

IX Congreso Nacional de la SEEDO

Jueves, 22 de octubre de 2009

Comunicaciones Básicas: 01-30

01 POLIMORFISMO Lys656Asn DEL RECEPTOR DE LA LEPRINA: DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS ALÉLICAS E INFLUENCIA SOBRE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN CASTILLA Y LEÓN

D.A. de Luis, M. Ballesteros, E. Ruiz, M. Cordero, C. Muñoz, M.ª Penacho, P. Iglesias, A. López Guzmán, A. Maldonado, L. San Martín, V. Puigdevall, E. Romero, M. González Sagrado, O. Izaola, R. Conde

Grupo de Nutrición de la Sociedad Castellano-Leonesa de Endocrinología, Diabetes y Nutrición. Instituto de Endocrinología y Nutrición. Facultad de Medicina. Unidad de Apoyo a la Investigación. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid

Introducción: Las alteraciones del receptor de la leptina se han relacionado con la obesidad y sus comorbilidades. El objetivo de este trabajo es evaluar la influencia del polimorfismo Lys656Asn del receptor de la leptina en factores de riesgo cardiovascular y describir la frecuencia alélica en Castilla y León.

Métodos: Se analizó una muestra de 264 obesos. En todos los pacientes se realizó un análisis antropométrico de factores de riesgo cardiovascular y un genotipado mediante PCR a tiempo real.

Resultados: Un total de 188 (71,2%) presentaron el genotipo Lys656/Lys656 (genotipo salvaje) y 76 (28,8%) pacientes presentaron el genotipo Lys656/Asn656 (66 pacientes, 25%) y Asn656/Asn656 (10 pacientes, 3,8%) (genotipo mutante). Las provincias de Segovia y Valladolid tuvieron una mayor prevalencia del genotipo mutante que en el resto de provincias. Los varones presentaron unos valores de peso, IMC, masa grasa, masa libre de grasa, circunferencia de la cintura, triglicéridos e insulina más elevados que las mujeres, en el grupo mutante y salvaje. Los varones con el genotipo Lys656/Lys656 presentaron un peso, IMC, masa grasa y triglicéridos más elevados que los varones con genotipo Lys656/Asn656 y Asn656/Asn656.

Conclusión: Nuestros resultados muestran una distribución heterogénea de este polimorfismo en determinadas provincias de Castilla y León, así como una asociación de los genotipos Lys656/Asn656 y Asn656/Asn656 en varones con un menor peso, IMC, masa grasa y circunferencia de la cintura que en los pacientes con genotipo salvaje (Lys656Lys).

02 RELACIÓN DEL POLIMORFISMO -55CT DE LA PROTEÍNA UCP3 CON LA MASA GRASA Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN OBESOS MÓRBIDOS

D.A. de Luis, R. Aller, O. Izaola, M. González Sagrado, R. Conde, B. de La Fuente, E. Romero

Instituto de Endocrinología y Nutrición. Facultad de Medicina. Unidad de Apoyo a la Investigación. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid

Introducción: Algunos estudios ha mostrado el papel de la proteína UCP3 en la regulación del gasto energético y de la distribución de la grasa corporal. El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar el efecto del polimorfismo -55CT de la proteína UCP3 en la masa grasa y la resistencia a la insulina de pacientes obesos.

Diseño: Una muestra de 47 obesos mórbidos (IMC >40) fue seleccionada. Se realizó una valoración Nutricional, así como una encuesta dietética.

Resultados: La edad media fue de $48,2 \pm 15,4$ años y el IMC de $44,7 \pm 4,7$ (10 varones y 37 mujeres). Treinta y dos pacientes (68,1%) presentaron el genotipo -55CC (genotipo salvaje) y 15 pacientes (31,9%) -55CT (genotipo mutante). En el grupo con genotipo mutante fueron superiores los siguiente parámetros, comparados con el grupo con el genotipo salvaje, la insulina ($20,6 \pm 10,8$ mUI/L vs $31,2 \pm 17,4$ mUI/L: $p < 0,05$), HOMA ($5,3 \pm 2,7$ vs $8,7 \pm 6,6$: $p < 0,05$), peso ($114,1 \pm 17,3$ kg vs $122,8 \pm 19,1$ kg: $p < 0,05$), IMC ($44,1 \pm 4,6$ kg/m² vs $45,7 \pm 6,3$ kg/m²: $p < 0,05$), masa grasa ($56,3 \pm 11,4$ kg vs $61,4 \pm 15,1$ kg: $p < 0,05$) y circunferencia de la cintura ($124,8 \pm 12,5$ cm vs $128,3 \pm 9,1$ cm: $p < 0,05$). Los niveles de adiponectina fueron superiores en el grupo con genotipo salvaje ($70,3 \pm 26,1$ ng/ml vs $30,5 \pm 2,5$ ng/ml: $p < 0,05$).

Conclusión: Los obesos mórbidos con genotipo mutado -55CT tienen más peso, masa grasa y resistencia a la insulina que los pacientes con un genotipo -55CC, presentando además niveles más bajos de adiponectina.

03 HETEROGENEIDAD DE LAS BASES GENÉTICAS DE LA OBESIDAD MÓRBIDA: CARACTERIZACIÓN DE UNA SERIE

M. González-Carpio Serrano, M.ªV. Serrano Vargas, G. Torres Hidalgo, L.M. Luengo Pérez, M. Núñez Estévez, P. Méndez Pérez, T. Herrera Moreno, M.ªT. García de Cáceres, R. Hernández Sáez, J.M. Carbonell Pérez, J. Sáenz Hurtado, R. Rodríguez López
*Hospital Infanta Cristina de Badajoz. Centro de Salud Valdepasillas
Hospital Materno Infantil de Badajoz. Centro de Salud Montijo. Badajoz*

Objetivos: 1. Seleccionar pacientes con obesidad mórbida (OM) de alto riesgo, definidos por su periodo vital, instauración, progresión y antecedentes familiares; analizar la susceptibilidad genética a la enfermedad en dicha serie. 2. Evaluarlos como posibles síndromes monogénicos de obesidad asociada a otras anomalías, síndromes hereditarios que inducen casi exclusivamente desbalance energético, o probablemente debidos a la interacción de variantes genéticas de bajo o moderado riesgo individual a la enfermedad, distribuidas ampliamente a nivel poblacional. Indicar estudio genético según proceda. 3. Diseño de estudios de asociación para la búsqueda de perfiles genéticos de susceptibilidad a la enfermedad mediante genotipado de SNPs.

Pacientes y métodos: Evaluamos durante 20 meses 227 pacientes, adultos con obesidad manifiesta establecida antes de los 16 años (IMC > 40) y menores de esa edad con peso superior a 3 desviaciones estándar; 25 casos fueron remitidos para descartar patología sindrómica. Completamos un cuestionario de datos personales, familiares, realizamos exploración física y construcción de árbol genealógico. Atendimos al origen y posibles en cada familia. Establecimos criterios de derivación a las distintas especialidades implicadas en la patología, elaborando un proceso clínico que coordine a los profesionales que participan. Consentimiento informado y muestra en EDTA y/o heparina de litio de los individuos candidatos a estudio. Análisis genéticos con técnicas de citogenética convencional, test de metilación, amplificación de ADN por PCR seguida de secuenciación automática, análisis de fragmentos (3130AB) y/o discriminación alélica (7300AB).

Resultados: Entre los 25 casos con sospecha de obesidad sindrómica identificamos 4 pacientes afectados de Síndrome (S.) de Prader Willi con cariotipo del15q11q13, un afectado de S. del espectro autista con cariotipo microdup15q11q13, un caso de S. del X frágil, una variante de S. de Klinefelter 48,XXYY y una variante de S. de Turner 46,Xpsu idic(X)(p11.1). Obtuvimos resultados normales para la sospecha diagnóstica de 9 pacientes con OM y retraso mental, en los que analizaremos el gen *TRKB*. 28 casos se clasificaron como de posible obesidad hereditaria no sindrómica, secuenciación de los genes *MC4R* y *LEPR* en proceso, detectando hasta el momento las variantes Val1043Ile y Gly323Glu en el gen *MC4R*. Se incluyeron 174 casos en el estudio de asociación diseñado para el genotipado de SNPs en genes seleccionados de la ruta del control de la saciedad, frente a 300 individuos control representativa de nuestra población.

Conclusiones: Nuestra serie pone de manifiesto la heterogeneidad de las bases genéticas de la OM. El análisis en profundidad de casos de OM sindrómica puede ser de utilidad para identificar nuevos genes implicados en el exceso de peso, como el caso con cariotipo microdup15q11q13. Definiremos el espectro mutacional de *MC4R* y *LEPR* en población extremeña. Según criterios de alto riesgo respecto al peso alcanzado, edad y valoración del árbol genealógico observamos un alto índice de heredabilidad entre casos no monogénicos. Pretendemos identificar variantes genéticas que, de manera individual o en combinación, definan perfiles heredados capaces de explicar un porcentaje del riesgo a padecer OM. Únicamente el abordaje multidisciplinar y especializado permite un diagnóstico, evaluación y manejo con tasas superiores de prevención y curabilidad.

04 HAPLOTIPO DE RIESGO EN EL GEN *FTO*, BASE DE LA SUSCEPTIBILIDAD HEREDADA A PADECER OBESIDAD MÓRBIDA

R. Rodríguez López, M. González-Carpio Serrano, M.ª V. Serrano Vargas, G. Torres Hidalgo, A. Román García, M.T. García de Cáceres, T. Herrera Moreno, R. Hernández Sáez, P. Méndez Pérez, M. Núñez Estévez, L.M. Luengo Pérez

Unidad de Genética, Nutrición, Dietética y Endocrinología Pediátrica.

Complejo Hospitalario Universitario. Badajoz.

Centro de Salud de Valdepasillas. Centro de Salud de Montijo. Badajoz

Objetivos: 1. Seleccionar individuos cuya obesidad mórbida (OM) se pueda atribuir preferentemente al perfil genético individual. Descripción detallada de la serie. 2. Evaluar el impacto de la variabilidad genética interindividual descrita en el gen *FTO* en la predisposición heredada a padecer OM. 3. Correlación de las variantes genéticas analizadas con las características fenotípicas definidas en los pacientes y sus familias.

Pacientes y métodos: Seleccionamos pacientes con obesidad mórbida establecida antes de los 16 años (IMC > 40 o > 3SD). Completamos un cuestionario de datos personales, familiares, realizamos exploración física y construcción de árbol genealógico. Genotipamos los SNPs: rs9939609 y rs1861868 del gen *FTO* en 179 pacientes y 300 individuos control no seleccionados, mediante la técnica de discriminación alélica (7300AB). Aplicamos la ley de Hardy-Weinberg y comparamos las frecuencias genotípicas y haplotípicas en ambos grupos poblacionales, usando el test de la Chi cuadrado. Correlacionamos las características clínicas diferenciales de obesidad hereditaria en pacientes con perfiles genéticos determinados.

Resultados: El SNP rs9939609 (caucásicos: T,0.580/A,0.410) del mismo gen mostró diferencias estadísticamente significativas entre pacientes, para heterocigotos T/A y homocigotos A/A, OR: 1,76, IC 95% 1,08-2,86 y OR: 3,28, IC 95% 1,83-5,87. respectivamente. El análisis de diversidad haplotípica de ambos cambios, reveló que la combinación rs9939609 A/rs1861868 G aparecía en el 9,5% de los controles frente al 18,6% de los pacientes y la combinación rs9939609 A/ rs1861868 A en el 27,3% entre controles frente a un 37,9% de los casos. La distribución del haplotipo rs9939609 A/rs1861868 G reveló frente a T/G un incremento del riesgo a padecer OM de 3,03, para los individuos portadores al menos en heterocigosis (IC 95% 1,74-5,27). El haplotipo rs9939609 A/ rs1861868 A resultó conferir un riesgo de 2,14 (IC 95% 1,38-3,32), frente a la combinación T/G. Los perfiles de riesgo identificados en nuestro estudio se hallaron, solos o en combinación, en el 56,5% de los 179 pacientes, frente al 36,8% con el que aparecieron en el grupo control. La valoración de las características clínicas recopiladas evidenció una heredabilidad definida por una media de dos casos más de OM referidos en familiares de primer grado y otros dos en segundo grado.

Conclusión: La variabilidad interindividual del gen *FTO* es de gran interés en la búsqueda de alelos de susceptibilidad a padecer OM. Corroboramos la asociación del SNP rs9939609 con la patología, identificando en nuestra serie riesgos de 1,76 y 3,28 para los genotipos T/A y A/A respectivamente. Tales resultados corroboran lo publicado respecto al impacto del SNP rs9939609, que definen un riesgo menor en series de pacientes con OM más amplias pero seleccionados únicamente por el peso alcanzado. El análisis de la distribución de la diversidad haplotípica del gen *FTO*, incluyendo el SNP de interés, potencia la significación de los hallazgos obtenidos, OR: 3,03 (IC 95% 1,74-5,27). El alelo de riesgo identificado muestra una frecuencia del 55% en nuestra serie de pacientes, pero alcanza sólo el 16% en poblaciones asiáticas, con una de las prevalencias más bajas de OM. Los análisis de perfiles genéticos de riesgo identificarían un mayor porcentaje de la población sobre la que ejercer las máximas medidas de prevención primaria, única estrategia de futuro en el abordaje de la enfermedad.

05 LA CANTIDAD DE GRASA EN EL MÚSCULO SE RELACIONA CON LA DIETA Y CON LA ACTIVIDAD Y EXPRESIÓN SCD DEL TEJIDO ADIPOSITO

E. García Escobar⁽¹⁾, F. Rodríguez Pacheco⁽²⁾, S. García Serrano⁽¹⁾, J.M. Gómez Zumaquero⁽¹⁾, J.J. Haro Mora⁽¹⁾, E. Rubio Martínez⁽¹⁾, G.M. Martín Núñez⁽¹⁾, F. Soriguer⁽¹⁾, G. Rojo Martínez⁽¹⁾

⁽¹⁾Servicio Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Carlos Haya (Fundación Imabis), Málaga. ⁽²⁾Programa Juan de la Cierva. Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina. Santiago de Compostela. Ciber-obs

Objetivos:

- Investigar el efecto de la composición en ácidos grasos de la dieta sobre:

- La composición y cantidad de grasa del tejido muscular.
- Los niveles de expresión y actividad SCD del tejido adiposo y músculo.

- Estudiar la relación entre los niveles de expresión y actividad SCD, y la composición y el contenido graso del músculo.

Métodos: *Animales:* 32 ratas Sprague-Dawley. *Diets:* 3 dietas diferenciadas por el aporte graso: aceite de coco, aceite de oliva, aceite de girasol.

Procedimientos: Muestras del tejido adiposo omental y del músculo fueron tomadas para los estudios de expresión génica, determinación de la composición en ácidos grasos tisulares y determinación del porcentaje de grasa muscular.

Resultados: El porcentaje de grasa del músculo varió en función de la dieta ($p < 0,001$) siendo mayor en la dieta más saturada.

La expresión de la SCD varió significativamente con la dieta en el tejido adiposo ($p < 0,01$) pero no en el músculo. Los niveles de expresión y actividad SCD correlacionaron significativamente en el tejido adiposo ($r = 0,631$, $p < 0,01$) pero no en el músculo.

Los niveles de expresión y actividad SCD en tejido adiposo correlacionaron significativamente con el porcentaje de grasa muscular ($r = 0,474$, $p < 0,001$) mientras que la expresión génica de la SCD en músculo no presentaba asociación con el contenido graso muscular.

Conclusiones: Nosotros sugerimos que la dieta y su composición en ácidos grasos son los principales factores reguladores de la acumulación de grasa en el músculo por encima incluso de los niveles de expresión de la SCD-1.

06 REGULACIÓN NUTRICIONAL DE LA SECRECIÓN DE INTERLEUKINA-6 EN ADIPOCITOS DE RATAS

E. García-Escobar^(1,2), F. Rodríguez-Pacheco⁽³⁾, S. García-Serrano^(1,2), J.M. Gómez-Zumaquero⁽¹⁾, S. Morcillo^(1,2), J.J. Haro-Mora⁽¹⁾, F. Soriguer^(1,2), G. Rojo-Martínez^(1,2)

⁽¹⁾Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Carlos Haya (Fundación Imabis), Málaga. ⁽²⁾Ciberdem Cb07/08/0019. Instituto de Salud Carlos III. ⁽³⁾Programa Juan de la Cierva. Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina. Santiago de Compostela. Ciber-obs

Objetivos: Examinar la influencia de la dieta sobre la secreción de IL-6 por adipocitos de rata en cultivo, y la interacción entre la dieta y otros factores reguladores de la liberación de IL-6 como la epinefrina.

Métodos: *Animales:* 32 ratas Sprague-Dawley. *Diets:* 3 dietas diferenciadas por el aporte graso: aceite de coco, aceite de oliva, aceite de girasol.

Procedimientos: Muestras del tejido adiposo omental fueron tomadas para la determinación de la composición en ácidos grasos tisular y para el aislamiento de los adipocitos. La liberación de IL-6 por los adipocitos fue medida *in vitro*, en condiciones basales y a 2 concentraciones de epinefrina en el medio (500nM y 2.000 nM).

Resultados: La liberación de IL-6 por los adipocitos varió significativamente de acuerdo con la dieta ($p < 0,001$) pero no en función de la dosis de epinefrina, además, una interacción significativa entre la dosis de epinefrina y la dieta fue encontrada en la regulación de la secreción de IL-6 al medio. Los animales alimentados con la dieta de aceite de oliva.

07 EFECTO DEL POLIMORFISMO +45T/G DEL GEN DE LA ADIPONECTINA SOBRE LA RESPUESTA A UN PROGRAMA DE INTERVENCIÓN EN ADOLESCENTES CON SOBREPESO U OBESIDAD

A. Moleres⁽¹⁾, T. Rendo⁽¹⁾, C. Campoy⁽²⁾, M. Segura⁽²⁾, B. Zapatera⁽³⁾, J. Garagorri⁽⁴⁾, A. Marcos⁽³⁾, J.A. Martínez⁽¹⁾, C. Azcona⁽⁵⁾, A. Martí⁽¹⁾

⁽¹⁾Departamento de Ciencias de la Alimentación, Fisiología y Toxicología, Universidad de Navarra. Pamplona.

⁽²⁾Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Granada.

⁽³⁾Grupo de Inmunonutrición. Instituto del Frío (CSIC).

⁽⁴⁾Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física, Universidad de Zaragoza. ⁽⁵⁾Unidad de Endocrinología Pediátrica, Clínica Universidad de Navarra.

Objetivo: El polimorfismo +45T/G del gen de la adiponectina se ha asociado con obesidad, diabetes y síndrome metabólico. El objetivo de nuestro trabajo fue examinar la influencia de este SNP sobre la respuesta a un programa de adelgazamiento en adolescentes españoles con sobrepeso u obesidad.

Métodos: En este estudio participaron 78 adolescentes (sexo: femenino, edad media $14,2 \pm 1,2$ años) con sobrepeso u obesidad (z-score del IMC medio $2,8 \pm 1,4$) pertenecientes al programa de intervención multidisciplinar EVASYON (www.estudioevasyon.com). El estudio genético se realizó mediante RT-PCR seguida de discriminación alélica.

Resultados: La frecuencia alélica en nuestra población fue de 0,19. Este valor es similar al encontrada en otras poblaciones españolas y europeas. Al comienzo de la intervención, las adolescentes con el alelo G del SNP +45T/G del gen de la adiponectina presentaban menores niveles de adiposidad reflejados en un menor peso, z-score del IMC, circunferencias de cintura y cadera, e índice cintura/talla. Tras tres meses de intervención, las adolescentes con el genotipo TT muestran una mayor disminución en el peso, z-score del IMC, circunferencia de cintura, así como índices cintura/cadera y cintura/talla.

Conclusiones: Tras la intervención multidisciplinar, las adolescentes portadoras del genotipo TT del SNP +45T/G del gen de la adiponectina, aunque presentaron mayores índices de adiposidad al inicio, parecen responder mejor, alcanzando una mayor pérdida de masa grasa.

08 ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN A ESCALA GENÓMICA EN 104 SUJETOS DEL ENSAYO PREDIMED

C. Razquin⁽¹⁾, C. Morcillo Suárez⁽²⁾, A. Navarro⁽³⁾, J.A. Martínez⁽⁴⁾, M.ª Martínez González⁽⁵⁾, A. Martí⁽⁴⁾

⁽¹⁾Departamento de Ciencias de la Alimentación, Fisiología y Toxicología, Universidad de Navarra. ⁽²⁾Bioinformática Cegen (UPF-CSIC). ⁽³⁾Departament de Ciències Experimentals i de la Salut. Institut de Biologia Evolutiva (UPF-CSIC).

⁽⁴⁾Departamento de Ciencias de la Alimentación, Fisiología y Toxicología, Universidad de Navarra. ⁽⁵⁾Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Navarra

Objetivo: Búsqueda de marcadores genéticos que participen en la regulación de la adiposidad corporal y pudieran explicar la diferente respuesta a la dieta mediterránea en individuos con alto riesgo cardiovascular.

Métodos: Se llevó a cabo un *array* de 370k (más de 300.000 SNPs y variantes del número de copia) de la plataforma *Illumina* en 104 sujetos del estudio PREDIMED. Por otro lado, se contó con datos de peso y de cintura de los individuos al inicio y tras tres años de seguimiento.

Resultados: Tras realizar el control de calidad de los datos, se pudieron analizar 86 muestras y 338468 SNPs. Se encontró una posible asociación del SNP rs17414932 y el cambio de cintura tras tres años de intervención. Este marcador está situado en el cromosoma 7, posición 8.768.287. Se encuentra a 200kb del gen *NXPH1* (*neuraxophilin 1 precursor*) y próximo a algunas zonas de variación de número de copia.

Conclusiones: El SNP rs17414932, o alguna variante asociada al mismo, podría encontrarse implicado en el cambio de la adiposidad corporal en sujetos que siguen una dieta mediterránea. Son necesarios estudios en un mayor número individuos para confirmar la asociación entre este SNP y los cambios de adiposidad, así como la posible interacción del mismo con la dieta mediterránea.

Nuestro agradecimiento a las fuentes de financiación: Departamento de Salud del Gobierno de Navarra, Línea Especial (LE97) de la Universidad de Navarra, Instituto de Salud Carlos III (Subdirección General de Redes -RD 06/0045, Proyecto PREDIMED) y CIBERobn, iniciativa del Instituto de Salud Carlos III (CB06/03/1017).

09 EL ESTRÉS OXIDATIVO SE ASOCIA CON LA EXPRESIÓN DE PPAR γ DESPUÉS DE UNA SOBRECARGA ORAL GRASA EN SUJETOS OBESOS MÓRBIDOS

E. García Fuentes^(1,2,4), M. Murri⁽²⁾, L. Garrido Sánchez⁽¹⁾, S. García Serrano⁽³⁾, I. Moreno Santos⁽²⁾, F.J. Tinahones^(1,4), M. Macías González^(1,2)

⁽¹⁾Cíber Fisiopatología Obesidad y Nutrición (cb03/06). ⁽²⁾Fundación Imabis, Málaga.

⁽³⁾Cíber Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (ciberdem). ⁽⁴⁾Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga

Introducción: Distintos estudios parecen indicar que los PPAR γ pueden tener un papel protector en la regulación de la función vascular, estando mediada en parte por los efectos sobre la superóxido dis-

mutasa (SOD). En este estudio se pretende comprobar la relación existente entre los PPAR γ y la actividad de la SOD en estado postprandial de sujetos obesos mórbidos con distinta insulinoresistencia.

Métodos: El estudio se realizó en 10 sujetos obesos mórbidos (5 sin insulinoresistencia y 5 con alta insulinoresistencia). Se estudió el efecto que tiene la administración de una sobrecarga oral grasa sobre la actividad plasmática de varias enzimas antioxidantes y sobre la expresión de mRNA de PPAR γ en células mononucleares de sangre.

Resultados: La sobrecarga oral grasa produjo un incremento significativo de los triglicéridos ($p = 0,043$) y un descenso de la actividad de la SOD ($p = 0,043$), GSH-reductasa ($p = 0,048$) y expresión de PPAR γ ($p = 0,043$) solamente en el grupo de obesos mórbidos con alta insulinoresistencia. La expresión basal de PPAR γ sólo ha correlacionado con el incremento que se produce en los niveles de ácidos grasos libres plasmáticos (AGL) tras la sobrecarga oral grasa ($r = -0,729$, $p = 0,017$). Tras la sobrecarga grasa, la expresión de PPAR γ ha correlacionado con el HOMA-IR ($r = -0,803$, $p = 0,009$) y con la actividad plasmática de la SOD ($r = 0,903$, $p = 0,001$). De igual manera, la disminución que se produce en la expresión del PPAR γ ha correlacionado con el incremento de los AGL ($r = 0,733$, $p = 0,016$).

Conclusiones: La disminución producida en la expresión de PPAR γ en los obesos mórbidos tras la administración de una sobrecarga oral grasa se encuentra asociada al estado de insulinoresistencia, actividad plasmática de la SOD y a los cambios que se producen en la concentración de AGL. Esta disminución de la expresión de PPAR γ podría tener como resultado una menor defensa frente al incremento postprandial de los fenómenos de estrés oxidativo.

10 EL PERFIL LIPÍDICO SE ASOCIA CON LA EXPRESIÓN DE NF- κ B EN SUJETOS SANOS CON SOBREPESO

B. Puchau, H.H.M. Hermsdorff, M.ª Zulet, J.A. Martínez

Departamento de Ciencias de la Alimentación, Fisiología y Toxicología. Universidad de Navarra. Pamplona

Objetivo: La evaluación de la expresión de un factor de transcripción responsable de la respuesta inflamatoria en relación a variables de perfil lipídico se propone para lograr una mejor comprensión del papel de la inflamación en el riesgo cardiovascular.

Métodos: El estudio incluyó 27 sujetos sanos (19 hombres y 17 mujeres entre 18 y 34 años) divididos en dos grupos en función de su IMC (normopeso = $21,6 \pm 1,8$ kg/m², sobrepeso = $26,5 \pm 1,6$ kg/m²), a los que se les determinaron medidas antropométricas y de presión arterial. Además se evaluó el perfil lipídico en suero por colorimetría. El perfil de expresión génica se determinó mediante PCR a tiempo real a partir de mRNA obtenido de células blancas mononucleares circulantes. Los valores de expresión génica se expresaron normalizados a los valores de expresión de 18S y relativos al menor valor de expresión.

Resultados: Los sujetos con sobrepeso u obesidad mostraron una correlación positiva ($p < 0,05$) entre los niveles de expresión génica de las dos subunidades de NF- κ B (p50 y p65) y las concentraciones séricas de colesterol total y colesterol LDL tras ajustar por sexo e índice de masa corporal. Esta asociación no fue estadísticamente significativa para los individuos con normopeso.

Conclusiones: Los niveles de expresión génica de las subunidades de NF- κ B (p50 y p65), un factor de transcripción responsable de la activación de la expresión de diversas citoquinas proinflamatorias, parecen estar asociados con los niveles de colesterol total y LDL colesterol circulantes en sujetos adultos jóvenes sanos con sobrepeso.

11 EFECTOS ANTILIPOLÍTICOS DEL ÁCIDO EICOSAPENTAENOICO (EPA) EN ADIPOCITOS: VÍAS DE SEÑALIZACIÓN IMPLICADAS

S. Lorente Cebrián, M. Bustos, A. Martí, J.A. Martínez, M.J. Moreno Aliaga

Departamento de Ciencias de la Alimentación, Fisiología y Toxicología. Universidad de Navarra. Pamplona

Objetivo: El objetivo fue determinar la implicación de diversas vías de señalización intracelular (AMPK, ERK 1/2 y PI3K) en la regulación de los efectos antilipolíticos del ácido eicosapentaenoico (EPA) en adipocitos.

Métodos: Los adipocitos fueron aislados del tejido adiposo epididimal de ratas Wistar macho tras digestión con collagenasa. Estos adipocitos se trataron con EPA (100 y 200 mM) y/o TNF- α (1-10 ng/mL) en presencia o ausencia de diversos inhibidores específicos de las distintas vías de señalización estudiadas: ERK 1/2 (PD 98059), PI3K/Akt (LY 294002) y AMPK (Compound C).

Resultados: La presencia de EPA logró inhibir significativamente la lipólisis basal ($p < 0,01$) y la lipólisis estimulada por TNF- α en adipocitos ($p < 0,05$). El tratamiento con AICAR, un estimulante de AMPK, disminuyó significativamente ($p < 0,05$) la liberación basal de glicerol y este efecto se vio incrementado cuando ambos agentes, EPA y AICAR fueron añadidos al mismo tiempo ($p < 0,01$). Por otro lado, el co-tratamiento EPA+Compound C (un inhibidor de AMPK), bloqueó el efecto antilipolítico del EPA tanto en la lipólisis basal como en la estimulada por TNF- α . La inhibición de PI3K con LY 294002 no modificó las acciones antilipolíticas del EPA en presencia y ausencia de TNF- α . El tratamiento con el inhibidor de ERK 1/2 PD 98059 incrementó significativamente los efectos antilipolíticos del EPA en presencia de TNF- α .

Conclusiones: Estos resultados sugieren que la activación de AMPK está directamente implicada en las acciones antilipolíticas del EPA y que la activación de ERK 1/2 es esencial en la regulación de la lipólisis inducida por TNF- α en adipocitos.

12 EL ÁCIDO LIPOICO MODULA EL ESTRÉS OXIDATIVO INDUCIDO POR UNA DIETA ALTA EN GRASA EN MITOCONDRIAS HEPÁTICAS

M.P. Valdecantos, E. Sánchez Campayo, P.I. Prieto Hontoria, M.J. Moreno Aliaga, P. Pérez Matute, J.A. Martínez

Departamento de Ciencias de la Alimentación, Fisiología y Toxicología. Universidad de Navarra. Pamplona

Objetivo: Valorar el efecto del ácido lipoico (AL) sobre la producción de hidroperóxidos (H_2O_2) y las principales defensas antioxidan-

tes en el compartimento hepático mitocondrial de ratas con obesidad inducida por una dieta alta en grasa.

Métodos: Las ratas se distribuyeron en los siguientes grupos: grupo control ($n = 10$), un grupo alimentado con una dieta alta en grasa ($n = 12$), un grupo alimentado con dieta alta en grasa suplementada con AL (0,25 g/100 g dieta) ($n = 12$) y un grupo *pair-fed* ($n = 6$) para valorar el efecto directo del AL. En el compartimento mitocondrial hepático se analizó la producción de H_2O_2 por quimioluminiscencia y la actividad manganeso superóxido dismutasa (MnSOD), glutatión peroxidasa (GPx1), los niveles de glutatión oxidado (GSSG) y reducido (GSH) mediante tests cinéticos por colorimetría.

Resultados: El AL produjo una disminución en la producción H_2O_2 previamente incrementada por la alimentación con una dieta alta en grasa ($p < 0,001$). La actividad MnSOD y GPx1 disminuyó en el grupo de animales alimentados con la dieta alta en grasa ($p < 0,05$), mientras que la suplementación con AL aumentó significativamente estas actividades ($p < 0,05$, +27,59%, $p < 0,01$, +72,90% respectivamente). Por último, el AL también incrementó significativamente el ratio GSH:GSSG ($p < 0,001$) hasta valores similares a los de las ratas control.

Conclusiones: Una dieta alta en grasa induce un estado de estrés oxidativo en el compartimento mitocondrial hepático reflejada en una elevación de la producción de H_2O_2 y una disminución de las defensas antioxidantes. La suplementación con AL revirtió sustancialmente este estado hasta alcanzar valores similares a los de los animales control.

13 UN NUEVO MODELO CÍCLICO DE HIPOXIA NORMOBÁRICA INHIBE EL APETITO Y LA GANANCIA DE MASA MUSCULAR EN RATAS CON OBESIDAD INDUCIDA POR LA DIETA

P. Quintero, F.I. Milagro, J. Campión, J.A. Martínez

Departamento de Ciencias de la Alimentación, Fisiología y Toxicología. Universidad de Navarra. Pamplona

Objetivo: La hipoxia debida a la exposición a elevada altitud ha sido asociada con la pérdida de apetito y peso corporal en humanos. Estudiar mediante un estudio piloto la influencia de la hipoxia normobárica en la pérdida de peso y parámetros bioquímicos en ratas con obesidad inducida por la dieta.

Métodos: En este estudio piloto, 8 ratas Wistar fueron distribuidas en dos grupos: grupo hipoxia y grupo control. La exposición a hipoxia fue de 8 horas diarias, 4 días consecutivos por semana durante 4 semanas a una concentración del 8% de oxígeno.

Resultados: La ingesta del grupo hipoxia durante las 4 semanas fue un 25% menor, siendo todavía más bajo los 2 primeros días tras instaurar la hipoxia. Esta reducción de apetito se acompañó de una disminución significativa del peso total del grupo hipoxia frente al control, pero aunque no hubo cambios en la masa grasa, se produjo un descenso significativo de la masa muscular. Respecto a los lípidos circulantes, se observó en el grupo hipoxia un aumento de los triglicéridos, mientras que los ácidos grasos libres disminuyeron de manera significativa.

Conclusiones: Estos resultados sugieren que la hipoxia tiene un efecto sobre la inhibición del apetito a corto plazo y, a su vez, también podría producir un efecto catabólico de las proteínas en el músculo sin afectar sustancialmente a la masa grasa.

14 EFECTOS DE DIFERENTES INSULINAS COMERCIALES SOBRE LA ADIPOGÉNESIS Y METABOLISMO ADIPOCITARIO

E. García Escobar⁽¹⁾, F. Rodríguez Pacheco^(1,2), J.J. Haro Mora⁽³⁾, J.M. Gómez Zumaquero⁽³⁾, S. Morcillo⁽³⁾, E. Rubio⁽³⁾, G. M. Martín⁽³⁾, F. Soriguer⁽¹⁾, G. Rojo-Martínez⁽¹⁾

⁽¹⁾Ciber de Diabetes y Enfermedades Metabólicas (Ciberdem).

⁽²⁾Juan de la Cieva Program. Facultad de Medicina, Departamento de Fisiología, Santiago de Compostela. Ciber-obn. ⁽³⁾Servicio Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Carlos Haya (Fundación Imabis)

Objetivos: Determinar la influencia del tipo de insulina sobre:

- La diferenciación celular.
- La actividad lipolítica de células en cultivo, y los niveles de metabolitos secretados al medio.
- Los niveles de expresión de genes implicados en la adipogénesis.

Métodos:

Células: Línea celular 3T3-L1

Tratamientos: 6 tratamientos correspondientes a cada una de las insulinas:

- Glargina, Lispro, Aspart, Detemir, NPH, Insulina Humana regular recombinante.

Variables de estudio:

- Diferenciación celular.
- Niveles de expresión génica relativa de genes de respuesta a insulina.
- Se recogió el sobrenadante de los cultivos y en ellos se determinó:
 - Actividad lipolítica.
 - Secreción de adipoquinas.

Todas las variables se midieron a día 7 (D7) y día 10 (D10) desde el inicio de la diferenciación.

Resultados: Encontramos mayores niveles de diferenciación celular y lipólisis a D10 respecto de D7 ($p < 0,001$ y $p < 0,0001$ respectivamente) en todos los tipos de insulinas testados.

Existen diferencias significativas en el grado de diferenciación celular en función del tipo de insulina, tanto a D7 como a D10 ($p < 0,0001$), encontrando los menores niveles de diferenciación para las células tratadas con detemir y aspart, y los mayores para glargina e insulina humana regular. Se observan unos niveles de lipólisis superiores en las células tratadas con glargina respecto a las demás ($p < 0,0001$) tanto a D7 como a D10.

Conclusiones: Las distintas insulinas comerciales afectan de forma diferente a los procesos de diferenciación adipocitaria, y a la actividad lipolítica de las células 3T3-L1 diferenciadas.

15 RÁPIDA TRANSFERENCIA Y METABOLIZACIÓN DE LA OLEOIL-ESTRONA EN EL INTESTINO DE LA RATA

L. Villareal Tolchinsky, R. Vilà Pont, E. Ayet Galcerà, M.M. Romero Romero, M. Esteve Ràfols, C. Cabot Majem, M.M. Grasa Martínez, J.A. Fernández López, X. Remesar Betlloch, M. Alemany Lamana

Departamento de Nutrición y Bromatología, Facultad de Biología, Universidad de Barcelona. Ciber-obesidad y Nutrición Instituto de Salud Carlos III

Objetivo: La oleoil-estrona (OE) en administración oral induce una marcada disminución de la ingesta con mantenimiento del gasto energético y de la homeostasis energética a expensas de la reducción de reservas grasas. En estudios previos se había observado una rápida absorción de la OE por el estómago y la existencia de esterases capaces de escindirlos en el intestino delgado y grueso. Sin embargo, faltaba el análisis de la distribución en el lumen intestinal.

Métodos: Dado que es casi inviable la medida de componentes tritados en el contenido intestinal con un mínimo de seguridad, se procedió primero a sintetizar y purificar OE a partir de estrona- 14C. La estrona marcada se administró con sonda gástrica a 4 ratas Wistar macho adultas de 275-350 g, con una actividad específica de 18,5 kBq/nmol, y una masa total de 10 nmol/g (0,8 MBq) en 0,2 ml de aceite en animales no ayunados. A las tres horas, los animales fueron sacrificados por exsanguinación bajo anestesia mediante punción aórtica. Inmediatamente, el tubo digestivo se separó en fracciones que se vaciaron de su contenido y se lavaron con salino. Los contenidos de: estómago, duodeno, yeyuno, íleon, ciego e intestino grueso (incluyendo las heces no expulsadas) se separaron, desecaron por liofilización, se extrajeron con 10 v de acetato de etilo y se recuperó la fase orgánica, que se utilizó para la identificación de estrona y OE por HPLC y detección de su radiactividad con un detector en línea. Las fases orgánicas se contaron directamente por centelleo líquido.

Resultados: La cantidad total de radiactividad recuperada en el lumen estómago-intestinal fue el 31% de la administrada: 7,6% estómago; 0,06% duodeno; 3,2% yeyuno; 19,3% íleon; 1,1% ciego, y sólo trazas en el resto del intestino grueso. En estómago, toda la marca se recuperó en forma de OE, que sólo se volvió a detectar en el íleon. El resto del 14C correspondía a estrona libre, salvo algún otro compuesto marcado no identificado y muy minoritario observado en el ciego. En todo el plasma, los niveles de 14C (núcleo estrona) correspondieron en promedio a un 0,3% de la dosis administrada.

Conclusiones: La estrona procedente de la hidrólisis de la OE se detecta ya, mayoritariamente, a las dos horas en la parte distal del intestino delgado, lo que indica un rápido tránsito que contrasta con la retención de un 10% de la marca administrada, aún en el estómago y además esencialmente intacta, como OE. Estos resultados confirman los resultados previos de distribución de esterases y el papel primordial de la absorción de OE en la parte superior del tracto digestivo y los efectos ya conocidos sobre del apetito a corto plazo, mediados por la ghrelina y el ritmo de vaciado del estómago.

16 EL TRATAMIENTO CON OLEOIL-ESTRONA INHIBE LA SÍNTESIS ADRENAL DE CATECOLAMINAS EN RATAS CON SOBREPESO

M.M. Romero Romero, J.A. Fernández López, M. Alemany Lamana, M. Esteve Ràfols

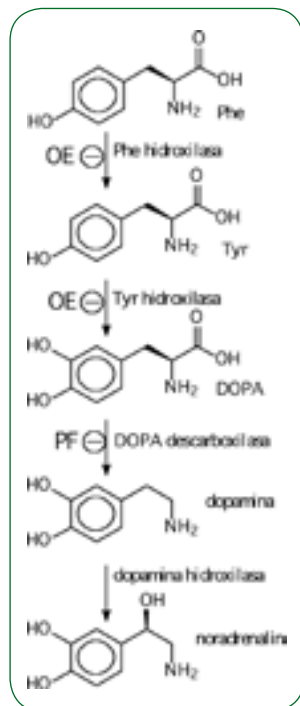
Departamento de Nutrición y Bromatología, Facultad de Biología, Universidad de Barcelona. Ciber-Obesidad y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III

Objetivo: La administración de oleoil-estrona (OE) en animales de experimentación induce pérdida de peso corporal a través de una disminución de la ingesta, movilización de lípidos del tejido adiposo blanco y mantenimiento de la termogénesis. Un incremento de

la estimulación adrenérgica en el tejido adiposo provoca un incremento de la lipólisis. Hemos descrito que los animales tratados con OE incrementan la expresión de los receptores $\beta 3$ en tejido adiposo blanco epididimal y retroperitoneal. También se ha observado que la OE induce un mayor tamaño de las glándulas adrenales. Con estos antecedentes, el objetivo del presente estudio fue determinar si el tratamiento con OE tiene un efecto directo sobre la médula adrenal modificando la síntesis de catecolaminas.

Métodos: Se utilizaron ratas macho con sobrepeso inducido por la dieta. Se les administró diariamente y durante 10 días una dosis oral de OE (10 nmol/g, grupo OE) y se los comparó con un grupo control y un grupo *pair-fed* (ingesta limitada al nivel del grupo OE), que recibieron una dosis diaria del vehículo (aceite de girasol). Tras el sacrificio se extrajeron las glándulas adrenales y se utilizaron para estudiar la expresión génica de las enzimas de la vía de síntesis de las catecolaminas mediante PCR semicuantitativa en tiempo real.

Resultados: Las expresiones génicas de las enzimas fenilalanina hidroxilasa y tirosina hidroxilasa disminuyeron drásticamente en el grupo OE en comparación con los controles y *pair-fed*. No se observaron cambios en la expresión génica de la DOPA-decarboxilasa ni de la dopamina oxigenasa (β hidroxilasa) entre los animales control y los tratados con OE. En el grupo *pair-fed* sólo



se observó una disminución de la expresión génica de la DOPA-decarboxilasa respecto del grupo control.

Conclusiones: El tratamiento con OE induce una menor expresión génica de las enzimas limitantes de la vía de síntesis de catecolaminas, implicadas en primeras reacciones de ésta. Este efecto, provocado por la OE, es independiente de la disminución de la ingesta ya que en los animales *pair-fed* no se observa. El mayor tamaño de las adrenales por efecto de la OE no es debido a un incremento de la actividad de la médula ya que la disminución de la expresión génica de las enzimas de la vía de síntesis de catecolaminas sugiere una menor producción de estas hormonas a nivel adrenal en respuesta a la administración de OE.

17 LA DIETA DE CAFETERÍA INDUCE INCREMENTOS PARALELOS EN LOS DEPÓSITOS DE GRASA Y MITOCONDRIAS EN MÚSCULOS SOLEUS DE RATAS MACHO ADULTAS

C. Cabot Majem⁽¹⁾, S. Roy⁽¹⁾, K. Pouillot⁽¹⁾, G. Martínez Ruiz⁽²⁾, Y. Muela Castro⁽²⁾, M.M. Romero Romero⁽¹⁾, R. Vilà Pont⁽¹⁾,

M. Esteve Ràfols⁽¹⁾, J.A. Fernández López⁽¹⁾, X. Remesar Betllloch⁽¹⁾, M. Alemany Lamana⁽¹⁾

⁽¹⁾Departamento de Nutrición y Bromatología, Facultad de Biología.

Universidad de Barcelona. Ciber Obesidad y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III.

⁽²⁾Unidad de Microscopía Electrónica y Reconocimiento Molecular in situ de los Servicios Científico-Técnicos. Universidad de Barcelona

Objetivo: El consumo de una dieta hiperlipídica con un alto componente hedónico, como es la dieta de cafetería, induce un marcado superávit energético que en parte se traduce en la acumulación de grasa corporal. Esta acumulación no sólo afecta a las masas macroscópicas de tejido adiposo sino que también se puede observar en hígado y músculo esquelético. En este estudio hemos analizado aspectos cuantitativos de la distribución de vacuolas de grasa en un músculo de fibras rojas oxidativas, el soleus, en relación con la capacidad oxidativa global representada por la masa mitocondrial.

Métodos: Se utilizaron ratas Wistar macho de 230-255 mantenidas durante un mes con dieta de cafetería. Como control se introdujo un grupo de ratas Wistar de la misma edad alimentado sin interrupción con la dieta estándar. Tras el sacrificio se expusieron en pocos segundos los músculos soleus, que se fijaron in situ con paraformaldehído al 2% y glutaraldehído al 2,5% en tampón de fosfatos frío, seguido de postfixación con tetróxido de osmio. Tras la disección y fijación completa, se realizó su inclusión en resina epoxi. Se obtuvieron cortes longitudinales de 60 nm que fueron observados por microscopía electrónica de transmisión a 30.000 aumentos con un instrumento JEOL 1010, obteniéndose 45 fotografías por muestra según un protocolo aleatorio. Las imágenes fueron analizadas con el programa AnalISIS Pro previa delimitación manual de mitocondrias y vacuolas de grasa.

Resultados: Las ratas con sobrepeso por dieta de cafetería alcanzaron un peso de 368 ± 11 g, en contraste con los controles: 348 ± 5 g. El peso de los músculos soleus no mostró diferencias significativas: 128 ± 5 mg (cafetería) y 120 ± 6 mg (controles). El análisis de la distribución de lípidos mostró un área mayor en cafetería que en controles, igual que el área de mitocondrias que no llegaron a ser significativas por la considerable variabilidad individual. Sin embargo, se observó una estrecha correlación directa ($p < 0,05$ para ambos grupos) entre el área (sección en las microfotografías) de mitocondrias y de vacuolas de lípido. La observación directa de las secciones demuestra que en todos los casos (aunque cualitativamente de un modo más marcado en ratas con dieta de cafetería), las vacuolas de grasa, esféricas y pequeñas se encontraban esencialmente agrupadas alrededor de los grupos de mitocondrias, lo que sugiere que la correlación encontrada también está relacionada con su ubicación.

Conclusiones: La proximidad de las vacuolas de grasa a las agrupaciones de mitocondrias sugieren una relación directa entre ambas estructuras como núcleo de potencialidad energética del músculo. Dado que estos animales en ningún caso podían desarrollar una mayor actividad que justificara el incremento observado en ratas de cafetería, cabe suponer que la acumulación del exceso de grasa en el músculo lleva aparejado un incremento de la maquinaria energética que permita su oxidación, lo que estaría de acuerdo con la mayor capacidad termogénica de las ratas sometidas a dietas hiperenergéticas. La relación directa de masa y proximidad entre ambos tipos de estructuras sugiere una estrecha interrelación entre ambas, en buena parte independiente de las necesidades de la acción muscular pero probablemente relacionadas con el mantenimiento de la homeostasis energética.

Este trabajo no hubiera sido posible sin la colaboración de Gema Martínez Ruiz y Yolanda Muela Castro de la Unidad de Microscopía Electrónica y reconocimiento Molecular in situ de los Servicios Científico-Técnicos de la Universidad de Barcelona.

18 EFECTO DE UNA MEZCLA DE ISÓMEROS DEL ÁCIDO LINOLÉNICO CONJUGADO SOBRE LA ACTIVIDAD DEL PROMOTOR PPRE EN CÉLULAS TRANSFECTADAS

J. Miranda⁽¹⁾, A. Lasa⁽¹⁾, I. Churruca⁽¹⁾, A. Fernández-Quintela⁽¹⁾, C. García⁽²⁾, J. Ayo⁽²⁾, R. Dentin⁽³⁾, M.P. Portillo⁽¹⁾

⁽¹⁾Nutrición y Bromatología. Facultad de Farmacia. Universidad del País Vasco. Vitoria-Gasteiz. ⁽²⁾Unidad de Investigación Alimentaria. Azti-Tecnalia. Parque Tecnológico de Vizcaya. ⁽³⁾Département d'Endocrinologie, Métabolisme et Cancer. Institut Cochin. París

Objetivo: Analizar los efectos de una mezcla de isómeros del ácido linolénico conjugado (CLNA) obtenidos por un proceso de isomerización alcalina del aceite de lino, sobre la actividad del promotor PPRE (PPAR Response Element) en células transfectadas, para profundizar en el conocimiento de los mecanismos de acción de dicha mezcla sobre el metabolismo celular mediados por receptores PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor).

Métodos: Se transfectaron células HEK (Human Embryonic Kidney cells) -293 en cultivo con el plásmido objeto de estudio (PGL2-PPRE-Luc) y con el utilizado como control interno (β -Galactosidasa). Posteriormente se designaron tres grupos experimentales: células en situación basal, células con sobre-expresión de PPAR α y células con sobre-expresión de PPAR γ . Tras 24 horas se procedió al tratamiento de las células con diferentes dosis de la mezcla de isómeros de CLNA durante 18 horas y se determinó la lectura de actividad luciferasa y β -Galactosidasa.

Resultados: La mezcla de isómeros de CLNA produjo un aumento de la actividad luciferasa de las células, tanto en situación basal como con sobre-expresión de PPAR α y PPAR γ .

Conclusiones: La mezcla de isómeros de CLNA activa el promotor PPRE. El efecto sobre el metabolismo lipídico que se le atribuye puede derivarse tanto a una activación de los receptores PPAR α , como de una activación de los receptores PPAR γ . Por tanto, se puede sugerir que la mezcla CLNA puede potenciar vías oxidativas a través del PPAR α , y la proliferación y maduración celular a través del PPAR γ .

Trabajo financiado por Gobierno Vasco: Foodbask 2007, GIC07/120-IT-265-07.

19 EFECTO DEL ISÓMERO TRANS-10, CIS-12 DEL ÁCIDO LINOLEICO CONJUGADO EN LA EXPRESIÓN Y CONCENTRACIÓN DE ADIPOKINAS RELACIONADAS CON EL CONTROL GLUCÉMICO BAJO CONDICIONES DE RESTRICCIÓN ENERGÉTICA

A. Lasa, I. Churruca, E. Simón, A. Fernández-Quintela, M.T. Macarulla, V.M. Rodríguez, M.P. Portillo

Nutrición y Bromatología. Facultad de Farmacia. Universidad del País Vasco. Vitoria-Gasteiz

Objetivo: Determinar el efecto del isómero *trans*-10, *cis*-12 del ácido linoleico conjugado (CLA) en la expresión y concentración sérica de leptina, adiponectina, visfatina y apelina bajo condiciones de restricción energética.

Métodos: 24 hámsteres fueron alimentados durante 7 semanas con una dieta hiperlipídica. Tras este período, 8 animales fueron sacrificados y los 16 restantes fueron sometidos a una restricción energética del 25% durante 3 semanas. El grupo RC (n = 8) fue alimentado con una dieta estándar y el grupo RCLA (n = 8) recibió la misma dieta pero suplementada con 0,5% de *trans*-10, *cis*-12 CLA. Se determinó la glucemia en ayunas por espectrofotometría y las concentraciones séricas de insulina, leptina, adiponectina, visfatina y apelina por ELISA. Se calculó el índice HOMA. La expresión de adipocinas fue determinada por RT-PCR a tiempo real en tejido adiposo perirrenal.

Resultados: La restricción energética produjo una disminución de las concentraciones de glucosa, insulina y leptina y del índice HOMA, y un aumento de visfatina, sin cambios en adiponectina y apelina. La expresión de visfatina aumentó en los dos grupos restringidos. No hubo cambios en la expresión del resto de las adipocinas. El *trans*-10, *cis*-12 CLA no modificó ninguno de los parámetros analizados.

Conclusiones: Los efectos beneficiosos de la restricción energética sobre el control glucémico podrían estar mediados por la visfatina y la leptina, pero no parecen relacionarse con la adiponectina o la apelina. El *trans*-10, *cis*-12 CLA no incrementa los efectos de la restricción energética en el tratamiento del sobrepeso.

Trabajo financiado por el Gobierno Vasco (GIC07/120-IT-265-07), Ministerio de Educación y Ciencia (AGL 2005-02494) y CYTED (208RT0343).

20 EL RESVERATROL AUMENTA LA OXIDACIÓN HEPÁTICA DE ÁCIDOS GRASOS Y DISMINUYE LA ADIPOSIDAD

M.T. Macarulla, G. Alberdi, V.M. Rodríguez, N. Arias, A. Lasa, N. Prieto, S. Gómez, J. Miranda, M.P. Portillo

Área de Nutrición y Bromatología. Facultad de Farmacia. Universidad del País Vasco

Objetivo: Estudiar los efectos de la ingestión de resveratrol sobre la acumulación de grasa corporal y la oxidación hepática de ácidos grasos en rata.

Métodos: Se utilizaron 24 ratas macho Sprague-Dawley con un peso inicial de 180 ± 2 g, que fueron alimentadas durante 6 semanas con una dieta rica en grasa y sacarosa. Los animales fueron divididos en tres grupos experimentales (n = 8), uno control (C) y dos tratados con *trans*-resveratrol (R1 y R2) a dosis 30 y 60 mg/kg/d, respectivamente.

Al término del experimento se extrajeron y pesaron los principales depósitos adiposos (epididimal, perirrenal, mesentérico y subcutáneo), y se calculó el índice de Adiposidad (IA = Σ Peso de depósitos adiposos/Peso corporal). Se aisló por centrifugación la fracción mitocondrial/peroxisomal hepática y se determinó por espectrofotometría la actividad enzimática de la carnitina palmitoiltransferasa-1 (CPT-1) y de la acilcoenzima A oxidasa (ACO). Los resultados fueron analizados mediante ANOVA I seguido del test de Newman Keuls.

Resultados:

	C	R1	R2
IA (%)	5,83 ± 0,33 ^a	4,65 ± 0,18 ^b	4,92 ± 0,30 ^b
CPT-1 (nmol/min/mg prot)	3,48 ± 0,26 ^b	5,93 ± 0,91 ^a	5,99 ± 0,89 ^a
ACO (nmol/min/mg prot)	3,34 ± 0,18 ^b	5,52 ± 0,50 ^a	5,85 ± 0,51 ^a

Conclusiones: El resveratrol reduce la acumulación de grasa corporal. Este efecto se debe, al menos en parte, al incremento de la oxidación hepática mitocondrial y peroxisomal de ácidos grasos que provoca. Por tanto, el resveratrol es una biomolécula con potencial aplicación en el sobrepeso y la obesidad.

Trabajo financiado por Gobierno Vasco (GIC07/120-IT-265-07) y Ministerio de Ciencia e Innovación (AGL2008-01005).

21 AVANCES EN EL DISEÑO DE MODELOS ANIMALES PARA EL ESTUDIO DE LA OBESIDAD EN SITUACIONES ESPECÍFICAS

E. Segura⁽¹⁾, E. Salas⁽¹⁾, C. González-Martín⁽¹⁾, L. Beato⁽²⁾, T. Rodríguez⁽²⁾, L.F. Alguacil⁽¹⁾

⁽¹⁾Unidad de Investigación Translacional. ⁽²⁾Unidad de Trastornos de la Conducta Alimentaria. Hospital General de Ciudad Real

Objetivos: Proponer modelos animales novedosos que faciliten la comprensión de las bases biológicas de la obesidad y permitan validar posibles marcadores de vulnerabilidad, dianas terapéuticas o nuevos fármacos en situaciones específicas.

Métodos: Análisis de los modelos de obesidad disponibles en términos de validez de construcción, aspecto o potencial predictivo.

Resultados: Los modelos experimentales de obesidad pueden dividirse a grandes rasgos entre modelos genéticos y ambientales. Entre los primeros destacan los síndromes que resultan de mutaciones monogénicas espontáneas, como las que afectan al gen de la leptina o al de su receptor. Además, la mutagénesis artificial o la aplicación selectiva de técnicas de biología molecular ha permitido obtener múltiples animales transgénicos y *knockouts* con fenotipo obeso.

Todos estos estudios han permitido describir alrededor de 250 genes cuya alteración funcional puede estar directamente implicada en la obesidad. En lo que respecta a la modelización de los factores ambientales, el más estudiado es, sin duda, la dieta, siendo de gran interés los numerosos modelos desarrollados para el estudio de los efectos de variaciones en su cantidad o composición sobre el fenotipo de los animales y de su descendencia.

Conclusiones: Los modelos animales resultan de gran utilidad para progresar en el conocimiento de la obesidad, a pesar de la complejidad de esta enfermedad. No obstante, el análisis de marcadores de riesgo asociados a situaciones específicas requiere la disponibilidad de herramientas experimentales adicionales.

En este sentido, la relación entre sobrepeso, ingesta compulsiva y adicción nos ha orientado al diseño de procedimientos combinados capaces de modelizar simultáneamente la obesidad inducida por la dieta y el *craving* por una comida apetitosa, con el fin de estudiar la vulnerabilidad individual a padecer un subtipo de obesidad asociado a trastornos de la conducta alimentaria. (FIS CP/0800188)

22 PAPEL DEL FGF21 EN LA ADAPTACIÓN METABÓLICA AL ESTADO CETOGÉNICO Y A UNA SITUACIÓN DE DESEQUILIBRIO NUTRICIONAL

J. Sánchez, A. Palou, C. Picó

Laboratorio de Biología Molecular, Nutrición y Biotecnología (Nutrigenómica). Universidad de las Islas Baleares. Ciber Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (Ciberobn). Palma de Mallorca

Objetivo: El FGF21 se induce en condiciones de ayuno o tras la ingesta de dietas cetogénicas, siendo necesario para la activación de la lipólisis en el tejido adiposo (TA), la oxidación hepática de lípidos y la cetogénesis, favoreciendo así la disminución de reservas grasas.

El objetivo ha sido estudiar el efecto de la ingesta de carbohidratos (CHO), en comparación con la ingesta de grasas, sobre la expresión del FGF21 y su relación con otros genes implicados en la homeostasia energética.

Métodos: Se estudiaron ratas Wistar, macho en condiciones de alimentación, ayuno (24 h), o tras 12 h de realimentación con 64 kcal de CHO o grasa. Se analizó la expresión hepática del FGF21, y sus niveles séricos, y la expresión de genes relacionados con la lipólisis y la captación/metabolismo de la glucosa en el TA.

Resultados: La expresión del FGF21 en el hígado aumentó tras el ayuno y aún más tras la ingesta de CHO y de grasa. Sus niveles circulantes también aumentaron con la ingesta de grasas y aún más con la ingesta de CHO. En el TA, los niveles de expresión de GLUT4, Hexoquinasa II, AGTL y HSL aumentaron tras la ingesta de CHO pero no de grasa.

Conclusión: La inducción del FGF21 tras la ingesta de CHO se relaciona con la estimulación de la captación de glucosa y la lipólisis en el TA, y sugiere un papel de esta hormona en las adaptaciones metabólicas, no sólo en estado cetogénico, sino también frente a una situación de desequilibrio nutricional.

23 LA ADMINISTRACIÓN ORAL DE LEPTINA DURANTE LA LACTANCIA MEJORA LA RESPUESTA METABÓLICA DEL TEJIDO ADIPOSO A UNA DIETA HIPERLIPÍDICA EN LA EDAD ADULTA

T. Priego, J. Sánchez, A. Palou, C. Picó

Laboratorio de Bioquímica, Biología Molecular, Nutrición y Biotecnología (Nutrigenómica). Universidad de las Islas Baleares. Ciber Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (Ciberobn). Palma de Mallorca

Objetivo: Analizar si la ingesta de leptina durante la lactancia tiene efectos en la edad adulta sobre la respuesta metabólica del tejido adiposo a una dieta hiperlipídica (HF), centrando el estudio en el receptor de la leptina (OB-Rb) por su papel en el control del metabolismo de los adipocitos.

Métodos: Se administró diariamente una dosis oral fisiológica de leptina o el vehículo a ratas neonatas macho durante la lactancia. Después del destete, los animales fueron alimentados hasta los 6 meses de edad con una dieta estándar (NF) o HF. Posteriormente se sacrificaron y se determinaron los niveles del OB-Rb (ARNm y

proteína), así como la expresión de diferentes genes relacionados con el metabolismo en diferentes depósitos grasos.

Resultados: Las ratas controles alimentadas con dieta HF presentaron una disminución de los niveles de OB-Rb (ARNm y proteína) en los depósitos grasos internos (mesentérico y retroperitoneal), en comparación con las ratas alimentadas con NF, dicho descenso no se observó en los animales tratados con leptina. El mantenimiento de los niveles del OB-Rb vino acompañado de un aumento en la expresión de genes relacionados con la captación de nutrientes (GLUT4, CD36), la oxidación de ácidos grasos (PPAR α , CPT1, UCP3) y la lipogénesis (PPAR γ , GPAT).

Conclusiones: La ingesta de leptina durante la lactancia previene en la edad adulta de los efectos adversos de una dieta HF sobre el metabolismo de los adipocitos, evitando la pérdida del OB-Rb en los depósitos internos e incrementando la capacidad para captar el exceso de nutrientes y oxidarlos.

24 EFECTOS DE UNA RESTRICCIÓN CALÓRICA MODERADA DURANTE LA ETAPA FETAL SOBRE LA RESPUESTA HIPOTALÁMICA A LAS CONDICIONES DE AYUNO Y ALIMENTACIÓN EN RATAS DE 25 DÍAS

A.P. García, M. Palou, T. Priego, J. Sánchez, A. Palou, C. Picó

Biología Molecular, Nutrición y Biotecnología (Nutrigenómica). Universidad de las Islas Baleares. Ciber de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (Ciberobn). Palma de Mallorca

Objetivo: Caracterizar los efectos de una restricción calórica moderada durante la etapa fetal sobre las adaptaciones a nivel central a las condiciones de ayuno/alimentación después del destete.

Métodos: Determinamos, en condiciones de alimentación y ayuno (12 h), los niveles circulantes de leptina e insulina y los niveles de expresión hipotalámicos de genes implicados en su señalización central: neuropéptido Y (NPY), proopiomelanocortina (POMC), forma larga del receptor de leptina (ObRb), receptor de insulina (InsR) y supresor de la señalización de citoquinas-3 (SOCS-3) en crías (machos y hembras de 25 días) procedentes de ratas control y de ratas restringidas calóricamente (20%) durante los primeros 12 días de gestación (CR).

Resultados: Los animales CR presentaron una mayor ingesta calórica que sus controles, sin presentar diferencias en el peso corporal a los 25 días de edad. En condiciones de alimentación, los animales CR mostraron niveles circulantes de leptina inferiores que sus controles, además, presentaron niveles de ARNm de POMC, NPY (sólo en hembras), InsR y ObRb significativamente menores que sus controles, y de SOCS-3 más elevados. En condiciones de ayuno, en los animales CR -a diferencia de lo que ocurre en los controles- los niveles de ARNm de ObRb, InsR y POMC no descendieron (en hembras), y los de NPY descendieron en lugar de incrementar (en machos).

Conclusiones: Una restricción calórica moderada durante la primera mitad de la gestación reduce la respuesta hipotalámica a los estados de alimentación y ayuno, posiblemente indicando una predisposición posterior a la resistencia central a la insulina y leptina.

25 ESTEAROIL COENZIMA-A DESATURASA (SCD) Y DESARROLLO DEL TEJIDO ADIPOSITO

J.J. Haro Mora⁽¹⁾, E. García Escobar⁽¹⁾, N. Porras⁽¹⁾, D. Alcázar⁽¹⁾, E. Rubio Martín⁽¹⁾, S. García Serrano⁽¹⁾, A. Ruiz Órpez⁽²⁾, J. Gaztambide⁽²⁾, F. Soriguer Escofet⁽¹⁾, G. Rojo Martínez⁽¹⁾

⁽¹⁾Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Carlos Haya. Ciberdem. Málaga. ⁽²⁾Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga

Objetivo: Poner a prueba la hipótesis que la SCD puede modular el crecimiento del tejido adiposo durante la infancia.

Sujetos y métodos: Se han estudiado 183 niños de 0 a 14 años de edad sometidos a cirugía por hernia inguinal, obteniéndose una muestra intraoperatoria de tejido adiposo subcutáneo. Al ingreso se han medido: peso, talla, cintura, cadera y grosor de los pliegues cutáneos. Se ha calculado IMC, ICC y masa total de tejido adiposo (Lohman).

Además se les ha realizado una encuesta Nutricional (frecuencia de consumo de alimentos) y una encuesta sobre actividad física. En el tejido obtenido se han estudiado el número y tamaño de adipocitos (métodos de Robdell, DiGirolamo y Goldrick) y número de preadipocitos por citometría de flujo. Se ha determinado la composición en ácidos grasos del tejido adiposo por cromatografía gaseosa. La actividad relativa de la SCD se ha estimado como la razón palmitoleico/palmitico.

Resultados: Como era de esperar, la edad correlaciona fuertemente con el peso ($r = 0,936$, $p < 0,001$) y la talla ($r = 0,952$, $p < 0,001$), así como con el IMC ($r = 0,217$, $p = 0,005$). Existe una correlación inversa entre la edad y el índice cintura/cadera ($r = -0,561$, $p < 0,001$) y también con la suma de pliegues ($r = -0,318$, $p < 0,001$).

El índice de actividad de SCD ha presentado correlaciones –ajustadas por edad– con variables antropométricas (IMC: $r = 0,251$, $p < 0,01$, suma de pliegues: $r = 0,266$, $p < 0,01$), y con la celularidad del tejido adiposo (volumen adipocitario: $r = 0,351$, $p < 0,001$ y con el número de adipocitos por gramo de tejido: $r = -0,283$, $p < 0,01$).

Conclusiones: La composición de ácidos grasos del tejido adiposo refleja en parte la ingesta alimentaria y se relaciona con los hábitos y las medidas antropométricas de los sujetos.

La actividad SCD se relaciona con el volumen y celularidad del tejido adiposo, así como con el porcentaje de grasa del sujeto.

26 LA VISFATINA INDUCE INFLAMACIÓN VASCULAR A TRAVÉS DE SU ACTIVIDAD NICOTINAMIDAFOSFORIBOSILTRANSFERASA INTRÍNSECA

R. Carraro, T. Romacho, V. Azcutia, M. Vázquez Bella, N. Matesanz, L. Rodríguez Mañás*, C.F. Sánchez Ferrer, C. Peiró

Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario de La Princesa.

Departamento de Farmacología y Terapéutica, Universidad Autónoma de Madrid.

**Unidad de Investigación y Servicio de Geriatría, Hospital Universitario de Getafe*

Objetivo: Los niveles circulantes de visfatina se encuentran elevados en enfermedades cardiometabólicas como la obesidad y la diabetes. Para valorar su potencial papel aterotrombótico se estudió el mecanismo de acción proinflamatoria a nivel vascular.

Métodos: En cultivos de células musculares lisas de aorta humana, se determinó la capacidad de la visfatina para inducir la expresión de iNOS así como de ERK 1/2 (por western blotting) y de NF- κ B (por ensayo de retardo en gel).

Resultados: La visfatina indujo en forma concentración-dependiente (10-250 ng/mL) y proporcional al tiempo de incubación (hasta 18 horas) la formación de iNOS, aumentando a la vez la activación de NF- κ B y ERK 1/2. Se comprobó que la inducción de iNOS requería la previa consecutiva activación de NF- κ B y ERK 1/2, utilizando los respectivos inhibidores (pirrolidina ditiocarbamato y PD98059). También se comprobó que el efecto proinflamatorio de la visfatina era mediado por la presencia de nicotinamida mononucleotido, producto de su actividad enzimática intrínseca.

Conclusiones: La visfatina participa en la inflamación vascular a través de la inducción de iNOS. Dicho mecanismo parece mediado por su actividad nicotinamidafosforibosiltransferasa.

Este trabajo ha sido financiado por el Instituto Carlos III (RETI-CEF RD06/0013 y FIS 06/1779) así como por el MICINN (SAF2008-01291 y SAF2008-00942).

27 LA HORMONA SULFATODEHIDROEPIANDROSTERONA MODIFICA LA COMPOSICIÓN DE ÁCIDOS GRASOS DEL TEJIDO ADIPOSITIVO HUMANO

J.J. Hernández Morante^(1,2), D. Cerezo⁽²⁾, R.M. Cruz⁽²⁾, E. Larque⁽²⁾, S. Zamora⁽²⁾, M. Garaulet⁽²⁾

⁽¹⁾Escuela de Enfermería. Universidad Católica "San Antonio" de Murcia.

⁽²⁾Departamento de Fisiología. Universidad de Murcia

Objetivos: La hormona sulfato dehidroepiandrosterona (SDHEA) ha sido descrita como un agente protector frente a patologías relacionadas con la obesidad. Previamente, nuestro grupo ha mostrado que actúa sobre el perfil de ácidos grasos (AG) del tejido adiposo (TA) en animales de experimentación. Algunos efectos beneficiosos atribuidos a la SDHEA frente al síndrome metabólico y la obesidad en humanos podrían estar relacionados con la modificación del perfil de AG del TA. El presente estudio examina esta cuestión, y se analiza si este efecto difiere en distintas localizaciones adiposas.

Métodos: Se obtuvieron biopsias de tejido adiposo visceral y subcutáneo de 20 pacientes con obesidad mórbida. Estas muestras se utilizaron para realizar cultivos primarios de TA, y se incubaron durante 24 h con 1 μ M SDHEA. El perfil de AG se analizó por cromatografía de gases.

Resultados: Se observó una reducción de los AG saturados (AGS), *n-6* y el ratio *n-6/n-3* tras el tratamiento con SDHEA. Además, la SDHEA alteró el porcentaje de algunos AG individuales, disminuyendo el contenido de ácido palmítico en ambos tejidos. Las estimaciones de actividad de las desaturasas se incrementaron después del tratamiento, la Delta6-desaturasa del tejido visceral alcanzó una significación estadística. No se observó una acción específica de la SDHEA en función del depósito adiposo.

Conclusión: La SDHEA modifica la composición de ácidos grasos del tejido adiposo subcutáneo y visceral hacia un perfil metabólico menos saturado y por tanto potencialmente más saludable.

28 EXPRESIÓN CIRCADIANA DE ADIPONECTINA Y SUS RECEPTORES EN TEJIDO ADIPOSITIVO HUMANO

P. Gómez-Abellán⁽¹⁾, C. Gómez-Santos⁽¹⁾, J.A. Madrid⁽¹⁾, F.I. Milagro⁽²⁾, J. Campion⁽²⁾, J.A. Martínez⁽²⁾, J.M. Ordovás⁽³⁾, M. Garaulet⁽¹⁾

⁽¹⁾Departamento de Fisiología, Universidad de Murcia.

⁽²⁾Departamento de Ciencias de la Nutrición y la Alimentación, Fisiología y Toxicología. Universidad de Navarra, Pamplona.

⁽³⁾Departamento de Nutrición y Genómica, Universidad de Tufts, Boston, MA

Objetivo: Averiguar si los niveles de expresión de adiponectina y sus receptores (*ADIPO1* y *ADIPO2*) muestran ritmos circadianos en explantes de tejido adiposo (TA) humano visceral y subcutáneo.

Métodos: Se obtuvieron muestras de TA visceral y subcutáneo de mujeres con obesidad mórbida (IMC \geq 40 kg/m²) (n = 6). Las biopsias fueron tomadas durante el procedimiento quirúrgico de by-pass gástrico, al que fueron sometidas por su obesidad.

El TA se llevó a cultivo durante 24 horas, recogiendo una muestra cada 6 horas desde el inicio del experimento (0 (08:00), 6 (14:00), 12 (20:00) y 18 (02:00) horas). Posteriormente se analizó la expresión relativa de los genes *ADIPOQ*, *ADIPO1* y *ADIPO2* a los diferentes tiempos de muestreo, mediante PCR-cuantitativa a tiempo real. También se estudiaron variables antropométricas y diversos parámetros relacionados con el síndrome metabólico (SMet).

Resultados: Todos los genes estudiados mostraron ritmicidad circadiana en su expresión y oscilaron independientemente del núcleo supraquiasmático en explantes de ambos TA (p < 0,05). La expresión del gen de adiponectina fluctuó en la misma fase que sus receptores. El análisis de correlación entre la oscilación circadiana genética y componentes del SMet reveló que la adiposidad y obesidad abdominal se correlacionaron con un descenso de la amplitud del ritmo de adiponectina y sus receptores (p < 0,05).

Conclusiones: La expresión de adiponectina y sus receptores mostró ritmicidad circadiana en tejido adiposo de pacientes obesos mórbidos. La alteración en los ritmos circadianos de esta adipocina podría estar involucrada en el desarrollo del SMet.

29 EL GEN CLOCK HUMANO SE ASOCIA CON LA INGESTA ENERGÉTICA Y FACTORES DE SUEÑO ASOCIADOS CON CITOQUINAS

M. Garaulet Aza^(1,2), M.C. Sánchez Moreno⁽¹⁾, Y.C. Lee⁽²⁾, J. Shen⁽²⁾, L.D. Parnell⁽²⁾, C.Q. Lai⁽²⁾, J.M. Ordovás⁽²⁾

⁽¹⁾Departamento de Fisiología, Facultad de Biología, Universidad de Murcia.

⁽²⁾Jean Mayer US Department of Agriculture Human Nutrition Research Center on Aging, Tufts University School of Medicine, Boston, MA

Objetivo: Investigar las asociaciones de cinco polimorfismos de nucleótido único (SNPs) del gen *CLOCK* con la ingesta alimentaria y explorar el papel particular de las citoquinas en esta asociación.

Métodos: Se evaluó la ingesta dietética en una población de 1.100 individuos participantes en el estudio *Genetics of Lipid Lowering Drugs and Diet Network* (GOLDN), mediante un cuestionario va-

lidado. Se midieron las concentraciones en plasma de IL6, MCP1, TNF α , IL2sR α y adiponectina. Se realizó el análisis genotípico para 5 SNPs de *CLOCK*.

Resultados: Cuatro de los cinco SNPs *CLOCK* seleccionados se asociaron de forma significativa con la ingesta energética ($p < 0,05$). Para el SNP rs3749474, los individuos con el alelo menor (T) presentaron un consumo de energía, grasa, proteínas y carbohidratos significativamente superior que los no-portadores. Los sujetos con la variante alélica (T) se mostraron 1,33 veces más propensos a tener ingestas energéticas altas que los no portadores (95% IC (1,09–1,72), $p = 0,0350$). Todos los SNPs *CLOCK* se asociaron con valores plasmáticos de citoquinas, especialmente con aquellas relacionadas con la ingesta energética: MCP1 ($p < 0,0001$), IL6 ($p < 0,01$) y adiponectina ($p < 0,0001$). Es interesante resaltar que aquellos individuos con la variante alélica T que presentaron ingestas energéticas elevadas, además mostraron valores de citoquinas disminuidos, lo que podría estar asociado al menor efecto anorexigénico y una disminución del sueño.

Conclusiones: El gen *CLOCK* está implicado en la ingesta energética en humanos. Esta asociación podría estar mediada por una alteración en los valores de citoquinas que, a su vez, parecen influenciar la ingesta energética y el patrón de sueño.

30 EL GEN-RELOJ *CLOCK* ESTÁ IMPLICADO EN LA REDUCCIÓN DE PESO DE PACIENTES OBESOS SOMETIDOS A UN TRATAMIENTO DIETÉTICO BASADO EN LA DIETA MEDITERRÁNEA

M. Garaulet^(1,2), M.D. Corbalán⁽¹⁾, J.A. Madrid⁽¹⁾, J.C. Baraza⁽¹⁾, E.M. Morales⁽¹⁾, Y.C. Lee⁽²⁾, J.M. Ordovás⁽²⁾

⁽¹⁾Departamento de Fisiología, Facultad de Biología, Universidad de Murcia.

⁽²⁾Jean Mayer US Department of agricultura Human Nutrition Research Center on Aging. Tufts University School of Medicine. Boston, MA

Objetivo: Estudio de diversos polimorfismos de nucleótido único (SNP) del gen-reloj *CLOCK* en una población mediterránea sometida a un tratamiento conductual de la obesidad. Asociación con medidas antropométricas, bioquímicas, ingesta alimentaria y efectividad del método.

Métodos: Se estudiados 500 pacientes con sobrepeso/obesidad, con edades entre 20-65 años, que asistían a clínicas especializadas en obesidad. De cada paciente se obtuvo antropometría, bioquímica y un cuestionario de ingesta semanal. La eficacia del programa fue evaluada registrando la evolución de la pérdida de peso durante 28 semanas de tratamiento. Se realizó el análisis genotípico para 5 SNPs de *CLOCK*.

Resultados: Cuatro de los cinco polimorfismos del gen-reloj *CLOCK* seleccionado, se asociaron significativamente con variables relacionadas con la obesidad ($p < 0,05$). Aquellos pacientes portadores de la variante alélica menor (G) en el SNP rs1801260 mostraron mayor grado de obesidad y una pérdida de peso significativamente menor ($p = 0,008$). Además, el análisis de muestras repetidas mostró una evolución en la pérdida de peso a lo largo de 28 semanas de tratamiento significativamente diferente entre las variantes génicas del *CLOCK* rs1801260. Los pacientes del alelo menor (G) presentaron una mayor dificultad en la pérdida de peso. Por otro lado, en este polimorfismo, la frecuencia de individuos con duración de sueño menor a 6 horas, fue mayor entre los portadores del alelo menor que en los no portadores (59% vs 41%) ($p < 0,05$).

Conclusiones: Una variante génica del gen-reloj *CLOCK* está asociada con la obesidad. El SNP rs1801260 podría predecir el resultado de programas de pérdida de peso basados en dietas hipocalóricas.