo cardiovascular. Sin embargo, existe una gran variabilidad en los resultados obtenidos dependiendo de la metodología utilizada, ya que algunos métodos infravaloran la concentración de Lp(a) cuando apo(a) es pequeña. El tamaño de Lp(a) se asocia mejor con enfermedad cardiovascular que la concentración. Por ello, el objetivo de este trabajo fue optimizar un método para determinar el número de repeticiones del kringle IV-2 del gen LPA y determinar la correlación existente entre los resultados genéticos y la concentración plasmática de Lp(a).

**Material y métodos:** Se seleccionaron 181 sujetos con hipercolesterolemia autosómica dominante. Se determinaron variables lipídicas, antropométricas y se extrajo DNA. Se realizó una PCR cuantitativa (qPCR) en tiempo real multiplex usando sondas TaqMan para el kringle IV-2 de LPA, exón 4 y exón 5, y un gen control de copia única, RNasa P. Cada muestra se analizó por triplicado y se realizó en la misma placa el exón 4 y el exón 5 de cada muestra, para minimizar la variabilidad.

**Resultados y conclusiones:** La correlación entre los resultados de los exones 4 y 5 de LPA fue alta,  $R = 0,83$ . El coeficiente de correlación entre los resultados genéticos y la concentración de Lp(a) en plasma fue de  $-0,368$ ,  $p < 0,001$ . Al dividir los sujetos en 3 grupos en función de la concentración de Lp(a) ( $0-29$ ,  $30-79$ ,  $> 80$  mg/dL) se encontró que la correlación sólo era estadísticamente significativa en los dos grupos de Lp(a) elevada ( $0-29$ ,  $30-79$  mg/dL) ( $p < 0,05$ ). Por tanto, podemos concluir que hemos optimizado una técnica para determinar el número de repeticiones del kringle IV-2 del gen LPA y que dicha técnica es más fiable cuando el número de repeticiones es bajo, es decir, la concentración de Lp(a) en plasma es elevada.

## MODELO MURINO DE SOBREEXPRESIÓN HEPÁTICA DE APOLIPOPROTEÍNA AI

M.A. Navarro<sup>a</sup>, S. Fiddym<sup>a,b</sup>, N. Guillén<sup>a</sup>, C. Barranquero<sup>a</sup>, M. Pocoví<sup>a</sup>, J. Osada<sup>a</sup> y A.L. García-Otín<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular. Universidad de Zaragoza; <sup>b</sup>Laboratorio de Investigación Molecular. Hospital Universitario Miguel Servet. I+CS. Zaragoza.

**Introducción:** La apolipoproteína AI (apoAI) es el principal componente de las partículas HDL, donde desempeña funciones esenciales en los procesos de eflujo de colesterol en tejidos extrahepáticos y de activación de LCAT, incidiendo de esta manera en el proceso global de transporte reverso de colesterol. El gen APOA1 se expresa mayoritariamente a nivel hepático. Nuestro grupo investiga las bases moleculares de las propiedades ateroprotectoras de la variante apoAI(L144R) y para ello planteamos su estudio in vivo en un modelo animal.

**Objetivo:** Establecer un modelo de sobreexpresión hepática transitoria de apoAI con el fin de comparar in vivo las características de la apoAI humana nativa y la mutante apoAI(L144R).

**Métodos:** Se clonaron la secuencias codificantes para la apoAI humana nativa y la apoAI(L144R) en el vector de expresión pLIVE, que contiene secuencias reguladoras para la expresión hepática de las secuencias clonadas, se purificaron cantidades suficientes de cada plásmido eliminando endotoxinas y se realizó inyección hidrodinámica en la vena caudal de la cola en ratones BALB/c a dos concentraciones diferentes. Se obtuvieron muestras de plasma pre-inyección y tras 2, 7 y 14 días del tratamiento. Se analizó la expresión de proteína

apoAI mediante Western blot y ELISA en los tiempos indicados. En otra serie de inyecciones se sacrificaron los animales a los 7 días y se obtuvo RNA hepático con el fin de analizar la expresión a nivel de mensajero, tanto de la apoAI murina como de la apoAI humana (nativa o mutante) inducida por el vector de expresión.

**Resultados:** El procedimiento de inyección utilizado no causó problemas mayores en el estado general de los animales durante los días de seguimiento. En los análisis realizados a nivel de proteína se observó un aumento de la concentración de apoAI total en el día 2 post-inyección que tuvo su máximo en el día 7 mientras que en el día 14 los niveles se encontraban próximos a su nivel basal.

**Conclusiones:** La metodología utilizada para inducir la sobreexpresión de apoAI en ratones resulta adecuada para lograr un nivel elevado de proteína apoAI en plasma, y permitirá su aplicación al estudio in vivo de las características de la variante apoAI(L144R) en distintas situaciones experimentales.

## EL ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO TIPO UROQUINASA Y MIGRACIÓN DE CÉLULAS MUSCULARES LISAS ARTERIALES EXPUESTAS A LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD Y ANGIOTENSINA II

R. Lugano, L. Badimon y T. Padró

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:** Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y la angiotensina II (AngII) están directamente asociadas con la progresión de las lesiones ateroscleróticas. El activador del plasminógeno tipo uroquinasa (UPA) se ha asociado a procesos de migración de células musculares lisas (CML) y remodelado vascular en aterosclerosis. Evidencias recientes relacionan la AngII con la progresión de la aterosclerosis en hiperlipemia y es nuestra hipótesis que su efecto podría depender del sistema UPA/UPAR.

**Objetivo:** Investigar el efecto de la AngII en la expresión de UPA y migración de CML arteriales humanas expuestas a LDL agregadas (LDLag) y la posible interacción entre ambos procesos.

**Métodos:** En CML humanas tratadas con 100  $\mu$ g/ml LDLag en presencia/ausencia 1  $\mu$ M AngII durante 24 horas, se realizó un modelo de herida para estudiar la migración celular. La expresión UPA se analizó mediante PCR a tiempo real y western blot y su localización subcelular por microscopía confocal.

**Resultados:** La AngII aumenta significativamente la cinética de migración de CML en presencia de LDLag (% área regenerada 4h; +angII:  $64,0 \pm 9,1$ ; -angII  $14,1 \pm 4,5$ ;  $p < 0,001$ ), mientras que no muestra efectos significativos en la migración de CML control. El silenciamiento del gen del UPA (siRNA) o el bloqueo de UPA endógeno (anticuerpo policlonal) revierte el efecto de la Ang II en CML tratadas con LDLag ( $> 60\%$  disminución en migración,  $p < 0,05$ ). Por otro lado, en CML expuestas a LDLag, la presencia de UPA exógena (2  $\mu$ g/ml), estimula su capacidad de migración de forma similar a la AngII ( $> 50\%$  incremento migración,  $p < 0,05$ ). En presencia de LDLag y AngII aumenta  $3,0 \pm 0,8$  veces la expresión de mRNA para el UPA sobre valor control ( $p < 0,05$ ), así como su nivel de detección en membrana determinado western blot. Por microscopía confocal se detecta el UPA en el frente de migración celular con diferente distribución subcelular que el receptor UPAR.

**Conclusiones:** La AngII induce un aumento de migración en CML expuestas a concentraciones patológicas de LDL mediante un proceso dependiente de la presencia de UPA, lo que indica un nuevo mecanismo por el que la AngII puede contribuir al proceso aterosclerótico.