

Lípidos

96

EFFECTO DE LA FLUVASTATINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA (FLP) SOBRE EL GRADO DE CONTROL DEL LDL-COLESTEROL (LDL-C) EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM2) Y DISLIPEMIA EN LOS QUE OTRAS ESTATINAS NO HABÍAN CONSEGUIDO LOS OBJETIVOS DE BUEN CONTROL

F.J. del Cañizo Gómez

Endocrinología Hospital Virgen de la Torre. Madrid.

El riesgo de muerte y eventos cardiovasculares es de 2 a 6 veces más frecuente en pacientes con DM2 que en la población sana, debido a los factores de riesgo cardiovascular que se asocian a la DM2, como la dislipemia. La reducción del LDL-C con estatinas se asocia a una reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con DM2 por lo que la European Diabetes Policy Group (EDPG) recomienda una disminución del LDL-C < 115 mg/dl en los mismos para reducir el riesgo macrovascular. La FLP presenta una absorción más lenta y una acción más duradera, evitando el pico plasmático de otras estatinas, y disminuyendo los efectos secundarios.

Objetivo: Valorar en la práctica clínica habitual, el grado de control del LDL-C de acuerdo a las recomendaciones de la EDPG en pacientes con DM2 y dislipemia tratados con FLP, en los que dosis máximas de otras estatinas no consigan los objetivos.

Material y métodos: De 788 pacientes con DM2 y dislipemia, se seleccionaron 452 tratados con lovastatina, sinvastatina, pravastatina y atorvastatina, de los que 84, con dosis máximas de las mismas, presentaban un LDL-C > 115 mg/dl. En estos pacientes se comparó el % que cumplían los objetivos de buen control para el LDL-C, antes y a los 9 meses de sustituir las estatinas que tomaban por una dosis única de 80 mg de FLP. Además se les midió el CT, HDL-C y Triglicéridos (TGs) (métodos enzimáticos); y se calculó el LDL-C (fórmula de Friedewald) antes y después del tratamiento con FLP. Se utilizó el test de McNemar para comparar variables categóricas relacionadas, y la "t" de Student para comparar variables cuantitativas pareadas (SPSS para Windows, versión 6.0). Un nivel de $P < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados: A los 9 meses del tratamiento con FLP el 57% de los pacientes estudiados alcanzaron el objetivo del LDL-C < 115 mg/dl según la EDPG ($P = 0,0000$). Asimismo a los 9 meses de la terapia con FLP se observó una disminución de los niveles de CT ($249,9 \pm 61,8$ vs $214,9 \pm 71,7$ mg/dl; $P = 0,000$) y LDL-C ($149,8 \pm 29,4$ vs $116,3 \pm 37,9$ mg/dl; $P = 0,000$), y un incremento del HDL-C ($46,6 \pm 10,1$ vs $50,8 \pm 13,3$ mg/dl; $P = 0,000$).

Conclusiones: En la práctica clínica habitual, la FLP consiguió los objetivos de buen control para el LDL-C según la EDPG en más del 50% de los pacientes con DM2 y dislipemia de la población estudiada, que no lo habían conseguido con otras estatinas a dosis máximas. Este efecto sobre el LDL-C de la FLP, unida al incremento del HDL-C observado ponen de manifiesto la importancia de esta estatina en el tratamiento de pacientes con DM2 y dislipemia para reducir los eventos cardiovasculares asociados al incremento del LDL-C.

97

EFFECTOS DE LA LECHE ENRIQUECIDA EN ÁCIDOS GRASOS OMEGA TRES Y NUEVE SOBRE EL PERFIL LIPÍDICO DE PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO

L. Louhibi Rubio*, J. Moreno Fernández*, C. Gutiérrez Alcántara*, J.C. Padillo Cuenca*, J. Caballero Villarrasa**, R. Palomares Ortega*, C. Muñoz Villanueva*** y P. Benito López*

Endocrinología y Nutrición, **Análisis Clínico, *Unidad de metodología de la investigación. H.U. Reina Sofía. Córdoba.*

Introducción: Los pacientes con síndrome metabólico tienen un alto riesgo cardiovascular condicionado en gran parte por sus alteraciones en el metabolismo de los lípidos. Se sabe que la ingesta de ácidos grasos omega tres y nueve reduce el riesgo de muerte cardiovascular y parece mejorar el perfil lipídico en sujetos hiperlipémicos y con Diabetes mellitus tipo 2.

Objetivo: Estudiar si la ingesta de leche suplementada con ácido omega tres y nueve (LE) mejora el perfil lipídico en pacientes con síndrome metabólico.

Pacientes y métodos: Ensayo clínico aleatorizado no enmascarado sobre dos grupos seleccionados de 36 pacientes con síndrome metabólico. Se administró 500 cc al día de LE frente a leche semidesnatada durante 3 meses. Se midió al comienzo y final del estudio IMC, perímetro de cintura, TA, colesterol total, HDL-c, LDL-c y Apo B. Se analizó la homogeneidad de ambos grupos con la T de Student para muestras independientes, o la U de Mann Whitney según el caso y la variación de los parámetros en cada grupo mediante la T de Student para muestras relacionadas o el test de Wilcoxon según procediera.

Resultados: Ambos grupos eran homogéneos y cumplían criterios de síndrome metabólico. En los pacientes que tomaron LE descendieron los niveles de colesterol total (14,07 mg/dl, $p = 0,006$), LDL-c (9,92 mg/dl, $p = 0,032$), triglicéridos (23,16 mg/dl, $p = 0,016$) y Apo B (5,27 mg/dl, $p = 0,036$). En los pacientes que tomaron leche semidesnatada no se redujo ningún parámetro.

Conclusión: Tomar 500 cc de leche enriquecida con ácidos omega tres y nueve ejerce un efecto beneficioso sobre el perfil lipídico de los pacientes con síndrome metabólico.

98

EL POLIMORFISMO PRO12ALA DE PPAR γ 2 ESTA ASOCIADO AL LA HIPERLIPEMIA POSTPRANDIAL EN PACIENTES NO E3/E3 CON SÍNDROME METABÓLICO

F. Cardona Díaz*, M. Gonzalo Marín**, L. Garrido Sánchez* y F.J. Tinahones Madueño***

Fundacion IMABIS H. Clínico Virgen de la Victoria. Málaga, **Endocrinología y Nutrición H. Regional Universitario Carlos Haya. Málaga, *Servicio Endocrinología y Nutrición H. Clínico Virgen de la Victoria. Málaga.*

Introducción: La hiperlipemia postprandial está ligada al síndrome metabólico. Nuestro grupo ha demostrado una clara influencia del genotipo de apo E en la lipemia postprandial. El polimorfismo Pro12Ala de PPAR γ 2 se ha asociado a incremento de los triglicéridos basales pero no ha sido testado en estados postprandiales.

Pacientes y métodos: 74 pacientes diagnosticados de síndrome metabólico según la ATP III, excluidos pacientes diabéticos. Se realizó un test de sobrecarga grasa (60 gramos) (Supracal®). Se valoraron a los pacientes a las 3 y 4 horas de la sobrecarga, en esos tiempos se determinaron las variables lipídicas (colesterol, triglicéridos, HDL colesterol, apo A y apo B). Los genotipos de apo E se estudiaron mediante la tecnología *lightCycler* y Pro12Ala de PPAR γ 2 se realizó mediante la técnica RFLPs. Se clasificaron los sujetos en pacientes con lipemia postprandial aquellos que presentaban un incremento de triglicéridos a las 3 ó 4 horas superior a 150 mg/dl sobre los triglicéridos basales.

Resultados: Los pacientes con el polimorfismo Pro12Ala presentaron un incremento en los triglicéridos a las 4 horas de 173 mg/dl frente a 102 mg/dl en los no mutados ($p = 0,049$), ambos presentaban valores de triglicéridos basales similares. En el subgrupo de pacientes E3/E3 la mutación no tuvo repercusión en el incremento de triglicéridos (97 vs 95 mg/dl), sin embargo en el subgrupo de no E3/E3 los pacientes mutados incrementaron los triglicéridos a 262 mg/dl frente a 114 mg/dl en los no mutados ($p = 0,003$). Los pacientes con el polimorfismo Pro12Ala que eran no E3/E3 presentaron un riesgo relativo de padecer lipemia postprandial de 18,4 ($p < 0,001$).

Conclusión: Los pacientes con síndrome metabólico no E3/E3 y con el polimorfismo Pro12Ala presentan un elevado riesgo de padecer lipemia postprandial.

99

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR EN TENERIFE. ESTUDIO GENÉTICO

F. Pereyra-G Castro*, M. Muros de Fuentes**, J.M. Rial Rodríguez*** e I. Díaz Méndez*

*Endocrinología y Nutrición Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife, **Análisis Clínicos, ***Pediatria Hospital Universitario N^o Sra de Candelaria. Sta Cruz de Tenerife. Grupo Español para el estudio de la Hipercolesterolemia Familiar*.

La hipercolesterolemia familiar heterocigota (HF) es uno de los trastornos monogénicos más frecuentes en la población general. El defecto se localiza en el gen del receptor de LDL (r-LDL), se transmite de forma autosómica dominante, y se asocia a una elevada incidencia de enfermedad cardiovascular prematura.

Pacientes y métodos: Los pacientes con diagnóstico clínico de HF que acudían a la consulta de Endocrinología de nuestro Centro, fueron incluidos en el Registro español de HF, tras su valoración mediante el sistema de puntuación diagnóstico MedPed (OMS, make early diagnosis to prevent early death). En aquellos casos con puntuación de certeza (≥ 8) o de probabilidad (6-7), se realizó previa firma del consentimiento informado, anamnesis completa, exploración física y extracción de sangre para el estudio bioquímico y genético. El estudio genético se realizó con un ADN-chip (Lipochip®), capaz de identificar las 181 mutaciones en el gen del r-LDL y de la apolipoproteína B100 más frecuentes en la población española. Si el resultado es negativo, se procedió a la secuenciación completa del gen.

Resultados: Se estudiaron 10 pacientes, cuatro mujeres y seis varones, con una edad media de 41 años (rango 22 a 58 años). Ninguno de ellos era diabético o hipertenso. Dos casos tenían antecedentes personales de enfermedad cardiovascular y ocho de cardiopatía isquémica prematura en familiares de primer grado. Las concentraciones séricas (mg/dl) de colesterol, triglicéridos, HDL y LDL sin tratamiento fueron: 365 ± 62 , 140 ± 65 , 41 ± 13 y 307 ± 63 , respectivamente. En los 8 pacientes con diagnóstico de certeza, se detectaron 7 mutaciones (un caso de heterocigoto compuesto). Los dos pacientes restantes tenían diagnóstico de probabilidad, y solo en uno de ellos se detectó una

mutación. Las mutaciones se localizaron en los exones 4, 6, 11 y 12, siendo las más frecuentes las de cambio de aminoácidos.

Conclusiones: En nuestros pacientes, se ha detectado una alta frecuencia de mutaciones, ya descritas en población española. Dada la importancia de confirmar el defecto genético y la ayuda que supone para el clínico conocer la gravedad asociada a cada mutación, el estudio genético debe realizarse siempre en pacientes con diagnóstico clínico de sospecha de HF en el intervalo de certeza o de probabilidad de la escala MedPed.

Agradecemos a la Fundación H. F. su colaboración en el estudio. *www.colesterolfamiliar.com

100

LIPEMIA POSTPRANDIAL Y ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2

I. Aguilar Fernández*, A. Hidalgo Conde*, M. López Sánchez*, J.M. García Almeida**, R. Ivannova*, Z. Jiménez*, B. Martínez Alfaro***, P. Valdivielso* y P. González Santos*

*Medicina Interna, **Endocrinología y Nutrición,

***Medicina familiar Hospital Virgen de la Victoria. Málaga.

Objetivo: Analizar la relación entre la magnitud de la lipemia postprandial y la arteriosclerosis en una población diabética tipo 2.

Pacientes y Métodos: Estudio transversal, en el que se han incluido pacientes diabéticos no insulín dependiente procedentes de distintos centros de salud de Málaga. Se administró un desayuno graso (50 gr. de grasa) determinando el perfil lipídico basal y a las 4 horas postprandiales. Además se midió el ITB mediante ecografía doppler, considerando patológico un ITB $< 0 = 0,90$ y $> 1,3$. Así mismo, se realizó el cuestionario de Edimburgo a todos los pacientes. El status clínico divide a los pacientes en estado normal (asintomáticos y con ITB normal), subclínico (asintomáticos y con ITB $\leq 0,9$) y clínico (que presentan ya alguna manifestación clínica de aterosclerosis). Análisis estadístico SPSS 11.0.

Resultados: Se han analizado un total de 119 pacientes diabéticos tipo 2, 61 hombres (51,3%) y 58 mujeres (48,7%), con una edad media de 59 años y un tiempo de evolución media de la diabetes de 6 años con un buen control metabólico (media de HbA1c 6,8%). Los pacientes que tienen un status normal presentan una media de HDL postprandiales 44 mg/dl ($p = 0,04$), Tg postprandiales 164 mg/dl ($p 0,052$) y TG basales 130 mg/dl ($p 0,069$); con status subclínico presentan una media de HDL postprandiales 37 mg/dl ($p = 0,04$), Tg postprandiales 189 mg/dl ($p 0,052$) y TG basales 163 mg/dl ($p 0,069$); y con status clínico presentan una media de HDL postprandiales 41 mg/dl ($p = 0,04$), Tg postprandiales 214 mg/dl ($p 0,052$) y TG basales 153 mg/dl ($p 0,069$).

Conclusiones: Existe asociación entre diversas variables lipídicas tanto basales como postprandiales con la arteriosclerosis, en especial de triglicéridos y HDL colesterol. Sin embargo, sólo los triglicéridos y la HDL postprandial alcanzaron significación estadística, lo que sugiere una alteración en el manejo de lipemia postprandial de éstos pacientes.

101

PROGRAMA DE DETECCIÓN DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR EN NAVARRA. AÑO 2004

L. Forga Llenas*, M. García Mouriz*, M.J. Goñi Iriarte*, P. Gracia Gimeno*, E. Menéndez Torre*, R. Rodríguez Erdozain*, E. Anda Apiñaniz* y M. Palacios Sarraqueta**

*Endocrinología, **Bioquímica Hospital de Navarra. Pamplona.

Con el objetivo de identificar a individuos afectados de hipercolesterolemia familiar por alteraciones en el gen del receptor de

LDL-colesterol (HFH), en Navarra, y con ocasión del Real Decreto 1348/2003 en el que se modificó la aportación del paciente para algunos subgrupos terapéuticos, se inició en la primavera de 2004 un programa de detección de dicha hiperlipemia primaria por parte del Servicio Navarro de Salud.

Material y métodos: Se remitió información a todos los Centros de Salud de nuestra Comunidad, consistente en explicar brevemente las características de la HFH y sus criterios diagnósticos en base al MEDPED. Los pacientes sospechosos deberían ser luego remitidos a las Consultas externas de Endocrinología de Pamplona, Estella y Tudela para proceder a análisis genético de aquellos que (en la primera fase del programa) presentaran una puntuación MEDPED ≥ 8 . En nuestras consultas, tras revisar la puntuación MEDPED atribuida, se solicitaba perfil lipídico y estudio genético. Este se llevaba a cabo por 3 técnicas: 1) Biochip para detección rápida (Lipochip); 2) Técnica de detección de grandes reordenamientos del gen para aquellos casos en que el biochip ha sido negativo y 3) Secuenciación completa del gen si no se ha detectado ninguna alteración con los dos métodos anteriores.

Resultados: Hasta concluir el año 2004 hemos obtenido en el Hospital de Navarra, en Pamplona, los siguientes resultados: Pacientes remitidos: 139; con MEDPED ≥ 8 puntos: 79; 6-7 puntos: 16; 3-5 puntos: 26 y < 3 puntos: 18. De estos pacientes se ha practicado análisis genético a 79. Se han hallado mutaciones en 62 (78,5%) y las pruebas han sido negativas en 17 (21,5%). En cuanto al baremo MEDPED, destaca que sólo 1 paciente mostraba xantomas detectables a la exploración física y tenía una doble mutación en heterocigosis (M067+M090). Sólo 3 pacientes habían sufrido enfermedad coronaria precoz (2 con HFH y 1 con hipercolesterolemia y test negativo) y uno enfermedad vasculo-cerebral precoz (con HFH). La mutación más frecuente en nuestro medio es doble: M025+M080, con 22 casos, aunque hemos obtenido 19 alteraciones distintas. La M025 se localiza en la junta donora del intron 3 y modifica el proceso normal de ajuste del mRNA con lo que produce un ajuste alternativo que da lugar a la delección del exon 3. La M080 no se ha encontrado nunca sola en población española y se desconoce su impacto en la hipercolesterolemia.

Conclusiones: 1) La remisión de pacientes sospechosos de HFH desde primaria ha sido inadecuada. Se debe ser más insistente y explícito en este tipo de programas. 2) Los criterios MEDPED conllevan un % importante de falsos negativos por lo que debe sustituirse por el análisis genético cuando sea posible. 3) La mutación más frecuente en Navarra es M025+M080.

102

RELACIÓN ENTRE LA OBESIDAD TRONCULAR Y TRIGLICÉRIDOS POSTPRANDIALES EN UNA MUESTRA DE PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2

A. Hidalgo Conde*, I. Aguilar Fernández*, M. López Sánchez*, G. Ojeda*, R. Arnedo*, A. Garrido*, J.M. García Almeida**, P. Valdivielso* y P. González Santos*

*Medicina Interna, **Endocrinología y Nutrición H. Virgen de la Victoria. Málaga.

Introducción: La lipemia postprandial es un fenómeno fisiológico aumentado y prolongado en los pacientes diabéticos. La magnitud de la misma se asocia con el síndrome de resistencia insulínica y es un factor aterogénico de gran importancia.

Objetivo: Analizar la asociación entre la obesidad troncular y la lipemia postprandial en un grupo de pacientes tipo 2.

Método: Seleccionamos 120 pacientes diabéticos tipo 2 de ambos sexos, tratados con dieta o hipoglucemiantes orales con una HbA1c $< 8\%$, que no estaban recibiendo medicación hipolipemiente. La obesidad troncular se valoró mediante el perímetro cintura-cadera. Se administro un desayuno graso (50 gr. de gra-

sa y 25 grs. de carbohidratos), determinando el perfil lipídico basal y a las 4 horas postprandiales.

Resultados: El 39% de nuestra población tenían sobrepeso y el 61% eran obesos. El índice cintura cadera (ICC) estaba por encima de 0,85 en el 86% de las mujeres y por encima de 0,95 en el 80% de los hombres. Los TG basales eran más elevados en aquellos sujetos con ICC más alto ($p > 0,05$) así como existía una tendencia a la significación, sin llegar a ella, con los Tg postprandiales. Inexplicablemente, el incremento de los Tg (Tg postprandial menos Tg basales) tendían a ser más bajos en el subgrupo con mayor ICC.

mg/dL	ICC $< 0,85$	$0,85 > \text{ICC} < 0,95$	ICC $> 0,95$
Tg Basales	91 \pm 38	130 \pm 71	149 \pm 77
Tg Postprandiales	130 \pm 29	174 \pm 94	179 \pm 92
Incremento de Tg	40 \pm 27	41 \pm 42	36 \pm 43

Conclusiones: El incremento de Tg era menor en el subgrupo de pacientes con ICC $> 0,95$; nosotros pensamos que dos factores podían ser responsables: primero, nuestro desayuno contiene 25 gr de carbohidratos los cuales retrasan el vaciamiento gástrico y segundo, la ingesta de carbohidratos induce un aumento de la secreción de insulina la cual retrasa la secreción hepática de VLDL. Por lo tanto, estos pacientes con un ICC elevado podrían tener el pico de Tg postprandial más tarde que 4 horas.

103

REPUESTA A UNA DIETA HIPOURICEMIANTE EN FUNCIÓN DE LOS POLIMORFISMOS DEL CLUSTER DE LAS APOLIPOPROTEÍNAS AI-CIII-AIV

F.J. Tinahones Madueño¹, F. Cardona Díaz², E. Collantes³, A. Escudero³ y F. Soriguer Escofet⁴

¹Servicio Endocrinología y Nutrición Hospital Clínico Virgen de la Victoria. Málaga, ²Fundación IMABIS Hospital Clínico Virgen de la Victoria. Málaga, ³Servicio de Reumatología Hospital Reina Sofía. Córdoba, ⁴Endocrinología y Nutrición Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.

Objetivo: El cluster de las apolipoproteínas AI-CIII-AIV se ha relacionado con la respuesta a una dieta hipouricemiente. Algunos polimorfismos de la apolipoproteína CIII se han relacionado con hiperuricemia e hipertrigliceridemia. Evaluar la influencia de los polimorfismos en el cluster Apo AI-CIII-AIV en la respuesta a una dieta hipouricemiente de sujetos con hiperuricemia.

Material y métodos: 68 hombres con hiperuricemia se sometieron a una dieta hipouricemiente durante dos semanas, valorándose antes y después de la dieta los niveles plasmáticos de triglicéridos, colesterol, glucosa, ácido úrico y aclaramiento de ácido úrico y fracción excretora en muestras de orina de 24 horas. Se analizaron estos parámetros en función de los polimorfismos del cluster de las apolipoproteínas AI-CIII-AIV.

Resultados: Tras una dieta hipouricemiente los niveles plasmáticos de triglicéridos, colesterol, glucosa y ácido úrico bajaron significativamente en sujetos hiperuricémicos. Igualmente bajo la excreción de ácido úrico. Esta bajada estuvo condicionada por la dieta, como se comprobó con una ANOVA para muestras pareadas, salvo en el caso del polimorfismo XmnI del gen de la apolipoproteína AI, que influyó en la respuesta a la dieta.

Conclusión: La respuesta de los parámetros biológicos estudiados a una dieta hipouricemiente estuvo influenciada principalmente por la dieta, aunque solo los triglicéridos estuvieron influidos por el polimorfismo XmnI del gen de la apolipoproteína AI, lo que sugiere una interacción gen-dieta.