

Implicación de los miRNAs en la patogenia de la leucemia mieloide crónica y de la leucemia aguda linfoblástica

X. Agirre¹, F. Prósper^{1,2}

1. Laboratorio de Síndromes Mieloproliferativos. Área de Oncología. Fundación para la Investigación Médica Aplicada.
2. Departamento de Hematología y Área de Terapia Celular. Clínica Universidad de Navarra.

Los miRNAs, conforman una gran familia de RNAs no codificantes de cadena simple, con una longitud de unos 21-25 nucleótidos y que constituyen una nueva clase de genes que regulan negativamente la expresión de genes codificantes a nivel post-transcripcional. Un estudio realizado por Calin GA y col (PNAS 2004) indica que el 50% de estos miRNAs se localizan en regiones frágiles del genoma asociados con cáncer, indicando, como se demuestra en un gran número de trabajos científicos, que los miRNAs pueden jugar un importante papel en el desarrollo y progresión tumoral.

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un síndrome mieloproliferativo clonal de las células madre hematopoyéticas. En más del 95% de los casos se caracteriza por la presencia del cromosoma Philadelphia (Ph), siendo la oncoproteína de fusión BCR-ABL1, fruto de esta translocación, el causante principal de dicha enfermedad dando lugar a una desregulación del ciclo celular, apoptosis, adhesión y motilidad. En el estudio realizado por nuestro grupo hemos demostrado que la expresión del miRNA *hsa-miR-10a* está desregulado en la LMC independientemente de la actividad quinasa de BCR-ABL1. En concreto, tras el análisis de la expresión de 157 miRNAs mediante PCR cuantitativa en tiempo real (Q-RT-PCR) en muestras tanto de células CD34+ como mononucleadas de médula ósea de pacientes con LMC y compararlas frente a las mismas células obtenidas en muestras de donantes sanos, detectamos 4 miRNAs diferencialmente expresados en las muestras de LMC (*hsa-miR-10a*, *hsa-miR-150*, *hsa-miR-151* disminuidos y *hsa-miR-96* aumentado). De estos 4 miRNAs nos centramos en el *hsa-miR-10a* debido a que comprobamos que la disminución en su expresión detectada en las muestras de LMC es independiente de la oncoproteína de fusión BCR-ABL1. Además, demostramos que la reexpresión e inhibición de este miRNA en células de LMC regula la proliferación celular, disminuyéndola o aumentándola respectivamente, así como la expresión del factor de transcripción *USF2*. El análisis de 85 pacientes de nuevo diagnóstico con LMC demostró que la expresión del *hsa-miR-10a* estaba disminuida en un 71% de los casos, mientras que la expresión de *USF2* está aumentada en un 60%, asociándose significativamente la disminución de la expresión del *hsa-miR-10a* con la sobreexpresión de *USF2*. Estos resultados indican que la modulación de la expresión del miRNA *hsa-miR-10a* y su posible diana *USF2*, puede tener un importante efecto terapéutico en el tratamiento de los pacientes con LMC (*Molecular Cancer Research* 2008).

En cuanto al tratamiento en primera línea para los pacientes con LMC, como es el mesilato de imatinib (IM), tras el análisis de la expresión de 250 miRNAs mediante Q-RT-PCR hemos podido establecer un patrón diferencial de expresión de 19 miRNAs entre pacientes con LMC que responden y pacientes que no responden a dicho tratamiento (18 disminuidos: *hsa-miR-7*, *hsa-miR-23a*, *hsa-miR-26a*, *hsa-miR-29a*, *hsa-miR-29c*, *hsa-miR-30b*, *hsa-miR-30c*, *hsa-miR-100*, *hsa-miR-126#*, *hsa-miR-134*, *hsa-miR-141*, *hsa-miR-183*, *hsa-miR-196b*, *hsa-miR-199a*, *hsa-miR-224*, *hsa-miR-326*, *hsa-miR-422b* and *hsa-miR-520a*) y uno aumentado: *hsa-miR-191* en los pacientes resistentes) (*Molecular Cancer* 2009).

Estos resultados indican que el análisis de la expresión de miRNAs puede servir para una mejora en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con LMC.

En el caso de la leucemia aguda linfoblástica (LAL) (transformación maligna de los precursores linfoides de línea B o T y diagnóstico más frecuente en oncología pediátrica) hemos puesto de manifiesto que los mecanismos epigenéticos juegan un papel muy importante en la regulación de la expresión de varios miRNAs al igual que lo que ocurre con los genes conocidos como clásicos. En un primer estudio, mediante el análisis de ChIP-on-CHIP y CHIP-cuantitativo, observamos un aumento de la marca de cromatina cerrada como es la dimetilación de la lisina 9 de la histona 3 (2mK9H3) y disminución de la marca de cromatina abierta como es la tri-metilación de la lisina 4 de la histona 3 (3mK4H3) en las islas CpG que engloban a 13 miRNAs. Además este patrón se asoció con una inapropiada metilación del DNA y represión de la transcripción de los 13 miRNAs. De los 353 pacientes con LAL analizados, en el 65% se detectó la hipermetilación de al menos uno de los 13 miRNAs, los cuales mostraron una significativa menor supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) ($p < 0,0001$), demostrando ser la metilación de los miRNAs un factor de mal pronóstico independiente entre los pacientes con LAL (*Journal of Clinical Oncology* 2009).

Posteriormente, de los 13 miRNAs regulados epigenéticamente, nos centramos en el análisis de la familia del miRNA *hsa-miR-124a* (*hsa-miR-124a1*, *hsa-miR-124a2* y *hsa-miR-124a3*). Mediante CHIP-cuantitativo, observamos un aumento de las marcas de cromatina cerrada como son la 2mK9H3, tri-metilación de la lisina 9 y 27 de la Histona 3 (3mK9H3 y 3mK27H3) y disminución de las marcas de cromatina abierta como la 3mK4H3 y la

acetilación de la Histona 3 (AcH3) en los tres miembros de la familia *hsa-miR-124a* (*124a1*, *124a2*, *124a3*) en líneas de LAL respecto a muestras de sangre periférica de donantes sanos. Asimismo, estudiamos la metilación de *hsa-miR-124a1*, *hsa-miR-124a2* y *hsa-miR-124a3* en líneas y 353 pacientes con LAL mediante Q-PCR específica de metilación demostrando una hipermetilación de *hsa-miR-124a1* en el 49%, del *hsa-miR-124a2* en el 46% y del *hsa-miR-124a3* en el 42% de los casos, estando al menos uno de ellos metilado en el 59% de las LAL. Esta metilación de la familia *hsa-miR-124a* se asoció en nuestra serie con una disminución de su expresión ($p < 0,001$), mayor recaída ($p = 0,001$) y mortalidad ($p < 0,001$), menor supervivencia libre de enfermedad ($p < 0,001$) y supervivencia global ($p = 0,007$) tanto en el análisis univariante como multivariante, demostrando ser un factor de mal pronóstico independiente entre los pacientes con LAL. Además observamos que la reexpresión del *hsa-miR-124a* en líneas de LAL disminuía la prolifera-

ción celular y el desarrollo xenogénico de leucemia en ratones inmunosuprimidos BALB/cA-Rag2^{-/-}γc^{-/-}. A su vez, demostramos que CDK6 es diana de *hsa-miR-124a* en la LAL, ya que *hsa-miR-124a* regula la expresión de CDK6 e indirectamente la fosforilación del Rb afectando a la proliferación de las células leucémicas. En el caso de los pacientes, en los que presentaban *hsa-miR-124a* metilado detectamos una expresión significativamente mayor de CDK6 que los no metilados ($p < 0,001$). Por último, el tratamiento de las líneas celulares derivadas de LAL tanto con butirato sódico como con el PD-0332991, ambos inhibidores de CDK6, disminuyó la proliferación y aumentó la apoptosis de las células de LAL. Como conclusión, estos resultados indican que la modificación de histonas y metilación del DNA contribuyen a la represión del *hsa-miR-124a* favoreciendo la proliferación celular dependiente de CDK6 y de Rb e identificando un nuevo mecanismo de regulación de miRNAs y una nueva estrategia terapéutica en la LAL. (*Cancer Research* 2009).

REDIAP: estudio de fiabilidad e implementación de un nuevo servicio de cribado de la retinopatía diabética en atención primaria mediante un sistema de retinografía no midriática

J. Andonegui¹, L. Serrano², D. Aliseda¹, I. Gaminde³, M. Moros⁴, A. Gimeno⁴

1. Servicio de Oftalmología. Hospital de Navarra.
2. Departamento de Ingeniería Eléctrica y Electrónica. Universidad Pública de Navarra.
3. Departamento de Docencia y Desarrollo Sanitarios. Gobierno de Navarra.
4. Subdirección de Atención Primaria. Servicio Navarro de Salud.

INTRODUCCIÓN

Con el fin de evitar las alteraciones retinianas producidas por la retinopatía diabética, la mayoría de las autoridades recomiendan revisiones anuales del fondo de ojo. Sin embargo, la alta prevalencia de esta enfermedad hace que muchos pacientes no puedan realizar el examen ocular dentro de los plazos establecidos. El uso alternativo de sistemas de telemedicina basados en la exploración del fondo de ojo y orientados a la detección de síntomas de retinopatía diabética puede ofrecer una solución a este problema. El objetivo principal de este proyecto era determinar la fiabilidad de los facultativos de atención primaria en la utilización de un procedimiento de cribado de la retinopatía diabética basado en el uso del retinógrafo no midriático y su integración en un sistema de teleoftalmología.

MATERIAL Y MÉTODOS

Primera fase. Formación

Se seleccionaron cuatro médicos de atención primaria para participar en este proyecto. La primera fase consistió en someterlos a un periodo de formación en la identificación de retinopatías diabéticas. La primera parte de la formación se realizó de forma presencial y fue impartida por oftalmólogos. Posteriormente, cada

uno de los participantes debía completar su formación on-line y de forma individual. Este paso fue posible gracias al apoyo del material didáctico elaborado, consistente en información escrita e imágenes aclarativas de los conceptos expuestos en la parte presencial. El contenido on-line también incluía una simulación práctica del cribado, compuesta por 1.000 retinografías correspondientes a 200 pacientes diabéticos. Los cuatro médicos de atención primaria debían decidir en cada caso si el paciente presentaba o no retinopatía diabética. Una vez evaluados todos los pacientes, la aplicación on-line les mostraba las estadísticas correspondientes a las respuestas del test con el fin de valorar su nivel de formación. Si el médico consideraba que su preparación no era suficiente, existía la posibilidad de repetir los test de entrenamiento tantas veces como fuera necesario. Cuando los participantes consideraron que su formación era completa, finalizaba la primera fase.

Segunda fase. Evaluación de la concordancia

Esta fase se realizó también on-line. Los cuatro participantes tenían que evaluar otras 1.000 retinografías correspondientes a 200 pacientes diabéticos, siendo 5 el número de imágenes capturadas por cada ojo. En cada caso, debían determinar si existía o no retinopatía diabética. Posteriormente se enviaban los resultados

para calcular el nivel de concordancia, empleando para ello el índice kappa y considerando como adecuado un nivel del 85%.

Tercera fase. Puesta en marcha

Una vez superadas las dos primeras fases, se consideró que los participantes podían participar en el cribado de la retinopatía diabética con una alta fiabilidad y comenzaron a recibir e informar retinografías remitidas por otros médicos de atención primaria. Las imágenes fueron tomadas por enfermeras entrenadas para este fin y enviadas a un servidor informático externo. Si las retinografías de ambos ojos de un paciente eran normales, se enviaba un informe a su médico de cabecera comunicándole los resultados del examen y solicitando

una nueva revisión transcurrido el periodo de un año. Los casos en los que se identificaba algún signo de retinopatía diabética, se enviaban para ser evaluados por oftalmólogos. Los pacientes considerados sospechosos de presentar signos de cualquier otro tipo de alteración retiniana, así como los casos valorados como imposibles de diagnosticar también eran remitidos a oftalmólogos para su valoración.

RESULTADOS

Los cuatro participantes obtuvieron niveles de concordancia considerados como adecuados en la segunda fase. El índice kappa se situó entre 80 y 95%. En todos los casos el intervalo de confianza incluía el 85. Los resultados aparecen en la tabla 1.

Tabla 1. Evaluación de la concordancia de los cuatro médicos de atención primaria participantes en el proyecto.

Participante	Índice kappa (%)	Intervalo de confianza (%)
1	95	90-99
2	93	80-98
3	81	73-89
4	80	72-88

Por lo que respecta a la tercera fase, durante los doce primeros meses tras la puesta en marcha de este sistema, 1.223 pacientes diabéticos fueron evaluados. De ellos, en 926 (76%) se consideró que sus fondos de ojo eran normales. Los 297 (24%) pacientes restantes fueron remitidos para ser valorados por oftalmología. De los 297 pacientes remitidos a oftalmólogos, se constató que 186 (15%) no presentaban retinopatía diabética y podían considerarse como falsos positivos. De los pacientes remitidos 85 (7%) realmente presentaban retinopatía diabética y otros 26 (2%) fueron imposibles de evaluar debido a imágenes mal capturadas. Analizando estos resultados, la especificidad de los médicos de atención primaria en la detección de la retinopatía diabética con el uso de retinografos no midriáticos, alcanza el 85%, que puede considerarse como adecuada para una prueba de cribado.

Los 186 casos remitidos a oftalmología y que no presentaban retinopatía diabética (falsos positivos) fueron analizados. De ellos 96 (7,8%) fueron considerados como normales por los oftalmólogos. El resto presentaban otras alteraciones como drusas, nevus coroideos, signos de miopía elevada o de degeneración macular asociada a la edad o membranas epirretinianas.

Los pacientes diagnosticados de retinopatía diabética fueron clasificados por grados siguiendo las directrices del sistema internacional de clasificación para la retinopatía diabética. 57 (4,6%) presentaban una retinopatía diabética no proliferativa leve, 21(1,7%) una retinopatía no proliferativa moderada, 4 (0,3%) una retinopatía no proliferativa grave y 3 (0,2%) una retinopatía proliferativa.

Con el fin de estudiar los falsos negativos, los oftalmólogos participantes en el proyecto revisaron 120 casos escogidos al azar del número total de 926 pacientes diagnosticados por los médicos de atención primaria como normales (30 casos de cada médico). Del total de los pacientes estudiados, en 10 (8,3%) se diagnosticó retinopatía diabética no proliferativa leve, siendo en todas ellas pequeñas hemorragias aisladas en la retina el signo que delataba el problema. Un solo paciente (0,8%) padecía una retinopatía diabética tratable, presentando exudados duros y microaneurismas. Teniendo estos resultados en consideración, la sensibilidad de los médicos de atención primaria para detectar la retinopatía diabética se sitúa en 90,9%, aunque si nos centramos en detectar las lesiones sobre las que se puede actuar (tratables), la sensibilidad de los facultativos asciende a 99,2%. Estos datos también se pueden considerar como adecuados para una prueba de cribado.

CONCLUSIONES

Después de un adecuado proceso de entrenamiento los médicos de atención primaria, utilizando retinografos no midriáticos integrados en un sistema de teleoftalmología, pueden cribar de forma fiable a los pacientes con lesiones de retinopatía diabética susceptibles de tratamiento. Establecer en atención primaria el filtro para el cribado de la retinopatía diabética puede permitir que más pacientes diabéticos puedan realizar sus revisiones oftalmológicas dentro de los plazos recomendados, descomgestionando a su vez las consultas de oftalmología.

Efecto de la dieta mediterránea y de diversas variantes genéticas sobre la adiposidad en sujetos con alto riesgo cardiovascular

A. Martí del Moral

Departamento de Fisiología y Nutrición. Universidad de Navarra. Pamplona.

FUNDAMENTO

La interacción genotipo-estilo de vida aparece cuando la respuesta de un determinado fenotipo a un cambio ambiental depende de la carga genética de cada individuo. La nutrigenética estudia las interacciones entre la dieta de una persona y su genotipo en la interfase salud-enfermedad. En el proyecto se constató la influencia de diversas variantes genéticas (PPARG2, la adiponectina o la interlequina 6, FTO entre otros) sobre la pérdida de peso en un periodo de seguimiento de tres años. Se trata de estudiar cómo diversas variantes en genes relacionados con el tejido adiposo pueden afectar al cambio de peso tras el consumo de dieta mediterránea rica en aceite de oliva virgen o en frutos secos.

SUJETOS Y MÉTODOS

Los sujetos del estudio presentaban alto riesgo cardiovascular y formaban parte del proyecto PREDIMED, en el nodo de Pamplona. Fueron aleatoriamente incluidos en tres grupos de intervención: grupo control que seguía una dieta baja en grasa, grupo de dieta mediterránea con alta ingesta de aceite de oliva virgen (AOV) y grupo de dieta mediterránea con alta ingesta de frutos secos. La determinación del genotipo para cada polimorfismo estudiado se realizó por PCR-RFLP o PCR cuantitativa seguida de discriminación alélica en muestras de DNA recogidas al inicio del estudio. Las variables antropométricas se midieron en cada visita anual así como el registro de los hábitos dietéticos de los pacientes para asegurar que los sujetos seguían la intervención nutricional. Además, al tercer año de ser incluidos en el estudio, en una selección aleatoria de sujetos, se midieron marcadores de capacidad antioxidante y de inflamación en plasma para estudiar los efectos beneficiosos de la dieta mediterránea.

Tabla 1. Resumen de los efectos de las variantes genéticas sobre adiposidad corporal.

Gen	Variante	Frecuencia del alelo menor	Modelo	Asociación con adiposidad
PPAR γ	Pro12Ala	0,07	Dominante	Alelo 12Ala con aumento de circunferencia de cintura a los dos años
IL-6	-174G/C	0,39	Recesivo	Sujetos CC: mayor peso, IMC y cintura al inicio. No asociación significativa con cambio de peso a los tres años
ADIPONECTINA	-4034A/C	0,33	Dominante	No asociación
	+45T/G	0,20	Recesivo	Sujetos GG: mayor ganancia de peso a los tres años
	+276G/T	0,26	Recesivo	Varones con genotipo TT: mayor ganancia de peso a los tres años
FTO	rs9939609 T/A	0,41	Aditivo	Sujetos AA: mayor peso al inicio y menor ganancia de peso a los tres años. Sujetos AT tienden a una menor ganancia que TT
			Dominante	Sujetos portadores del alelo A: menor ganancia de peso tras tres años

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se pudo comprobar que la dieta mediterránea contrarrestaba el efecto negativo que el alelo 12Ala del polimorfismo Pro12Ala del gen PPAR γ 2 parecía tener sobre el

cambio en la circunferencia de cintura tras dos años de intervención. Además, al tercer año comprobamos que la dieta mediterránea, en especial rica en AOV, aumentaba significativamente la capacidad antioxidante en plasma de los sujetos, lo que podría reducir el estrés oxidativo

y el peso corporal. En este punto del estudio comprobamos que el alelo A del polimorfismo rs9939609 del gen FTO se asoció con una menor ganancia de peso en aquellos sujetos que seguían una dieta mediterránea. Por otro lado, los sujetos GG para el polimorfismo -174G/C del gen

de la IL6 y que seguían la dieta mediterránea alta en AOV fueron aquellos con la menor ganancia de peso. Además, a los tres años se encontró asociación de diferentes mutaciones en el gen de adiponectina con el cambio de peso e interacciones con la dieta mediterránea.

Tabla 2. Resumen de las interacciones entre las variantes genéticas y la dieta mediterránea sobre la adiposidad corporal.

Gen	Variante genética	Intervención dietética	Interacción (p)	Efecto sobre la adiposidad
PPAR γ	Pro12Ala	DM+AV y DM+FS vs Control	NO SI diabéticos (p=0,003)	No diferencias en cambio de circunferencia de cintura entre portadores y no portadores del alelo 12Ala en grupos de DM. En grupo control, portadores de 12Ala el mayor aumento circunferencia de cintura.
IL-6	-174G/C	DM+AOV	SI (p=0,028)	Mayor pérdida de peso tras tres años de seguimiento en sujetos CC del grupo DM+AOV
Adiponectina	+276G/T	DM	Marginal (p=0,053)	Menor ganancia de peso tras tres años de seguimiento en sujetos TT de los grupos con DM
FTO	rs9939609T/A	DM	NO	Mayor efecto del alelo A en sujetos de grupos DM que en sujetos de grupo control

Estado oxidativo e inflamatorio en población adulta joven

M.A. Zulet¹, B. Puchau¹, H.H. Hermsdorff¹, B.E. Martínez de Morentin¹, I. Navarro-Blasco², M. García-Unciti¹, L. Forga³, J.A. Martínez¹

1. Departamento de Ciencias de la Alimentación, Fisiología y Toxicología. Facultad de Farmacia. Universidad de Navarra.
2. Departamento de Química y Edafología. Facultad de Ciencias. Universidad de Navarra.
3. Servicio de Endocrinología. Hospital de Navarra.

FUNDAMENTO

El panorama epidemiológico que presentan tanto los países desarrollados como los que se encuentran en vías de desarrollo se caracteriza por una alta prevalencia de enfermedades crónicas, que suponen las principales causas de muerte. Los factores de riesgo para estas enfermedades están estrechamente relacionados con malos hábitos alimentarios y con estilos de vida poco saludables, tales como el sedentarismo, tabaquismo o la práctica escasa de ejercicio físico.

Hay numerosas investigaciones que relacionan la dieta con el perfil lipídico y glucídico, sin embargo, un tema de mayor actualidad ha sido el abordado en este proyecto en el que se ha contribuido a esclarecer la aso-

ciación entre la ingesta dietética y los biomarcadores más representativos del estado oxidativo e inflamatorio en humanos. Conocer más acerca de la implicación de la nutrición en el estrés oxidativo y en la inflamación es necesario ya que ambos procesos desempeñan un papel importante en la etiología de patologías como son la obesidad, la diabetes y las ECV. Por ello, el objetivo global de este trabajo ha sido conocer el patrón de ingesta y otros hábitos de vida seguidos por un grupo de población joven y su influencia sobre marcadores de adiposidad, resistencia insulínica, riesgo cardiovascular, estado oxidativo e inflamatorio, con el fin de poder asesorar sobre qué estilo de vida se correlaciona de forma positiva con estos marcadores y por lo tanto, es mejor determinante de un estado saludable.

MATERIAL Y MÉTODOS

Las actividades que se propusieron para alcanzar los objetivos planteados se desarrollaron según los procedimientos aprobados por el Comité de Ética de Investigación Clínica de la Clínica Universitaria de la Universidad de Navarra (18/2007). Los criterios de inclusión se concretaron para poder disponer de un grupo homogéneo, utilizando criterios definidos y validados. Las alteraciones metabólicas constituyentes del síndrome metabólico se evaluaron siguiendo el criterio del *national cholesterol education program (NCEP)-adult treatment panel (ATP) III*. Las variables e instrumentos de medida estuvieron relacionados con medidas corporales, determinaciones bioquímicas asociadas a riesgo de obesidad y complicaciones asociadas, así como con la ingesta dietética y los hábitos de vida.

RESULTADOS

Se reclutó una muestra final de 207 sujetos de los cuales 172 cumplieron con los criterios de inclusión en el estudio. De los voluntarios se obtuvieron determinaciones antropométricas completas (n=171, 83,1% de los voluntarios), muestras de sangre (n=161, 77,8% de los voluntarios) y uñas (n=148, 71,5% de los voluntarios), y datos de ingesta provenientes del cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (n=157, 75,8% de los voluntarios) y del registro de 72 horas (n=110, 53,1%). Con esta muestra, el tratamiento estadístico de los resultados ha permitido obtener los siguientes resultados:

La capacidad antioxidante total de la dieta (TAC) de los participantes en el estudio se correlacionó positivamente con varios índices de calidad dietética global relacionados con recomendaciones dietéticas saludables como el *healthy eating index (HEI)*, el *alternate healthy eating index (AHEI)*, el *diet quality index (DQI)*, el *diet quality index-international (DQII)* y el *diet quality index-revised (DQIR)*; con el patrón de dieta mediterránea como el *mediterranean diet quality index (MDQI)*, el *mediterranean diet score (MDS)*, el *alternate mediterranean diet score (AMDS)* y el *modified mediterranean diet score (MMDS)*; y con índices de diversidad dietética como el *recommended food score (RFS)* y el *quantitative index for dietary diversity (QIDD)*, de modo que se valida como herramienta útil en la valoración global de la ingesta. Además, se asoció negativamente con la densidad energética, poniendo de relieve que los alimentos con mayor capacidad antioxidante son aquellos con menor contenido calórico por gramo.

- La TAC de la dieta se mostró asociada negativamente con las concentraciones del factor 3 del sistema del complemento (C3), el inhibidor de la activación del plasminógeno 1 (PAI-1) y la homocisteína, lo cual confirma la hipótesis inicial de su papel protector frente al aumento de estos marcadores inflamatorios en sujetos jóvenes sanos.
- La TAC de la dieta, valorada por medio de un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos validado, se asoció negativamente con la tensión arterial sistólica, los niveles circulantes de glucosa y de ácidos grasos libres, parámetros relacionados con el síndrome metabólico, por lo que se propone que el componente antioxidante

de la dieta podría actuar como elemento protector en la población joven estudiada.

- Las concentraciones de selenio en uñas de manos y pies, tomando este elemento como marcador de ingesta antioxidante, se asociaron negativamente con los niveles circulantes del factor 3 del sistema del complemento (C3), lo que sugiere un papel protector de este oligoelemento frente a este marcador de inflamación en sujetos jóvenes sanos.
- Los niveles séricos del factor 3 del sistema del complemento (C3) en una población joven se asociaron positivamente con marcadores de adiposidad y con las concentraciones de glucosa y de triglicéridos circulantes, lo cual pone de relieve la relación del estado inflamatorio con manifestaciones características de síndrome metabólico.
- Los niveles de selenio, zinc y cobre en uñas de manos y pies en la población sometida a estudio se asociaron negativamente con marcadores inflamatorios circulantes como las interleucinas 6 y 18 (IL-6, IL-18), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la homocisteína, lo que relaciona la ingesta crónica de antioxidantes con el estado inflamatorio ligado al desarrollo de diversas enfermedades crónicas.
- Las concentraciones de selenio y zinc en uñas de manos y pies en la población joven evaluada, así como la actividad de la glutatión peroxidasa (GPx) en eritrocitos, se asociaron negativamente con los niveles séricos de dimetilarginina asimétrica (ADMA), con lo que se confirma el papel protector de antioxidantes dietéticos en el aumento de este marcador de riesgo cardiovascular.
- Los niveles circulantes de un indicador de enfermedad cardiovascular como la dimetilarginina asimétrica (ADMA) en el grupo estudiado se asociaron positivamente con marcadores de adiposidad, presión arterial sistólica y concentraciones séricas de glucosa, por lo que se apunta a su posible papel predictor de manifestaciones de síndrome metabólico en una población sana adulta joven.

DISCUSIÓN

Las aplicaciones que derivan de esta investigación se resumen en proporcionar mayor conocimiento acerca de los mecanismos implicados en el riesgo de desarrollar enfermedades consideradas como un problema de salud pública y que se abarcan bajo el término de síndrome metabólico y proponer hábitos de vida que redunden en mejora de su salud, evitando el crecimiento de población con sobrepeso-obesidad y complicaciones asociadas, así como una reducción en el gasto sanitario derivado del tratamiento de las mismas.

En conclusión, la ingesta de antioxidantes se perfila como un posible instrumento a tener en cuenta en las investigaciones sobre la prevención de patologías de gran importancia en salud pública relacionadas con un estado de inflamación crónica de bajo grado como la obesidad, la diabetes tipo 2, la disfunción endotelial y el síndrome metabólico.