

ESTUDIO COLABORATIVO MULTICENTRICO CONAPRIS 2006:
ENFERMEDADES EMERGENTES, DIABETES, HIPERTENSION EN SINDROME METABOLICO

TALLER 1

Patogenia y estrategias de tratamiento de la Diabetes

EXPRESIÓN EN CELULAS CHO DE LOS PRINCIPALES AUTOANTÍGENOS RECOMBINANTES INVOLUCRADOS EN LA DIABETES MELLITUS AUTO-INMUNE. TRABUCCHI ALDANA, VILLALBA ANABEL, VALDEZ SILVINA, IACONO RUBEN, POSKUS EDGARDO. *Cátedra de Inmunología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA e IDEHU-CONICET-UBA, Buenos Aires*

La Diabetes Mellitus tipo 1 es causada por autoinmunidad órgano-específica y aparece principalmente en individuos infante-juveniles, pudiendo surgir también en mayores de 20 años, en cuyo caso se denomina Diabetes Tardía o Latente (LADA). Los anticuerpos anti-glutamato decarboxilasa (GADA), anti-tirosina fosfatasa IA-2 (IA-2A) y anti-Insulina/Proinsulina (IAA/PAA) son los marcadores de autoinmunidad más relevantes, usualmente determinables mediante radiometría (RBA). El objetivo del presente estudio es expresar los autoantígenos GAD65 e IA-2 en células CHO para analizar la inmunorreactividad de sueros de pacientes diabéticos con distintas bases etiopatogénicas. Metodología: Las secuencias codificantes para estos autoantígenos fueron clonadas en el vector de expresión eucariota pCIneo y con dichas construcciones se transfectaron células CHO-K1. Actualmente se dispone de dos líneas celulares estables que expresan GAD65 e IA-2, respectivamente. La expresión de tales proteínas se evaluó por Western Blot (WB) e Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) usando un anticuerpo monoclonal anti-GAD65 y un suero policlonal anti-IA-2. Resultados: El análisis por WB reveló una banda de 65kDa y otra de 43kDa compatibles con GAD65 e IA-2, respectivamente. El análisis por IFI evidenció inmunorreactividad específica. Por microscopía inmunoelectrónica se estableció la localización subcelular de ambos autoantígenos. Conclusiones: Estos resultados preliminares indican que los autoantígenos recombinantes expresados en el contexto celular eucariota son reconocidos por anticuerpos específicos patrones. Este sistema de expresión constituye un recurso analítico alternativo al RBA para caracterizar el perfil de inmunidad humoral en pacientes con distintas características clínicas.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE LEPTINA POR INSULINA Y ÁCIDOS GRASOS (AG) EN ADIPOCITOS AISLADOS DE RATAS DISLIPÉMICAS INSULINO RESISTENTES. MAINE MELISA, BOLZÓN DE LOMBARDO YOLANDA. *Depto de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe*

Dislipemia, insulinoresistencia (IR) y obesidad son alteraciones presentes en el Síndrome Plurimetabólico. Hemos demostrado un descenso significativo de los niveles de leptina plasmática sin cambios en su expresión génica en ratas con IR y obesidad visceral inducida por ingesta crónica de dieta rica en sacarosa (DRS). La disociación (masa tejido adiposo: leptina) podría resultar de una exposición crónica de los adipocitos a niveles elevados de ácidos grasos (AG) plasmáticos. Objetivo: analizar el rol de los AG y la insulina

sobre la secreción de leptina en adipocitos aislados de ratas alimentadas con DRS. Métodos: Ratas machos Wistar se dividieron en dos lotes: Lote 1 recibió durante 30 semanas DRS (sacarosa 63% p/p), Lote 2 recibió dieta control (DC) (almidón 63% p/p). El resto de los componentes fue similar en ambas dietas. En ambos lotes se analizó: a) Plasma: niveles de glucosa, insulina, triglicéridos (Tg), AGNE y leptina, b) en adipocitos aislados (grasa epididimaria) secreción de leptina en presencia de: insulina 10 nM, isoproterenol (Iso) 10^{-6} M, ác. palmítico 1mM. Resultados: (expresados como media \pm SEM, n=8). Las ratas con DRS muestran un incremento significativo ($p < 0,05$) en los niveles plasmáticos de Tg, AGNE y glucosa respecto a las DC. La insulinemia no se modificó y la leptina disminuyó significativamente ($p < 0,05$). En adipocitos aislados, la secreción de leptina: (ng/ 10^{-6} cél. 2 hs) fue la siguiente:

DIETA	Basal	Insulina (I)	Iso + I	AG + I
DC	4,7 \pm 0,53	7,65 \pm 0,55	2,76 \pm 0,53	5,1 \pm 1,05 ^{xx}
DRS	3,18 \pm 0,07 ^x	4,91 \pm 0,52 ^x	2,51 \pm 0,33	3,51 \pm 0,4 [*]

^x $p < 0,05$ DRS vs DC; ^{xx} $p < 0,05$ DC AG + I vs I; ^{*}DRS AG + I vs I

Conclusión: Los resultados muestran 1) un menor efecto estimulador de la insulina sobre la secreción de leptina en las DRS. 2) Los AG inhiben la secreción de leptina estimulada por la insulina en DC y DRS. Estos hallazgos sugieren que los bajos niveles circulantes de leptina en DRS podrían deberse a una mayor lipólisis del tejido adiposo.

PROTEÍNA ASOCIADA A INSULINOMA IA-2. BÚSQUEDA DE POSIBLES LIGANDOS. PRIMO ME¹, NOGUERA ME², SICA MP², POSKUS E¹, ERMÁCORA MR². ¹*Cátedra de Inmunología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA e IDEHU (CONICET-UBA), Buenos Aires, Argentina.* ²*Universidad Nacional de Quilmes, Bernal, Buenos Aires, Argentina*

La proteína IA-2 es un miembro de la superfamilia de proteínas tirosina fosfatasas receptoras (RTP), que ha sido asociada desde su descubrimiento a la diabetes mellitus tipo 1, inicialmente como uno de los principales autoantígenos y recientemente por su rol en la regulación de la expresión y secreción de insulina. IA-2 posee 979 residuos y está ubicada en la membrana de los gránulos secretorios (GS) del tejido neuroendócrino, con su dominio extracelular (IA-2ec, residuos 35-576) en el lumen, separado por una única región de transmembrana del dominio intracelular citoplasmático (IA-2ic, residuos 601-979). Durante la maduración de los GS, IA-2 sufre modificaciones postraduccionales que incluyen N-glicosilaciones y clivaje de IA-2ec entre los residuos 448-449, dando origen al dominio IA-2ec de la pro-

teína madura (IA-2ec⁴⁴⁹⁻⁵⁷⁶). En los GS de las células β -pancreáticas, IA-2ec⁴⁴⁹⁻⁵⁷⁶ está en contacto con altas concentraciones de insulina (I) y proinsulina (PI). Luego de la exocitosis, IA-2ic es clivado por μ -calpaina y migra al núcleo donde activa la expresión del gen de insulina. El objetivo de este trabajo fue estudiar si IA-2ec⁴⁴⁹⁻⁵⁷⁶ interacciona específicamente con I y PI, modulando así la acción de IA-2ic a nivel nuclear. Metodología: Se expresó IA-2ec⁴⁴⁹⁻⁵⁷⁶ en *E. coli*, y se estudió su interacción con insulina y proinsulina mediante cromatografía de exclusión molecular e inmunoprecipitación. Resultados y Conclusiones: en las condiciones ensayadas no existe asociación entre estas moléculas, lo cual sugiere que la insulina y sus precursores no actúan en forma directa sobre IA-2ec⁴⁴⁹⁻⁵⁷⁶, aunque no puede descartarse que las N-glicosilaciones naturales, ausentes en la proteína recombinante obtenida por nuestro protocolo, sean indispensables para establecer las interacciones investigadas.

INGAP-PP (ISLET NEOGENESIS ASSOCIATED PROTEIN-POLYPEPTIDE): SU EFICACIA EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA DIABETES. RODRÍGUEZ SEBASTIÁN, RASCHIA AGUSTINA, DEL ZOTTO HÉCTOR, BORELLI MARÍA INÉS. *CENEXA - Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada (UNLP-CONICET, Centro Colaborador OPS/OMS), La Plata*

Previamente demostramos que la administración de una dieta rica en sacarosa a ratas normales induce insulinoresistencia (IR). También demostramos que el INGAP-PP potencia la secreción de insulina y la expresión de genes involucrados en este proceso, por lo que sería útil para prevenir y tratar la diabetes. Objetivos: Evaluar la efectividad de INGAP-PP para controlar los cambios metabólicos en animales diabéticos y prevenir su desarrollo en un modelo de IR inducida por DRF. Metodología: Alimentamos ratas Wistar macho normales por 3 semanas con dieta comercial sin (DC) o con el agregado de fructosa al 10% en el agua de bebida (DRF). Durante ese lapso controlamos peso, consumo de alimentos y agua, glucemias (G) (método enzimático), trigliceridemias (TG) y ácidos grasos libres (AGL) en plasma y curva de tolerancia a la glucosa (1 g de glucosa/kg/íp, control glucémico a los 0, 15, 30, 60 y 120 min.). Resultados (DC vs. DRF): Dado la cantidad de agua (32 \pm 1 vs. 37 \pm 3 ml/día) y alimento sólido (20 \pm 3 vs. 14 \pm 1 g/día, $p < 0.04$) consumidos, las dietas fueron isocalóricas pero con cambios en la relación hidratos de carbono: proteínas:lípidos (45:43:12 vs. 61.7:30.0:8.3). No hubo diferencias significativas en: peso corporal (226 \pm 4 vs. 228 \pm 4 g), G (125 \pm 3 vs. 119 \pm 3 mg/dl) y AGL (0.29 \pm 0.02 vs. 0.29 \pm 0.03 mM), aunque sí las hubo en TG (102 \pm 6 vs. 126 \pm 7 mg/dl, $p < 0.01$). El aumento significativo del área bajo la curva glucémica (14449 \pm 1306 vs. 18797 \pm 943,

$p < 0.03$) luego de la inyección de glucosa demostró una disminución de su tolerancia (TGA). Conclusiones: En esta etapa comprobamos que la DRF indujo simultáneamente IR, aumento de TG y TGA, por lo que constituye un buen modelo para verificar el posible efecto preventivo del INGAP-PP sobre estas alteraciones.

PROGRAMA DE TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2 Y DE LOS FACTORES DE RIEGO CARDIO-VASCULAR ASOCIADOS EN LA CIUDAD DE CORRIENTES (PRODIACOR). DISEÑO Y DATOS BASALES. PFIRTER GUILLERMINA, LAPERTOSA S, VILLAGRA M, CAPORALE JE, OLIVER P, GONZALEZ C, SIRI F, y GAGLIARDINO JJ. En representación del grupo PRODIACOR. *CENEXA - Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada (UNLP-CONICET, Centro Colaborador OPS/OMS para diabetes) La Plata*

Objetivo: Implementar a nivel primario un estudio (tres años) para mejorar la calidad de atención de personas con diabetes tipo 2 (DMT2) empleando estrategias educativas y cambios sistémicos y determinar la relación costo-efectividad de cada intervención. Metodología: educar prestadores y pacientes con retroalimentación periódica (verificación de logro de metas terapéuticas), proveer cobertura completa de medicamentos e insumos y evaluar indicadores psicológicos, clínicos, metabólicos y terapéuticos. Participan entidades de los tres subsectores de salud de Argentina. Seleccionamos y distribuimos al azar médicos y pacientes en cuatro grupos: 1) control, 2) educación de médicos, 3) educación de pacientes y 4) educación de ambos. Resultados basales: registramos un IMC (promedio) de 29.8 kg/m²; la mayoría de los pacientes tenía glucemia de ayunas, presión arterial sistólica/diastólica y colesterol total por encima de los valores recomendados por normas internacionales; 57% de los pacientes hacía automonitoreo glucémico, 37% tuvieron control oftalmológico y 31% evaluación de los pies en el último año. No recibían medicación: 10% de las personas con hiperglucemia, 26% de los hipertensos y 73% de los pacientes con dislipidemia. El cuestionario de bienestar (OMS-5) demostró que el 13% de los participantes requería apoyo psicológico especializado. Conclusiones: estos resultados demuestran que el control y tratamiento de las personas con DMT2 no es óptimo para prevenir el desarrollo y progresión de complicaciones y desconoce las necesidades de apoyo psicológico del paciente. La verificación en los próximos dos años de la efectividad de las estrategias implementadas a nivel de los indicadores psicológico, clínico-metabólico y terapéutico y su relación costo-efectividad brindará evidencia que justifique promover cambios en el sistema de atención y cobertura de las personas con DMT2 en nuestro medio.

TALLER 2

Patogenia de la hipertensión arterial y el síndrome metabólico

INTERACCIÓN ENDOTELINAS (ET1 Y ET3) - TRANSMISIÓN NORADRENÉRGICA EN EL HIPOTÁLAMO DE RATAS HIPERTENSAS DOCASAL. PUENTES MARÍA NOEL, DI NUNCIO ANDREA, HOPE SANDRA I, BIANCIOTTI LILIANA G Y VATTA MARCELO S. *Cátedras de Fisiología (IQUIMEFA-CONICET) y Fisiopatología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA*

El sistema de catecolaminas centrales y el de las endotelinas son importantes en la regulación de la presión arterial. Previamente, observamos que en ratas normotensas las endotelinas en el sistema nervioso central aumentan la actividad catecolaminérgica. Sobre esta base decidimos estudiar el papel de esta interacción en el desarrollo y/o mantenimiento de la hipertensión arterial. Metodología: Se utilizaron ratas hipertensas DOCA-sal (DS) y controles de la

cepa Sprague Dawley. Se incubaron los hipotálamo anterior (HAI y HAd) y posterior (HP) por 30 min. en presencia o ausencia de ETs y se determinó la actividad de tirosina hidroxilasa (TH) (% vs. control), la liberación (S2/S1) y la captación neuronal (pM/mg de proteína) de noradrenalina (NA). * $p < 0.05$ vs. DS, ANOVA y test de Student-Newman-Keuls. Resultados: En la quinta semana se observaron alteraciones en la actividad de TH cuando ambos grupos fueron tratados con ETs en HAd (DS + ET1: 78.8 \pm 2.8* y DS + ET3: 118.0 \pm 4.3* vs. DS: 43.2 \pm 4.4), HAI (DS + ET1: 210.0* \pm 9.8 y DS + ET3: 162.1 \pm 11.8* vs. DS: 100.3 \pm 11.2) y HP (DS + ET1: 177.0 \pm 2.8* y DS + ET3: 185.3 \pm 3.8* vs. DS: 145.2 \pm 8.2). La liberación neuronal de NA disminuyó en HAd (DS + ET1: 0.49 \pm 0.02* y DS + ET3: 0.51 \pm 0.07* vs. DS: 0.64 \pm 0.06) y HAI (DS + ET1: 0.63 \pm 0.01* y DS + ET3: 0.62 \pm 0.07* vs. DS: 0.93 \pm 0.07) y aumentó en HP (DS + ET1: 1.60 \pm 0.13

y DS + ET3: $1.73 \pm 0.06^*$ vs. DS: 1.36 ± 0.10). Conclusiones: En el HA de ratas DS las ETs disminuyen la liberación de NA, mientras que en el HP la aumentan, tal como ocurre en ratas normotensas. Respecto de actividad de TH, las ETs en DS tienen efectos opuestos a las ETs en ratas normotensas, tanto en HA donde la aumentan, como en HP donde la disminuyen. Se observan diferencias entre la intensidad de estos efectos en HA y HAI. Sobre la recaptación de NA, las ETs la disminuyen en HA y la aumentan en HP; lo que es opuesto al efecto de las ETs en ratas normotensas.

LA DEPLECIÓN DEL ADN MITOCONDRIAL EN LA PATOGENIA DEL SÍNDROME METABÓLICO. FERNÁNDEZ GIANOTTI¹ T, SOOKOLIAN S¹, GARCÍA S¹, DIEUZEIDE G², GONZÁLEZ CD³, PIROLA CJ¹. ¹Cardiología Molecular, Instituto de Investigaciones Médicas A Lanari, UBA, ²CAIDEM, Chacabuco, Prov. de Buenos Aires, ³Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina UBA, Buenos Aires

El sobrepeso y la obesidad afectan a más del 30% de la población general y del 15% de las adolescentes. Entre los factores relacionados con la etiopatogenia del síndrome metabólico (SM), la mitocondria es un factor poco explorado. Objetivo: estudiar el papel de los cambios cuantitativos del ADN mitocondrial (ADNmt) en el desarrollo de fenotipos intermedios del SM y su relación con dos polimorfismos de nucleótido único (SNP's) de uno de los genes que regulan la biogénesis mitocondrial, el factor de transcripción mitocondrial (Tfam), el rs12247015 (A/G) ubicado en el promotor y el rs11006128 (G/C) en el exón1. Metodología: estudiamos 175 adolescentes (104 mujeres) de un total de 934 alumnos de escuela secundaria. Resultados: Las características clínicas y de laboratorio (media±DS) registradas fueron: edad 15.4 ± 1.5 años, presión arterial sistólica (Zscore) 0.57 ± 1.65 y diastólica de -0.08 ± 0.86 , BMI (Zscore) 0.40 ± 1.08 , cintura 74.3 ± 9.6 cm, colesterol total 158.5 ± 27.2 mg/dl, triglicéridos 90.4 ± 48.9 mg/dl, HDL 48.8 ± 9.8 mg/dl, LDL 91.7 ± 23.0 mg/dl, ác. úrico 4.08 ± 1.01 mg/dl, glucosa 88.09 ± 6.83 mg/dl, insulina 11.9 ± 6.4 uU/m y HOMA 2.60 ± 1.50 . La relación ADNmt/ADNnuclear (PCR tiempo real) se relacionó inversamente con la uricemia (Spearman R: -0.18 , $p < 0.05$), glucemia (Spearman R: -0.23 , $p < 0.01$) y el índice HOMA (Spearman R: -0.16 , $p < 0.05$). Los adolescentes con insulinoresistencia (IR, HOMA > 2) mostraron una menor relación DNAm/ADNnuclear (media \pm ES 26 ± 8 vs 21 ± 4 , $p < 0.05$). No observamos ninguna asociación con otras características clínicas y bioquímicas. Las frecuencias alélicas de los SNP's (PCR-RFLP) fueron: rs12247015: A=0.55/G=0.45 y rs11006128: G=0.89/C=0.11 y estuvieron en equilibrio Hardy Weinberg. Los SNP's no se asociaron a ninguna característica clínica y bioquímica estudiada ni con el número de copias del ADNmt. Conclusión: la disfunción mitocondrial podría jugar un papel en la patogénesis de la IR. Resta establecer sus posibles causas genéticas.

CAMBIOS DE LA HORMONA LIBERADORA DE TIROTROFINA DIENCEFÁLICA (TRHD) EN UN MODELO DE PESO ANORMAL AL NACER EN RATAS. COPA V, BURGUEÑO AL, CARABELLI J, SCHUMAN ML, ALVAREZ AL, PIROLA CJ, GARCÍA SI. *Cardiología Molecular, Instituto de Investigaciones Médicas A Lanari (UBA-CONICET, Buenos Aires)*

El peso al nacer es un condicionante para la salud futura, así, individuos que nacen con un peso superior o inferior al normal sufren enfermedades asociadas al síndrome metabólico (hipertensión, diabetes, dislipidemias y obesidad, entre otras) en su vida adulta. Objetivo: como en animales de laboratorio podría reproducirse este fenómeno, estudiamos el desarrollo de un modelo en ratas mediante dieta rica en grasa (40%P/P) *ad libitum* y restringida y su relación con la expresión y contenido de TRHd, ya que probamos anteriormente que la TRHd es un regulador de la ganancia de peso y la presión arterial. Metodología: se obtuvieron animales que fueron clasificados según el peso al nacer en tres grupos: bajo, normo y alto peso (BP, NP y AP). La curva de pesos hasta al destete mostró que las diferencias de peso iniciales se mantenían hasta el destete en

las hembras (BP $p = 0.048$ y AP $p = 0.0004$ vs NP) mientras que los machos sólo los de AP mostraron un peso distinto a los NP ($p = 0.000005$). A las 4 semanas fueron separados en dieta normal o grasa (DN o DG) y se les midió la presión arterial semanalmente. Resultados: los animales DG presentaron PA mayor (hembras: BP $p = 0.021$ y machos NP $p = 0.026$ vs DN). La relación tejido adiposo/corpoal fue mayor en las hembras DG (BP $p = 0.001$, NP $p = 0.0008$ y AP $p = 0.01$ vs DN), en cambio en los machos, solo lo fue en el grupo NP ($p = 0.0001$ vs DN). La DG produjo como era de esperar dislipidemia que fue más marcada en el grupo BP (datos no mostrados). En cuanto a los niveles de expresión del ARNm del precursor de TRHd (normalizados por β actina, PCR en tiempo real) sólo en el grupo de BP con DG los niveles fueron 5.6 veces mayores que los del NP DG ($p = 0.02$). El contenido de TRHd (RIA) en las hembras de NP aumentó al recibir DG ($p = 0.007$ vs DN). Conclusión: el modelo reproduce parcialmente el hallazgo en humanos y las alteraciones metabólicas podrían relacionarse a cambios en la TRHd observándose un importante dimorfismo sexual.

BIOMARCADORES ATEROGÉNICOS Y PROTECTORES EN SÍNDROME METABÓLICO. GÓMEZ ROSSO LEONARDO, BRITES FERNANDO. *Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Buenos Aires*

El síndrome metabólico (SM) es un factor predisponente de enfermedad cardiovascular. Nuestro objetivo fue identificar biomarcadores de aterosclerosis en sujetos con y sin SM. Metodología: se estudiaron 30 hombres con y 55 sin SM (criterio ATP III; edad 21 a 78 años). Se determinaron: el perímetro de cintura y la presión arterial, los niveles plasmáticos de glucosa, triglicéridos, colesterol-HDL, VCAM-1, ICAM-1, selectina E y adiponectina, contenido leucocitario de CD18, CD49d y CD54 y las actividades de proteína transportadora de colesterol esterificado (CETP) y fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas (LP-PLA2). Resultados: Comparado con los controles los pacientes presentaron aumento de VCAM-1 (Media±DE; 16.6 ± 3.3 vs. 13.0 ± 2.5 ng/ml; $p < 0.001$), ICAM-1 (16.7 ± 3.3 vs. 15.4 ± 2.0 ng/ml; $p < 0.005$) y disminución de adiponectina (4657 ± 2083 vs. 6054 ± 2970 ng/ml; $p < 0.05$). Los niveles de selectina E fueron semejantes en ambos grupos. La evaluación de las moléculas de adhesión leucocitarias de pacientes con SM mostró un incremento de CD18 en monocitos (470 ± 310 vs. 370 ± 153 unidades arbitrarias, UA; $p < 0.05$), células polimorfonucleares (212 ± 143 vs. 164 ± 57 UA; $p < 0.05$) y linfocitos (128 ± 69 vs. 105 ± 37 UA; $p < 0.05$), de CD54 en monocitos (50 ± 14 vs. 41 ± 9 UA; $p < 0.005$) y de CD49d en linfocitos (317 ± 58 vs. 280 ± 57 UA; $p < 0.01$). La actividad de CETP fue mayor en los pacientes (278 ± 19 vs. 263 ± 26 %/ml.h; $p < 0.01$) y disminuyó la de LP-PLA2 (6.0 ± 1.2 vs. 7.2 ± 1.2 μ mol/ml.h; $p < 0.01$). Conclusiones: La presencia de SM se asoció con aumento de biomarcadores de aterosclerosis: a) moléculas de adhesión, que intervienen precozmente en la aterogénesis mediante la interacción de los leucocitos con el endotelio y b) CETP, cuyo incremento generaría modificaciones aterogénicas en la composición de las lipoproteínas. También disminuyó la adiponectina, considerada la principal adipocitoquina antiaterogénica y la actividad de LP-PLA2 que, al estar ligada a HDL, cumpliría una función antioxidante protectora.

ESTUDIO DE LA PREVALENCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO. ANÁLISIS DE GENES CANDIDATOS PARA INSULINORESISTENCIA. TELLECHEA M, TAVERNA M, FRECHTEL G. *Cátedra de Genética y Biología Molecular, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA*

El Síndrome Metabólico (SM) es un desorden del metabolismo de alta prevalencia, donde la insulinoresistencia constituye el eje fisiopatológico más aceptado. Las entidades clínicas que se presentan en el SM ocurren en un mismo individuo más frecuentemente de lo esperado por azar. Objetivo: 1) Establecer la prevalencia de SM según los criterios del ATP III en voluntarios concurrentes al Servicio de Hemoterapia del Hospital de Clínicas. 2) Analizar la asociación de SM con variantes del ADN en genes candidatos. Materiales

y Métodos: en 387 individuos (304 hombres y 83 mujeres, 18-73 años) se midieron Triglicéridos, cHDL, Glucosa; circunferencia de cintura, presión arterial e Índice de Masa Corporal (IMC). Se analizó la variante Gly972Arg del gen del sustrato del receptor de insulina (IRS1) por PCR-SSCP y PCR-RFLP en 135 individuos, 63 con SM y 72 controles. Resultados: 1) La prevalencia del SM fue del 19.9% observándose una asociación significativa entre SM y género masculino, $p=0.0085$ (prevalencia del SM 22.3%). Se observó una asociación significativa entre SM y edad entre 45 y 54 años (prevalencia del SM 43.1%). El 52.1% y 2.3% en los pacientes con IMC = 30 Kg/m²

y < 25 Kg/m² respectivamente, presentaron SM. La asociación entre SM e IMC = 30 Kg/m² es significativa. 2) Los resultados genotípicos en SM y controles fueron: Gly/Arg 7,9 % y 18.1%, Arg/Arg 1,6% y 0% respectivamente. La asociación entre SM y presencia de Arg resultó NS. OR=0.477 (95% CI=0.1699-1.343). Conclusiones: Se observó una alta prevalencia de SM en la población analizada. En el estudio preliminar del SNP Gly972Arg no se hallaron diferencias significativas entre pacientes con SM y controles, en el contexto de una enfermedad compleja, en la cual cada variante genética implica un modesto aporte a la susceptibilidad.