

LÍPIDOS

122

ADIPONECTINA EN SUJETOS CON HIPERLIPEMIA FAMILIAR COMBINADA, UN MODELO DE RESISTENCIA A LA INSULINA

S. Martínez Hervás¹, J. Ferri¹, T. Pedro¹, F.J. Chaves², J.T. Real¹, J.F. Ascaso¹ y R. Carmena¹

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valencia, ²Laboratorio de estudios genéticos. Fundación para la Investigación. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Objetivo: Analizar las concentraciones plasmáticas de adiponectina en sujetos con hiperlipemia familiar combinada (HFC).

Sujetos y métodos: Se han estudiado 24 sujetos sanos normolipémicos (edad media 37,69 años) y 42 sujetos con HFC (edad media 44,92 años). En todos ellos se midió perímetro de cintura, IMC, perfil lipídico y adiponectina, con métodos estandarizados.

Resultados: Encontramos diferencias estadísticamente significativas en la cintura ($86,6 \pm 10,79$ vs $93,33 \pm 13,28$ cm), glucemia ($89,58 \pm 5,56$ vs $98,82 \pm 12,09$ mg/dl), HOMA ($1,68 \pm 1,09$ vs $3,60 \pm 1,87$), colesterol total ($185,91 \pm 31,63$ vs $269,32 \pm 77,42$ mg/dl), TG ($99,70 \pm 45,21$ vs $307,55 \pm 281,38$ mg/dl), cHDL ($47,00 \pm 8,52$ vs $40,40 \pm 8,61$ mg/dl), cLDL ($119,04 \pm 25,25$ vs $176,25 \pm 60,15$ mg/dl), apo B ($85,12 \pm 16,32$ vs $127,10 \pm 28,67$ mg/dl) y adiponectina $30,28 \pm 15,64$ vs $21,71 \pm 13,49$ mcg/ml). Estas diferencias se mantienen al corregir por el perímetro de cintura. La adiponectina, se correlacionó significativamente con el perímetro de cintura ($r = -0,473$), HOMA ($r = -0,369$) y cHDL ($r = 0,514$).

Conclusión: Los sujetos con HFC presentaron menores niveles de adiponectina lo que podría contribuir al desarrollo de resistencia a la insulina y arteriosclerosis en este modelo de dislipemia con alto riesgo cardiovascular.

123

AUTOANTICUERPOS ANTI-LDL OXIDADA EN DIABÉTICOS SOMETIDOS A REVASCULARIZACIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA

L. Garrido-Sánchez¹, M. Jiménez², J.M. Pinilla², F.J. Tinahones³

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga y Ciber Fisiopatología, Obesidad y Nutrición (CB06/03). Instituto de Salud Carlos III, ²Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

Introducción: Los pacientes diabéticos sometidos a intervencionismo coronario percutáneo (ICP) presentan un pronóstico peor que los no diabéticos. Se ha descrito que un mayor ambiente oxidante en diabéticos modificaría las LDL circulantes aumentando su aterogenicidad. Existen controversias acerca del papel que tendrían los autoanticuerpos anti-LDL modificadas (Ac-antiLDL-ox) en el desarrollo y evolución de la arteriosclerosis.

Material y métodos: Estudio descriptivo analítico para comparar los niveles de Ac-anti-LDLox según la presencia de alteraciones del metabolismo de la glucosa en una muestra de 127 pacientes sometidos a ICP.

Resultados: La edad media fue de 59 años; el 85,8% fueron varones. El 45,7% ingresó en relación con SCASEST y el 36,2% en relación con SCACEST. Tras la realización de una

sobrecarga oral de glucosa, se comprobó que el 40,2% eran diabéticos y el 29,1% presentaban intolerancia a la glucosa. Se observó un gradiente inverso en los niveles de IgG anti-LDL-ox entre los pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa ([DO] = 0,109), aquéllos que presentaban intolerancia a la glucosa (DO = 0,099) y los diabéticos (DO = 0,084), $p = 0,019$. No se evidenciaron diferencias respecto a los niveles de IgM anti-LDL-ox: 0,109 DO en pacientes sin alteración del metabolismo de la glucosa, 0,103 DO en los intolerantes a la glucosa y 0,098 DO en los diabéticos, $p = 0,49$. Además se objetivó una correlación inversa entre los títulos de Ig G anti-LDL-ox y la glucemia ($r = -0,23$, $p = 0,018$).

Conclusiones: 1. Los pacientes con alteración del metabolismo de la glucosa presentaron menores niveles plasmáticos de IgG-anti-LDLox. 2. Los niveles de los autoanticuerpos se correlacionaron de forma inversa con la glucemia.

124

CASO DE CIRROSIS BILIAR PRIMARIA E HIPERCOLESTEROLEMIA

M. Arraiza Ruiz de Galarreta¹, M.C. García Gómez², C. Montalbán Carrasco¹ y R. de la Pedraja Murguioitio²

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital de Sierrallana. Torrelavega. Cantabria, ²Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Marqués de Valdecilla. Santander. Cantabria.

Caso clínico: Mujer de 44 años diagnosticada de Cirrosis Biliar Primaria (CBP) en Noviembre de 2001, actualmente en estadio IV (en protocolo para Trasplante Hepático). Osteopenia lumbar y femoral. En tratamiento con Ácido Ursodesoxicólico 12 gramos al día y suplementos vitamínicos de calcio, vitamina D3, vitamina A y vitamina E.

Valorada por nosotros en agosto de 2006 por hipercolesterolemia severa que ha ido progresando de forma concurrente a la CBP (enero 2001: colesterol 227 mg/dl; abril 2004: colesterol 309 mg/dl y julio 2006: colesterol 569 mg/dl), así mismo presenta Antecedentes Familiares de hipercolesterolemia cumpliendo criterios de Hipercolesterolemia familiar heterocigota.

Exploración física: arco corneal, xantelasmas marcados, desnutrición calórica leve.

Perfil Bioquímico: col 569 mg/dl, HDLc 9 mg/dl, LDLc 532 mg/dl, Tg 138 mg/dl, alb 2 gr/l, Bbtot 6,8 mg/dl, GOT 95 U/l, GPT 56 U/l, GGT 443 U/l.

Se instaura tratamiento con Atorvastatina 20 mg y Ezetimiba 10 mg, así como con suplementos nutricionales ricos en MCT y proteínas de alto valor biológico.

A las 6 semanas los valores de colesterol total disminuyen un 21% a expensas de LDLc, que baja un 30% y los valores de HDLc aumentan un 111%.

Perfil Bioquímico: col 441 mg/dl, LDLc 400 mg/dl, HDLc 19 mg/dl.

Se aumenta la dosis de Atorvastatina a 80 mg.

A los 5 meses de la visita anterior la paciente refiere mejoría del estado general con disminución del prurito y mejoría de la anorexia. Presenta una suavización de los xantelasmas y normalización de su estado nutricional.

Respecto a los valores iniciales, el colesterol total ha disminuido un 71% gracias a la bajada de LDLc (74%) y los valores de HDLc han aumentado un 333%.

Perfil Bioquímico: col 164 mg/dl, HDLc 39 mg/dl, LDLc 114 mg/dl, alb 3,1 gr/l, Bbtot 1,9 mg/dl, GGT 421 U/l.

Comentario: La hipercolesterolemia 2ª a la CBP es un trastorno caracterizado por aumento de la lipoproteína X y que no parece aumentar el riesgo cardiovascular, siendo recomendado su tratamiento farmacológico en situaciones de aumento del mismo o hiperviscosidad. Así mismo incluye valores de colesterol de un amplio rango según la literatura (120 mg/dl- 1775 mg/dl). Presentamos un caso con hipercolesterolemia severa 2ª a CBP y a Hipercolesterolemia familiar heterocigota, con disminución de HDLc (típico en la etapa de cirrosis) con espectacular respuesta a tratamiento combinado con atorvastatina 80 mg y ezetimibe 10 mg.

125

EL INCREMENTO DE PESO COMO FACTOR DETERMINANTE EN EL DESCENSO DE LOS NIVELES DE HDL-COLESTEROL. ESTUDIO PROSPECTIVO (ESTUDIO PIZARRA)

F. Soriguer, S. Morcillo, G. Rojo-Martínez, M.C. Almaraz, I. Cardona, J.M. Gómez-Zumaquero, G. María Martín y I. Esteve

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Civil-Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga.

Introducción: Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado la relación inversa entre los niveles de HDL-colesterol y el riesgo de enfermedad cardiovascular. En la regulación de los niveles de HDL-c intervienen numerosos factores, tanto genéticos como ambientales.

Objetivo: Determinar prospectivamente el riesgo de tener niveles bajos de HDL-c en una población del sureste andaluz (Estudio Pizarra).

Diseño: Estudio de cohortes (6,0 ± 1,3 años de seguimiento, 5827 personas-año).

Sujetos: 1226 personas (18 a 65 años) aleatoriamente seleccionadas a partir del padrón municipal. A todos los sujetos se les ha realizado una evaluación clínica, antropométrica y bioquímica, incluido un test de tolerancia oral a la glucosa (75 g). La resistencia a la insulina se midió por el HOMA.

Variable principal: HDL-colesterol por encima o por debajo del percentil 25 de la distribución de HDL-c de los sujetos con la sobrecarga oral de glucosa normal.

Resultados: De los sujetos que tenían en el estudio basal los niveles de HDL-c por debajo del percentil 25, un 52% han elevado sus niveles por encima de este percentil a los seis años de seguimiento, mientras que un 48% sigue con los niveles de HDL-c por debajo del percentil 25. Las personas que aumentaron de peso durante el tiempo de seguimiento tienen mayor riesgo de tener bajos los niveles de HDL-c (OR = 1,05; IC = 1.006-1.098) (tabla 1). Esta significación se mantuvo tras ajustar por variables de confusión como la edad, la presencia de obesidad, el índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR) y los trastornos del metabolismo hidrocarbonado.

Tabla 1: Modelo de regresión logística. Variable dependiente: HDL ≥ percentil 25 vs HDL < percentil 25.

	B	p	OR	IC (95%)
Edad	0.005	NS	1,005	0,985-1,025
Incremento de peso	0,050	0,025	1,051	1,006-1,098
Constante	-0.406	0,404	0,666	

Conclusión: El incremento de peso ha sido el factor determinante en la explicación del descenso de los niveles de HDL-c en una población del sur de España.

126

INFLUENCIA DE LA INCLUSIÓN DE LA APOLIPOPROTEINA B EN LA EVALUACIÓN DE LA DISLIPEMIA ASOCIADA A TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH

J.M. Cubero¹, P. Domingo², M.A. Sambeat², I. Capel¹, J. Ordoñez-LLanos³ y A. Pérez¹

¹Servicios de Endocrinología y Nutrición, ²Medicina Interna y ³Bioquímica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. UAB. Barcelona.

Introducción: La apolipoproteína B (apo B) permite identificar en los pacientes con diabetes tipo 2 fenotipos de dislipemia de alto riesgo (hiperapo B-hiperTG e hiperapo B-normoTG), no identificables con el perfil lipídico estándar.

Objetivos: Determinar el impacto de la inclusión de la apo B en la evaluación de la dislipemia asociada a tratamiento antiretroviral muy activo (TARGA) en pacientes infectados por VIH.

Material y métodos: Estudio transversal realizado con 159 pacientes adultos infectados por VIH (120 varones y 39 mujeres (edad: 39,76 ± 8,67 vs 35,46 ± 7,73 años)) en tratamiento con TARGA incluyendo al menos un fármaco inhibidor de las proteasas. En todos se determinaron en ayunas las concentraciones de triglicéridos (TG), cHDL, cLDL (por fórmula de Friedewald si TG no excedían de 3,45 mmol/l y en caso contrario por ultracentrifugación) y apoB (inmunoturbidimetría). Los puntos de corte utilizados para el cLDL, los TG y la apo B fueron 4,13 mmol/l, 2,25 mmol/l, 1,1 gr/l, respectivamente. Para el cHDL el punto de corte fue 1.04 mmol/l en varones y 1,3 mmol/l en mujeres.

Resultados: Usando el perfil lipídico estándar, el 60% de los sujetos tenían dislipemia (8,2% fenotipo IIA, 39,2% fenotipo IV y 12,0% fenotipo IIB). Cuando consideramos la apo B, el 40% de los pacientes tenían hiperapo B (29,1% hiperTG-hiperapoB y 10,8% normoTG-hiperapoB), mientras que solo el 22,8% tenían hiperTG- normoapoB. Mientras que la apoB no ofrecía información adicional en pacientes con cLDL > 160 mg/dl, permitía identificar fenotipos de riesgo en el 24,6% de los pacientes con cLDL < 160 mg/dl (6,4% de los pacientes con normoTG (normoTG-hiperapoB) y 43,5% de aquellos con hiperTG (hiperTG-hiperapoB)). Finalmente, si consideramos los TG, cLDL, apoB y cHDL, solo el 20,8% de los pacientes tenían normolipemia.

Conclusiones: La inclusión de las concentraciones de apoB en la evaluación de la dislipemia asociada a TARGA en pacientes con infección por VIH, permite identificar fenotipos de dislipemia de alto riesgo no detectados con el perfil estándar.

127

OBJETIVOS DE TRATAMIENTO DE COLESTEROL LDL EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA

L. Irigoyen, M.A. Vicente, J. Ruiz de Gordejuela, E. Saldaño y R. Ezquerro

Endocrinología y Nutrición. Unidad de Lípidos. Hospital Santiago Apóstol. Vitoria-Gasteiz.

Introducción: La Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota (heFH) es una enfermedad autosómica dominante del metabolismo de las lipoproteínas, caracterizada por unas concentraciones plasmáticas muy elevadas de colesterol LDL (cLDL) y aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular precoz. Según la presencia o ausencia de factores de riesgo cardiovascular mayores (FR) se consideran en la heFH tres categorías de ries-

go a 10 años con unos objetivos terapéuticos distintos (Grupo Internacional sobre el tratamiento de la FH): Riesgo bajo (sin ningún FR), el objetivo de cLDL es < 160 mg/dl o reducción del 40% de su valor inicial; riesgo moderado (con 1 FR) el objetivo es cLDL < 130 mg/dl o reducción del 50%; riesgo alto (2 o más FR o evidencia de aterosclerosis subclínica o enfermedad cardiovascular establecida) el objetivo de cLDL < 100 mg/dl o reducción del 60%. En la actualidad no es posible conseguir estos objetivos en la mayoría de los pacientes debido a la eficacia limitada de los fármacos hipolipemiantes.

Objetivo: Analizar los objetivos de cLDL alcanzados durante el tratamiento de pacientes con heFH.

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo donde se han evaluado a 27 pacientes (15 hombres y 12 mujeres con una edad media de $50,8 \pm 12,1$ años) con criterios clínicos (Med-Ped) y confirmación genética (Lipochip®) de heFH. Se analizaron número de FR, niveles de cLDL previos al tratamiento con hipolipemiantes y en su última revisión con tratamiento, porcentaje de variación de los niveles de cLDL, tipos y dosis de hipolipemiantes. El período de seguimiento ha oscilado entre 6 meses y 10 años.

Resultados: El número de pacientes con 2 o más FR fue de 25 (93%, 6 con cardiopatía isquémica) y 2 pacientes (7%) con un FR. Los niveles medios de cLDL previos al tratamiento hipolipemiente fue de $317 \pm 6,3$ mg/dl y tras el tratamiento de $137 \pm 33,1$ mg/dl ($p < 0,001$) con un porcentaje de reducción de los mismos de $56,8 \pm 10,7$ %. En todos los casos se ha utilizado Atorvastatina con una dosis media de 50 ± 25 mg/24 horas asociada a Ezetimiba 10 mg/ 24h en 22 pacientes (81%). Los objetivos terapéuticos se han conseguido en 5 pacientes (18,6%) si se consideran niveles absolutos de cLDL o en 13 (48,1%) si se consideran porcentajes de reducción de los mismos.

Conclusión: Se confirma la dificultad para conseguir niveles óptimos de cLDL plasmático en pacientes con heFH a pesar de la utilización de dosis altas y asociación de hipolipemiantes.

128

PROGRAMA DE DETECCIÓN DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR EN NAVARRA. AÑO 2006

J.P. Martínez de Esteban, J. Pineda Arribas, M.J. Goñi Iriarte, M. García Motriz y L. Forga Llenas

Endocrinología Hospital de Navarra. Pamplona.

Con el objetivo de identificar a individuos afectados de hipercolesterolemia familiar por alteraciones en el gen que codifica el 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 primavera del 2004 un programa de detección de dicha patología por parte del Servicio Navarro de Salud-Osasumbidea.

Material y métodos: Se remitió información a todos los Centros de Salud de nuestra comunidad, consistente en explicar brevemente las características clínicas de la HFH y sus criterios diagnósticos en base al MEDPED. Los pacientes sospechosos deberían ser remitidos a las consultas externas de Endocrinología de Pamplona, Estella y Tudela para proceder al análisis genético de aquellos que (en una primera fase del programa) presentaran una puntuación MEDPED ≥ 6 . En nuestras consultas tras revisar la puntuación MEDPED atribuida, se solicitaba perfil lipídico y estudio genético. Este se llevó a cabo por 3 técnicas: 1) Biochip para la detección rápida (Lipochip). 2) Técnica de detección de grandes reordenamientos del gen para aquellos casos en los que el biochip hubiera sido negativo y 3) Secuenciación completa del gen si no se ha detectado ninguna alteración con los dos métodos anteriores.

Resultados: Desde el inicio del programa en 2004 hasta finales del año 2006, se han remitido para estudio un total de 371 pacientes. Se solicitó estudio genético en todos aquellos que cumplían criterios MEDPED y familiares de pacientes afectados de HFH con colesterol superior a percentil 95 independientemente de la puntuación MEDPED: 260 pacientes. Se han hallado mutaciones en 168 (64,5%) y el resultado ha sido negativo en 92 (35,5%). En cuanto al baremo MEDPED sólo 3 pacientes presentaban xantomas en la exploración. 5 pacientes habían sufrido enfermedad coronaria precoz y uno de ellos además enfermedad cerebrovascular precoz. En total 10 pacientes habían sufrido enfermedad cardiovascular precoz y cumplían criterios para estudio genético, el cual resultó positivo en 5 de ellos. Se han detectado 34 mutaciones diferentes, siendo la más frecuente en nuestra comunidad la mutación doble M025+ M080

Conclusiones: 1) La remisión de pacientes con sospecha de HFH ha sido inadecuada en un alto porcentaje (30%). 2) Los criterios MEDPED conllevan un elevado porcentaje de falsos negativos. 3) La mutación más frecuente en nuestro medio (Navarra) es M025 + M080

129

8-OXO-DG COMO MARCADOR DE ESTRÉS OXIDATIVO EN SUJETOS CON HIPERLIPEMIA FAMILIAR COMBINADA COMO MODELO DE RESISTENCIA A LA INSULINA

J. Ferri¹, S. Martínez-Hervás¹, T. Pedro¹, G. Sáez-Merino², F.J. Chaves³, J.T. Real¹, R. Carmena¹ y J.F. Ascaso¹

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Departament de Medicina. Universitat de València. ²Departamento de Bioquímica y Biología Molecular Universitat de València. ³Laboratorio de estudios genéticos. Fundación para la Investigación. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Objetivos: Comparar los valores de 8-oxo-7,8-dihidro-2'-deoxiguanosina (8-oxo-dG) como indicador de la situación de estrés oxidativo entre sujetos sanos y pacientes con hiperlipemia familiar combinada (HFC) como modelo de dislipemia mixta con resistencia a la insulina (RI) y cardiopatía isquémica precoz, y estudiar su relación con parámetros clínico-biológicos de RI.

Sujetos y método: Se ha analizado 42 pacientes (15 mujeres) diagnosticados de HFC no relacionados entre sí y 24 sujetos sanos (9 mujeres) normolipidémicos y normogluclémicos. En todos ellos se recogieron de forma estandarizada parámetros clínicos antropométricos y bioquímicos: perfil lipídico, glucemia e insulinemia basal; HOMA (Homeostasis model assessment) y determinación de 8-oxo-dG.

Resultados: Los sujetos con HFC presentan valores significativamente mayores de perímetro de cintura, CT, TG, cLDL, cVLDL y apo B, y cifras de cHDL significativamente menores, comparado con los controles. Los valores de 8-oxo-dG son significativamente superiores en los sujetos con HFC respecto a controles de similar edad e IMC, diferencias que se mantienen al corregir por el perímetro de la cintura. Se encontró una relación significativa positiva de 8-oxo-dG con HOMA y negativa con HDL. Al estudiar el grupo con HFC, los niveles de 8 oxo dG fueron significativamente mayores en los sujetos con RI (HOMA $\geq p75$) que en los sujetos sin RI. [$5,67 \pm 1,01$ y $4,76 \pm 1,14$, $p < 0,01$]

Conclusiones: El aumento de la generación de estrés oxidativo, asociado a los factores de riesgo metabólico clásicos en sujetos con HFC, modelo de resistencia a la insulina, podría en parte explicar el aumento de riesgo cardiovascular en estos pacientes.