

Silvia Vivar López-Bueno y Andreea Stanica

**ESTUDIO DEL EFECTO DE LA EDAD Y EL SEXO SOBRE LIPOPROTEÍNAS
PLASMÁTICAS: COMPARATIVA ENTRE BIOQUÍMICA CONVENCIONAL Y LIPIDÓMICA
AVANZADA**

TRABAJO DE FINAL DE GRADO

dirigido por el *Dr. Josep Ribalta Vives y la Dra. Montserrat Guardiola*

**FACULTAT DE MEDICINA I CIÈNCIES DE LA SALUT
GRADO EN MEDICINA**



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Reus, Tarragona

Junio de 2024

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares representan la primera causa de muerte en España, siendo tanto edad como sexo factores de riesgo clave. Por otro lado, entre los factores de riesgo prevenibles más relevantes para desarrollar la ECV están la acumulación de lípidos y la inflamación. Estos parámetros, se miden a través de los análisis clínicos habitualmente, pero se ha visto que hay alteraciones que aumentan el riesgo cardiovascular que no se pueden observar con estos métodos, por lo que se han desarrollado nuevos métodos más avanzados, como la medición de lipoproteínas con RMN dónde podemos observar estos cambios. Por lo tanto, la hipótesis de este trabajo es medición de lípidos e inflamación mediante la RMN y revelar cambios relacionados con la edad y el sexo que no sean visibles mediante los marcadores convencionales.

Metodología: se ha estudiado una población de 1758 personas, de las cuales 1010 son controles sanos. Además, se han estudiado tres grupos de personas con distintas presentaciones de diabetes. Los diferentes parámetros lipídicos, se midieron en un analizador Architect C8000 y el colesterol LDL se estimó mediante la fórmula de Friedewald. Y posteriormente, el perfil lipídico más avanzado, se analizó con el test Liposcale® Test.

Resultados: en controles sanos, en hombres el LDL aumentó un 14.0%, siendo a expensas de las LDL de mayor tamaño, el HDL aumentó un 6,14% a expensas de las HDL de medio y gran tamaño de 18.1% y 8.9% respectivamente, en los triglicéridos no se observaron cambios en la concentración, pero se observó una disminución de las lipoproteínas VLDL de pequeño y gran tamaño de 8'5% y 9'7% respectivamente y un aumento de las de medio tamaño de un 9.15%- El colesterol remanente disminuyó un 44.8%. En mujeres, el CT aumentó un 3.8%, el colesterol LDL aumentó un 19.9% y se produjo un aumento de las LDL de mayor tamaño de 11.6%, el colesterol HDL aumentó un 8.32% a expensas de las HDL de gran tamaño de 11.25%, los triglicéridos aumentaron un 3.4% a expensas de VLDL de pequeño y mediano tamaño, el colesterol remanente disminuyó un 50.3%, y la concentración de GlycA aumentó un 2.36%.

Conclusión: en los controles sanos, en hombres y mujeres, no se produce ningún cambio en la concentración de colesterol HDL con la analítica tradicional, en cambio, con la RMN se observa un aumento de las HDL medianas y grandes, siendo estas las más funcionales, y considerándose un factor protector del riesgo cardiovascular. En cuanto a los niveles de colesterol LDL, sí que se observan cambios en ambos sexos, produciendo un aumento a lo largo de los 8 años. Con la RMN, observamos que se produce una disminución de las lipoproteínas más aterogénicas, es decir, de las LDL pequeñas [JRV1] y por lo tanto, el aumento en la concentración total es a expensas de las LDL grandes, es decir, de la forma menos aterogénica. A pesar de que en la concentración de triglicéridos no se observan grandes cambios, sí que observamos un cambio sustancial al observar los cambios por RMN y un comportamiento diferencial entre sexos, en mujeres se produce un aumento de las partículas VLDL, correspondiendo a un metabolismo menos eficiente.

Hemos validado la hipótesis del estudio demostrando que el perfil lipídico avanzado puede revelar efectos relacionados con la edad y el sexo que no se detectan mediante la bioquímica rutinaria, en cuanto al metabolismo tanto del colesterol como de los triglicéridos.

Palabras clave: lipoproteínas (lipoproteins); sexo (sex); edad (age).

ABSTRACT

Cardiovascular diseases represent the leading cause of death in Spain, with both age and sex being key risk factors. On the other hand, among the most relevant preventable risk factors for developing CVD are lipid accumulation and inflammation. These parameters are usually measured through clinical analyses, but it has been seen that there are alterations that increase cardiovascular risk that cannot be observed with these methods, which is why new, more advanced methods have been developed, such as measuring lipoproteins with MRI where we can observe these changes. Therefore, the hypothesis of this work is to measure lipids and inflammation using MRI and reveal age and sex related changes that are not visible using conventional analysis.

Methodology: a population of 1758 people has been studied, of which 1010 are healthy controls. In addition, three groups of people with different presentations of diabetes have been studied. The different lipid parameters were measured in an Architect C8000 analyzer and LDL cholesterol was estimated using the Friedewald formula. And subsequently, the most advanced lipid profile was analyzed with the Liposcale® Test.

Results: in healthy controls, in men LDL increased by 14.0%, being at the expense of larger LDL, HDL increased by 6.14% at the expense of medium and large HDL of 18.1% and 8.9% respectively, in triglycerides no changes in concentration were observed, but a decrease in small and large VLDL lipoproteins of 8.5% and 9.7% respectively and an increase in medium-sized lipoproteins of 9.15% was observed. Remaining cholesterol decreased by 44.8%. In women, TC increased by 3.8%, LDL cholesterol increased by 19.9% at the expense of large LDL of 11.6%, HDL cholesterol increased by 8.32% at the expense of large HDL of 11.25%. triglycerides increased by 3.4% at the expense of small and medium-sized VLDL, remaining cholesterol decreased by 50.3%, and GlycA concentration increased by 2.36%.

Conclusion: in healthy controls, in men and women, there is no change in the concentration of HDL cholesterol with traditional analysis, however, with MRI an increase in medium and large HDL is observed, these being the most functional, and considered a protective factor of cardiovascular risk. Regarding LDL cholesterol levels, changes are observed in both sexes, producing an increase over 8 years. With MRI, we observe that there is a decrease in the most atherogenic lipoproteins, that is, in the small LDL, and therefore, the increase in the total concentration is at the expense of the large LDL, that is, in the least atherogenic form. Although no major changes are observed in the concentration of triglycerides, we do observe a substantial change when observing the changes by MRI and a differential behavior between sexes; in women there is an increase in VLDL particles, corresponding to a less efficient metabolism.

We have validated the study hypothesis by demonstrating that advanced lipid profile can reveal age and sex related effects that are not detected by routine biochemistry, regarding the metabolism of both cholesterol and triglycerides.

INTRODUCCIÓN

Según el INE (Instituto Nacional de Estadística), en España, en la primera mitad del año 2023 la principal causa de muerte fueron las enfermedades cardiovasculares, con una mortalidad del 27.1%, seguida del cáncer con un 25.8% (1). A nivel mundial, la enfermedad cardiovascular (ECV) representa aproximadamente un tercio de las defunciones. Los factores de riesgo cardiovascular establecen la probabilidad de tener una ECV, relacionándose con un incremento de la morbimortalidad. Los factores de riesgo tradicionales se pueden dividir en modificables: obesidad, sedentarismo, tabaquismo, dislipidemia, hipertensión y diabetes mellitus 2 (DM2); y no modificables: edad, sexo, antecedentes personales o familiares de ECV, menopausia o factores genéticos. La mayor parte del riesgo cardiovascular está representado por los factores de riesgo modificables (2). Todo ello provoca una carga significativa tanto en términos de salud como económicos para los sistemas de atención sanitaria. La prevención, tanto primaria como secundaria, sigue siendo esencial para reducir el impacto y las secuelas de la ECV de origen aterotrombótico (ECVA).

En la ECV ateromatosa debida a la acumulación de colesterol en las arterias de medio y gran calibre, los lípidos circulantes y la inflamación son factores de riesgo especialmente relevantes. Por un lado, la inflamación interviene en varias vías de la patogénesis de la ECVA y puede detectarse mediante marcadores convencionales como la proteína C reactiva (PCR) que indica inflamación aguda. Sin embargo, también disponemos de biomarcadores emergentes como la N-acetilglucosamina/galactosamina (Glyc-A), la cual podemos medir por resonancia magnética nuclear (RMN). Este parámetro nos informa de la inflamación subclínica sistémica y del riesgo cardiometabólico, pues la concentración de Glyc-A es mayor en enfermedades inflamatorias crónicas, por lo que niveles elevados se han asociado a mayor riesgo de eventos cardiovasculares (3).

Por otro lado, la dislipidemia implica alteraciones en las lipoproteínas plasmáticas, sobre todo aumento del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), siendo un factor crucial en la evaluación del riesgo de enfermedad aterosclerótica. Debido a que es un factor de riesgo modificable, es un objetivo importante en las estrategias de prevención. A pesar de los actuales avances, siguen observándose episodios de ECV en pacientes que, según las herramientas de evaluación de riesgo (entre ellas, el estudio de Framingham o tabla de riesgo SCORE (4)) no son considerados de alto riesgo e incluso sus niveles de c-LDL se encuentran dentro de la normalidad. Esto se conoce como riesgo residual, que se estima en un 50-70%, y supondría que existen otras alteraciones lipídicas y de otra índole que influyen en el riesgo cardiovascular (RCV). Como la dislipidemia aterogénica (DA), las alteraciones cualitativas de las partículas LDL, o el aumento del colesterol remanente (aquel transportado por las lipoproteínas ricas en triglicéridos). La diabetes y la dislipemia aterogénica son el paradigma del riesgo residual, donde concentraciones normales de colesterol LDL están acompañadas de alteraciones cualitativas del perfil lipídico como partículas LDL de pequeño tamaño, HDL disfuncionales o la presencia de colesterol remanente (5). Además de la medición de la concentración de colesterol plasmático, existen otras mediciones relacionadas con el metabolismo lipídico, que hacen referencia a la cantidad, tamaño, y estructura de las lipoproteínas. La investigación de estas partículas a través de la técnica de resonancia magnética nuclear (RMN) posibilita un análisis metabólico cuantitativo y cualitativo útil para la práctica clínica, pues de entre las partículas de LDL, las de menor tamaño, al tener mayor

densidad, son las que poseen mayor facilidad para infiltrar la pared arterial y adherirse a los proteoglicanos de la matriz extracelular. La utilización de Liposcale® (6) evalúa el número de partículas lipoproteicas de las 3 principales clases de lipoproteínas, VLDL, LDL y HDL, y 3 subclases de cada una de ellas (grandes, medianas y pequeñas). Su utilización puede beneficiar sobre todo a ciertos perfiles de pacientes, entre los que se incluyen: ECVA precoz o recurrente sin factores de RCV que lo justifique; discordancia entre las concentraciones de lípidos y el número de partículas, que ocurren principalmente en casos de síndrome metabólico, diabetes, hipertrigliceridemia, y obesidad; trastornos lipídicos complejos o infrecuentes, como las concentraciones muy elevadas de c-HDL; y situaciones clínicas en las que las técnicas de medición convencionales no pueden realizarse, como en los valores muy bajos de c-LDL (7).

Tanto los lípidos circulantes como la inflamación y, en consecuencia, el riesgo cardiovascular, están muy influenciados por la edad y el sexo de cada persona. Existen diversos estudios donde se describe la evolución de los lípidos con el paso de los años, incluso haciendo distinción por sexos (7,8,9). En la infancia las mujeres mostraron niveles de colesterol LDL, colesterol total (CT) y triglicéridos (TG) más altos que los hombres, mientras que el nivel de colesterol HDL era similar en ambos sexos. En cuanto a la mediana edad, se observa que los hombres presentan niveles de triglicéridos y LDL más elevados que las mujeres, y los niveles de HDL son menores. Por otro lado, en la vejez, los estudios muestran una reducción de todos los lípidos en general, siendo más acentuada en los hombres. No obstante, los resultados obtenidos únicamente muestran el cambio según los marcadores tradicionales, es decir, cuantificando los niveles séricos. Sin embargo, existe mucha menos bibliografía sobre los datos de variación de la cantidad de las lipoproteínas en función de su tamaño a lo largo de la vida que pueda aportar información sobre cambios relacionados con aspectos cualitativos de las lipoproteínas o la inflamación.

En este contexto, hipotetizamos que la medición de lípidos e inflamación mediante un método avanzado como la RMN puede revelar cambios relacionados con la edad y el sexo que no sean visibles mediante los marcadores convencionales.

Por lo tanto, objetivo de este estudio es describir, mediante los datos ofrecidos por la RMN funcional, cómo varían los lípidos y la inflamación con el tiempo, edad y sexo.

METODOLOGÍA

Diseño, entorno y población del estudio.

El estudio Di@bet.es es un estudio transversal de base poblacional nacional realizado en el período 2008-2010 (10). Se trata de una muestra aleatoria representativa de la población española. Para ello, se seleccionaron al azar cien centros de salud o su equivalente de todo el país, con una probabilidad de selección proporcional al tamaño de su población diana. Posteriormente, se seleccionaron aleatoriamente 100 personas de ≥ 18 años de cada centro de salud. De los adultos aptos, el 55.8% acudió a examen, de los cuales el 9.9% fueron excluidos (institucionalizados, enfermedad grave, embarazo o parto reciente), resultando una muestra final de 5072 individuos, de los cuales 2181 participaron en el seguimiento 8 años después.

Para llevar a cabo este estudio, seleccionamos los 1758 participantes del estudio Di@bet.es con datos disponibles del perfil lipoproteico en el estudio basal y en el seguimiento. A partir de esa población, generamos un grupo de sujetos con diabetes mellitus tipo 2 (considerando diabetes mellitus una glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl o tras una sobrecarga de glucosa oral ≥ 200 mg/dl), ya diagnosticada al inicio del estudio (n=164, en adelante denominados “personas con diabetes al inicio del seguimiento con tratamiento”); un grupo de sujetos con diabetes tipo 2 diagnosticada en el momento del estudio basal (n=66, en adelante denominados “personas con diabetes detectada al inicio del seguimiento y aún sin tratamiento”); un grupo de sujetos sin diabetes al inicio del estudio y con diabetes incidente al final del seguimiento (n=117, en adelante denominados “personas que han desarrollado diabetes durante el seguimiento”); y un grupo de sujetos sanos al inicio y al final del seguimiento (sin diabetes, prediabetes o accidente cardiovascular en el basal ni en el seguimiento, n=1010, en adelante denominados “controles sanos”); para poder comparar el perfil lipídico, lipoproteico e inflamatorio entre ellos.

Esta investigación se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética y de Investigación Clínica del Hospital Regional Universitario de Málaga (Málaga, España) además de otros comités regionales de ética y de investigación clínica de toda España. Se obtuvo el consentimiento del CEIm del IISPV para este sub-estudio en particular (Anexo.3).

Variables y procedimientos

Se invitó a los participantes a asistir a una única visita de examen en su centro de salud al inicio del estudio. La información se recopiló mediante un cuestionario estructurado administrado por un entrevistador, seguido de un examen físico y una toma de muestras de sangre. Se tuvo en cuenta la información sobre edad, sexo, se midieron el peso y la talla y se calculó el índice de masa corporal (IMC) como peso (kg)/talla (m^2). También se registraron antecedentes médicos y medicación. Los criterios de hipertensión que se utilizaron fueron una tensión arterial sistólica (TAs) > 140 mmHg y/o una tensión arterial diastólica (TAd) > 90 mmHg.

Las muestras de sangre, obtenidas en ayunas al inicio y después del seguimiento, se centrifugaron inmediatamente y el suero se congeló hasta su análisis. Las muestras fueron gestionadas por el laboratorio de bioquímica del Hospital Regional Universitario de Málaga, el Biobanco IBIMA y por el Biorepositorio CIBERDEM (Biobanco IDIBAPS).

Mediciones de lípidos

Mediciones de lípidos estándar.

Los niveles séricos (mg/dL) de triglicéridos (TG), colesterol total (CT) y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) se midieron en un analizador Architect C8000 (Abbott Laboratories SA). El colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) se estimó mediante la fórmula de Friedewald.

Análisis de concentración y diámetro de las lipoproteínas

El análisis de lipoproteínas se realizó utilizando el test Liposcale® Test (CE, ISO 13.485 aprobado), una prueba avanzada de lipoproteínas basada en espectroscopía bidimensional

(2D) de $^1\text{H-NMR}$ (resonancia magnética nuclear de protones) ordenada por difusión (5). Antes del análisis de $^1\text{H-NMR}$, se diluyeron 200 μL de suero con 50 μL de agua deuterada y 300 μL de solución tampón fosfato 50 mM a pH 7.4. Los espectros de $^1\text{H-NMR}$ se registraron a 306 K en un espectrómetro Bruker Avance III 600 que funciona a una frecuencia de protones de 600.20 MHz. La señal de metilo se deconvolucionó mediante el uso de funciones de Lorentz para determinar la concentración de lípidos de las principales clases de lipoproteínas (VLDL, LDL y HDL) y sus coeficientes de difusión asociados al tamaño. A continuación, se combinaron las concentraciones de lípidos con su volumen de partículas asociado para cuantificar el número de partículas necesario para transportar la concentración de lípidos medida de cada subclase de lipoproteínas, calculando las concentraciones de partículas de VLDL (VLDL-p), LDL (LDL-p) y HDL (HDL-p) y de las subclases de gran, mediano y pequeño tamaño para cada una de ellas.

Los coeficientes de variación para el número de partículas se situaron entre 2% y 4%, y para los tamaños de partículas fueron inferiores a 0.3%. Estos análisis se realizaron en las instalaciones de Biosfer Teslab.

Análisis de Glicoproteínas

La región del espectro de RMN-H donde resuenan las glicoproteínas (2,15-1,90 ppm) se analizó utilizando varias funciones analíticas según un procedimiento publicado previamente (11). El área de Glyc-A se determinó y proporcionó la concentración de grupos acetilo de N-acetilglucosamina y N-acetilgalactosamina unidas a proteínas (3).

Estadística

La comparación entre las mediciones basales y de seguimiento se realizó mediante la prueba T de Student pareada para las variables distribuidas normalmente y la prueba de rangos con signo de Wilcoxon para las variables sin distribución normal. Las diferencias entre hombres y mujeres en el cambio de las mediciones de lípidos y lipoproteínas se evaluaron mediante ANCOVA controlando edad, IMC y medicación hipolipemiente. Para todos los análisis se utilizó el software MATLAB 2024a (Mathworks Inc).

RESULTADOS

En la Tabla.1 se muestran las características basales de los participantes en conjunto y según los diferentes subgrupos de estudio.

Dividimos la muestra total de personas ($n = 1758$) en varios grupos: toda la muestra ($n = 1758$), controles sanos ($n = 1010$), personas con diabetes detectada al inicio del seguimiento y aún sin tratamiento ($n = 66$), personas con diabetes al inicio del seguimiento y con tratamiento ($n = 164$) y personas que han desarrollado diabetes durante el seguimiento ($n = 117$); a los cuáles se midieron las variables al inicio del estudio, y al cabo de 8 años para poder valorar los cambios en toda la población, y en los diferentes grupos individualmente. Se estudiaron tanto los cambios en los marcadores lipídicos convencionales, como en las subclases de lipoproteínas obtenidas por RMN.

El **total de la muestra estudiada** (Tabla.2) está formado por una muestra de 1758 personas: 1019 mujeres y 739 hombres, de una mediana de edad de 50 años y con una mediana de

IMC de 27.68 kg/m². Respecto al colesterol total, observamos que se produce una disminución del 2.3% en hombres y un aumento del 1.8% en mujeres.

En hombres se observa que la concentración sérica de colesterol LDL aumentó significativamente un 8.1%. Sin embargo, el análisis de las subclases reveló que las LDL pequeñas y las LDL medianas disminuyeron un 18.0% y 6.1%, respectivamente y que fueron las LDL de mayor tamaño las que aumentaron un 2.7%. En mujeres, se observó la misma tendencia. Un aumento estadísticamente significativo de un 15.7% en el colesterol transportado por las LDL, aunque al analizar la concentración de subclases de lipoproteínas se observó una disminución de un 15.9% y un 5.9% en las LDL pequeñas y medianas, respectivamente, y un aumento de un 9.3% en las LDL de mayor tamaño.

En cuanto a la HDL en hombres, se observó un aumento estadísticamente significativo del colesterol HDL de un 3.0%. El análisis de las subclases de HDL reveló un aumento de las HDL de medio y gran tamaño de 19.2% y 10.1%, respectivamente, pero una disminución de lipoproteínas HDL de menor tamaño de un 13.1%. En cuanto a mujeres, se observó la misma tendencia. Un aumento de un 6.8% en el colesterol HDL, una disminución de la concentración de partículas HDL de pequeño tamaño de un 16.8%, un aumento de las de mediano tamaño de un 15.3% y un aumento de un 9.8% de las de mayor tamaño.

En los triglicéridos, se observó un modesto aumento del 1.5% en la concentración de triglicéridos, explicado por un incremento de un 14.2% de las lipoproteínas VLDL medianas. En hombres, aunque no se observó un cambio en los niveles de triglicéridos, sí que se observó una disminución de la concentración de lipoproteínas VLDL de pequeño y gran tamaño de 12.6% y 13.2% respectivamente y un aumento de las de medio tamaño de un 8.3%.

En referencia al colesterol VLDL o colesterol remanente, observamos una disminución tanto en hombres como en mujeres (43.4% y 46.8% respectivamente).

En cuanto a la concentración de colesterol no-HDL, se observa una disminución significativa en hombres del 4.5%.

En relación con la inflamación, se observa un modesto aumento, aunque significativo en mujeres del 1.4%, y en hombres una disminución de 0.9% en la concentración de Glyc-A.

A continuación, describimos los cambios identificados en los diferentes grupos de estudio:

El grupo de **controles sanos** (Tabla.3) está formado por una muestra de 1010 personas: 656 mujeres y 354 hombres. Al tratarse de la mayoría de las personas estudiadas, los resultados mantienen las mismas tendencias que los observados en el total de la población. En el colesterol total, se observó un aumento del 3.8% en mujeres únicamente.

En hombres se observan los siguientes cambios estadísticamente significativos, la concentración sérica de LDL aumentó un 14.0%, y se acompañó de los siguientes cambios en las concentraciones de subclases de LDL: las lipoproteínas LDL pequeñas y las LDL medianas disminuyeron un 16.2% y 3.8%, respectivamente y las LDL de mayor tamaño aumentaron un 4.2%. En mujeres, se observó un aumento estadísticamente significativo de un 19.9% en el colesterol transportado por las LDL, y en cuanto a la concentración de

lipoproteínas se observó una disminución de un 15.4% y un 1.6% en las LDL pequeñas y medianas, respectivamente, y un aumento de un 11.6% en las LDL de mayor tamaño. Si comparamos los cambios entre hombres y mujeres, podemos observar que el colesterol total y el colesterol LDL aumenta más en mujeres que en hombres de forma significativa. Y analizando más en detalle, observamos que las LDL pequeñas disminuyen más en hombres y las LDL grandes aumentan más en las mujeres que en los hombres, de manera significativa. (Figura.1).

En cuanto a la HDL en hombres, se observó un aumento estadísticamente significativo del colesterol HDL de un 6.14%, al estudiar los cambios de las distintas subclases de HDL se observó una disminución de la concentración de las lipoproteínas HDL de menor tamaño de un 12.98%, y un aumento de las HDL de medio y gran tamaño de 18.1% y 8.9%, respectivamente. Entre las mujeres, se observó un aumento de un 8.32% en el colesterol HDL, distribuido de la siguiente manera entre las subclases de HDL: una disminución de la concentración de partículas HDL de pequeño tamaño de un 16.7%; y un aumento de las de medio y gran tamaño del 15.1% y 11.3% respectivamente. La disminución de HDLs de pequeño tamaño fue mayor entre mujeres que entre hombres (Figura.2).

En los triglicéridos, en mujeres se observó un incremento de un 3.4%. En el análisis de las subclases de VLDL se observó un aumento de un 2.2% y 15.4% de las VLDL de pequeño y mediano tamaño, respectivamente; mientras que en hombres se observó una disminución de la concentración de lipoproteínas VLDL de pequeño y gran tamaño de 8.5% y 9.7% respectivamente y un aumento de las de medio tamaño de un 9.15%. Observamos un comportamiento diferencial en función del sexo, ya que en los hombres las VLDL pequeñas y grandes disminuyen y en las mujeres estos valores aumentan.

En referencia al colesterol VLDL o colesterol remanente, observamos una disminución en hombres del 44.8%, y una disminución en mujeres del 50.3%.

En cuanto a la concentración de colesterol no-HDL, se observa un aumento significativo únicamente en mujeres del 2.17%.

En relación con la inflamación, se observa un aumento significativo en mujeres del 2.36% en la concentración de Glyc-A.

El grupo de **personas con diabetes detectada al inicio del seguimiento y aún sin tratamiento** (Tabla.4) está formado por una muestra mucho más reducida, de 66 personas: 24 mujeres y 42 hombres. Observamos que respecto al colesterol total, hubo una disminución en ambos sexos, del 5.9% en hombres y del 0.3% en mujeres.

Tanto en hombres como en mujeres, aunque no hubo cambios en la concentración de colesterol LDL, se observó una disminución estadísticamente significativa de la concentración de LDL pequeñas, del 24.8% en hombres y del 18.7% en mujeres. (Figura.3)

Respecto al HDL, aunque no se observaron cambios en la concentración de colesterol HDL, sí que hubo variaciones en las subclases de HDL. En hombres, se observó una disminución de las lipoproteínas HDL de menor tamaño de un 11.2%, y un aumento de las HDL de medio y gran tamaño de 11.4% y 7.1%, respectivamente. En cuanto a mujeres, se observa una disminución de la concentración de partículas HDL de pequeño tamaño de un 20.7%, y un

aumento de las de mediano tamaño y grandes de un 16.6% y un 10.5% respectivamente. (Figura.4)

En hombres se observó una disminución estadísticamente significativa de los triglicéridos de un 24.3%, debida principalmente a una disminución de la concentración de lipoproteínas VLDL de pequeño y gran tamaño de 41.8% y 30.3% respectivamente. Aunque en las mujeres no se observó ningún cambio en la concentración de triglicéridos, si que pudimos detectar una disminución de las lipoproteínas VLDL de pequeño y gran tamaño de 20.0% y 21.2% respectivamente. (Figura.5)

En referencia al colesterol remanente, observamos una disminución en hombres y mujeres (46.4%, y 39.2%).

En cuanto a la concentración de colesterol no-HDL, en hombres se observa una disminución significativa del 12.0%.

En relación con la inflamación, se observa una disminución significativa en hombres del 16.7% en la concentración de Glyc-A.

El grupo de **personas con diabetes al inicio del seguimiento y con tratamiento** (Tabla.5) está formado por una muestra de 164 personas: 89 hombres y 75 mujeres. En hombres, se observa una disminución del colesterol total del 9.0%.

En cuanto a los niveles de colesterol LDL no se observaron cambios en ninguno de los dos sexos. En cambio, en el análisis de las subclases de LDL, podemos observar una disminución de las LDL pequeñas estadísticamente significativas, tanto en hombres como en mujeres del 18.0% y 14.4% respectivamente, y una disminución de las LDL medianas en mujeres del 9.2%. (Figura.6).

Respecto a la HDL, aunque no hay cambios significativos en la concentración de HDL, en hombres, se observó una disminución de las lipoproteínas HDL de menor tamaño de un 18.8%, y un aumento de las HDL de medio y gran tamaño de 24.6% y 14.6%, respectivamente. En cuanto a mujeres, se observa una disminución de la concentración de partículas HDL de pequeño tamaño de un 14.8%, y un aumento de las de mediano tamaño y gran tamaño de un 19.8% y un 8.0% respectivamente. Observamos una diferencia entre sexos, ya que en los hombres aumentan más las partículas grandes HDL que en las mujeres. (Figura.7).

En cuanto a los triglicéridos, no se observó ningún cambio con la analítica clásica. Pero en el análisis por RMN, en hombres se observó una disminución significativa de las lipoproteínas VLDL de pequeño y gran tamaño de 13.9% y 18.2% respectivamente. (Figura.8).

En referencia al colesterol remanente, se observa una disminución en hombres (36.6%) y en mujeres (27.1%).

En cuanto a la concentración de colesterol no-HDL, en hombres se observa una disminución significativa del 10.4%

El grupo de **personas que han desarrollado diabetes durante el seguimiento** (Tabla.6). Está compuesto por 117 personas: 58 hombres y 59 mujeres. En el colesterol total se observa una disminución en ambos sexos, del 7.7% en hombres y del 4.4% en mujeres.

A pesar de que no se observaron cambios en los niveles de colesterol LDL ni en hombres ni en mujeres, si observamos las subclases sí observamos cambios. En hombres se observaron los siguientes cambios estadísticamente significativos: las lipoproteínas LDL pequeñas y las LDL medianas disminuyeron un 26.7% y 13.6%, respectivamente. En mujeres, se observó una disminución estadísticamente significativa de un 19.1% de las lipoproteínas pequeñas y una disminución significativa de un 13.1% de las medianas.

En cuanto a la HDL en hombres, analíticamente no se observan cambios, pero analizando las diferentes subclases de HDL, se observó un aumento de las lipoproteínas HDL de mediano y gran tamaño de un 19.8% y un 13.2%, respectivamente. En cuanto a mujeres, se observó una disminución de la concentración de partículas HDL de pequeño tamaño de un 17.3%, y un aumento de las de medio y gran tamaño de un 10.6% y un 3.2%, respectivamente.

En los triglicéridos, tampoco observamos cambios en los niveles analíticos, pero en los resultados proporcionados por RMN, se observó un aumento de un 15.8% de las lipoproteínas VLDL mediano tamaño en mujeres, y una disminución en hombres de la concentración de lipoproteínas VLDL de pequeño y gran tamaño de 26.3% y 21.4% respectivamente.

En referencia al colesterol remanente, se observó una disminución tanto en hombres como en mujeres (31.7% y 42.0% respectivamente).

En cuanto a la concentración de colesterol no-HDL, se observa una disminución estadísticamente significativa en hombres de un 10.2%, y en mujeres de un 6.5%.

DISCUSIÓN

En este estudio hemos intentado identificar los cambios producidos en el perfil lipídico a lo largo del tiempo, prestando especial atención a las diferencias entre sexos. La aportación de nuestro trabajo es el análisis del perfil de subclases de lipoproteínas mediante RMN. El propósito al utilizar esta metodología es detectar alteraciones de perfil lipídico con implicaciones funcionales que no pueden ser detectadas mediante en análisis lipídico clásico.

El objetivo principal ha sido poder describir los cambios en el perfil lipídico asociados con la edad en un grupo de 1010 personas sin diabetes ni patología cardiovascular. También hemos incluido tres grupos de personas con diabetes por el interés que el estudio de su perfil lipídico tiene en relación con la ECV. Sin embargo, estos tres grupos, tanto por su menor tamaño como por factores confusores como la intervención farmacológica, de la que disponemos sólo información limitada, ofrecen resultados que deben ser interpretados con mucha cautela. Por ello, nos centraremos de manera especial en el grupo control. A continuación, se interpretan los cambios detectados en relación con el transporte reverso de colesterol (HDL), el transporte de colesterol a los tejidos (LDL), el transporte de los TG (VLDL) y la inflamación.

Colesterol transportado por las HDL:

El colesterol transportado por las HDL juega un papel clave en la protección cardiovascular ya que es el encargado de eliminar el exceso de colesterol de los tejidos, especialmente de las arterias, para su eliminación a través del hígado (12), lo que denominamos transporte reverso de colesterol. En líneas generales, no se detectan cambios significativos en el colesterol transportado por las HDL en los controles sanos de ambos sexos, lo cual sugiere que un envejecimiento en ausencia de patologías no va asociado a una disminución del transporte reverso de colesterol.

Sin embargo, de nuevo el análisis de las subclases de HDL por RMN revela cambios en los diferentes grupos estudiados. Observamos una disminución de las HDL pequeñas en todos los grupos y sexos, a excepción de los hombres en el grupo de personas que desarrollaron diabetes, y un aumento de las HDL medianas y HDL grandes. Por tanto, podemos afirmar que el aumento de colesterol HDL en el grupo “controles sanos” es a expensas de las lipoproteínas medianas y grandes. Al disminuir las HDL pequeñas (las menos funcionales) y aumentar las medianas y grandes, podría considerarse un factor protector de riesgo cardiovascular, tanto en hombres como en mujeres, ya que las HDL pequeñas son las menos eficientes en el transporte reverso de colesterol (13).

En estudios previos (14), se observa que las personas con diabetes tienen mayor número de partículas HDL pequeñas. En nuestro estudio, encontramos un resultado controvertido en este aspecto, pues observamos que existe una clara disminución de las partículas pequeñas de HDL en los grupos de “personas con diabetes detectada al inicio del seguimiento y aún sin tratamiento” y “personas con diabetes al inicio del seguimiento con tratamiento”. Esto podría explicarse porque en estos grupos existe mayor porcentaje de personas en tratamiento con fármacos hipolipemiantes, tal y como podemos observar en la Tabla descriptiva.

Colesterol transportado por las LDL:

El colesterol transportado por las LDL es el que debemos considerar como más aterogénico ya que es el que deposita colesterol a los tejidos, incluidas las arterias (8,15). Si observamos los cambios que se han producido a lo largo de los 8 años en la concentración de colesterol LDL, en toda la muestra observamos que ha habido un aumento, tanto en hombres como en mujeres lo cual en principio se asocia a un perfil más aterogénico. Este aumento es únicamente significativo en el grupo “controles sanos” y está de acuerdo con estudios anteriores (8), siendo mayor en las mujeres. En el resto de grupos, no se ha observado cambio en las concentraciones de LDL a lo largo de los 8 años, lo cual, en los grupos con personas con diabetes podría explicarse por las intervenciones farmacológicas y de estilo de vida.

Como habíamos hipotetizado, el análisis mediante RMN nos permite observar que este aumento es a expensas del aumento de las lipoproteínas LDL grandes, tanto en hombres como en mujeres, pero siendo mayor en mujeres. En este mismo grupo, observamos que las lipoproteínas LDL pequeñas disminuyen considerablemente en ambos sexos y las LDL medianas también disminuyen, pero en menor medida. Esta es una observación de gran interés clínico ya que nos permite constatar como en personas sanas, aunque el paso del tiempo va asociado a un aumento de colesterol LDL, este se produce de la manera menos aterogénica posible, es decir, con un aumento de las LDL de mayor tamaño (que tienen poca

capacidad de entrar en la arteria) y una disminución de las de pequeño tamaño (las que tienen mayor capacidad de penetrar la pared arterial). Es interesante constatar que, en los grupos con presencia o aparición de diabetes, aunque no hay aumento de colesterol LDL, sí que se observa la misma disminución de LDL de pequeño tamaño. Así como el hecho de que los cambios observados siguen la misma tendencia en ambos sexos.

Triglicéridos y colesterol transportados por las VLDL:

Las VLDL son las lipoproteínas encargadas de transportar los TG, aunque transportan también colesterol. Cuando el metabolismo de los TG está afectado, el colesterol de las VLDL se acumula en lo que denominamos colesterol remanente (16).

Entre los controles sanos observamos que los cambios en los TG a lo largo del tiempo tienen poca implicación clínica, un leve aumento, aunque significativo, de un 3% entre las mujeres y ningún cambio significativo entre los hombres. Sin embargo, el análisis mediante RMN de la concentración de partículas VLDL nos permite detectar una diferencia sustancial entre sexos, ya que las subclases (grandes, medianas y pequeñas) tienden claramente a subir en mujeres mientras que tienen un comportamiento contrario en hombres. En principio, el aumento en la concentración de partículas VLDL en mujeres indicaría un metabolismo menos eficiente caracterizado por una mayor síntesis hepática de lipoproteínas y un menor aclaramiento de las mismas, característico de la dislipemia aterógena (17). Otra observación interesante es la marcada disminución en colesterol remanente (el colesterol de las VLDL) de cerca de un 45%, tanto en hombres como en mujeres. Aunque esta disminución porcentual se corresponde con una disminución muy discreta en la cantidad absoluta del colesterol VLDL, tiene interés clínico a la luz de los recientes estudios que señalan al colesterol VLDL como un elemento clave en la arteriosclerosis (18). El colesterol remanente se considera muy aterogénico, ya que sus partículas tienen la capacidad de depositarse en la pared arterial, contienen elevada cantidad de colesterol y generan una notable respuesta inflamatoria, por lo que está muy relacionado con el riesgo cardiovascular, independientemente de la concentración de colesterol LDL (16).

Como se comenta al inicio de esta discusión, los datos de los grupos con distintas presentaciones de diabetes son de muy difícil interpretación dado que no disponemos del detalle del tratamiento recibido durante el seguimiento. Sin embargo, parecen de interés algunas disminuciones importantes como la que se observan entre las personas con diabetes diagnosticada durante la incorporación al estudio. Según estudios previos, se ha observado que los niveles de triglicéridos se correlacionan con los niveles glucémicos, por lo tanto, si hay un adecuado control glucémico con tratamiento, se puede tener un buen control de los triglicéridos, por eso en este grupo se ha observado esta disminución, ya que al empezar el tratamiento se ha podido realizar el control metabólico (14).

LIMITACIONES: Aunque el objetivo del estudio era describir los cambios en la población general sana para lo cual la muestra es adecuada, los grupos de personas con diabetes no permiten sacar conclusiones tanto por su tamaño como por no contar con información relevante sobre su tratamiento. Sin embargo, nos ha parecido útil incluir los datos para ilustrar las diferencias con la población sana. En relación con la inflamación, al no disponer de parámetros clásicos como la proteína C reactiva no hemos podido realizar la comparativa entre métodos clásicos y convencionales, aunque los cambios detectados son muy discretos.

CONCLUSIÓN: Hemos podido confirmar la hipótesis del trabajo en cuanto a la capacidad del

perfil lipídico avanzado para poner de manifiesto efectos de la edad o el sexo que no son observables en la bioquímica de rutina, tanto en relación al metabolismo del colesterol como al de los triglicéridos.

BIBLIOGRAFÍA

1. INEbase / Sociedad /Salud /Estadística de defunciones según la causa de muerte / Últimos datos [Internet]. [citado 30 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175
2. Global Effect of Modifiable Risk Factors on Cardiovascular Disease and Mortality. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 5 de octubre de 2023 [citado 30 de mayo de 2024];389(14):1273-85. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2206916>
3. Fuertes-Martín R, Correig X, Vallvé JC, Amigó N. Human Serum/Plasma Glycoprotein Analysis by 1H-NMR, an Emerging Method of Inflammatory Assessment. *J Clin Med* [Internet]. 1 de febrero de 2020 [citado 30 de mayo de 2024];9(2). Disponible en: </pmc/articles/PMC7073769/>
4. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España ARTÍCULO ORIGINAL Calibrating the SCORE Cardiovascular Risk Chart for Use in Spain [Internet]. Disponible en: www.revespcardiol.org
5. Lawler PR, Akinkuolie AO, Chu AY, Shah SH, Kraus WE, Craig D, et al. Atherogenic Lipoprotein Determinants of Cardiovascular Disease and Residual Risk Among Individuals With Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 1 de julio de 2017 [citado 30 de mayo de 2024];6(7). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28733430/>
6. Mallol R, Amigó N, Rodríguez MA, Heras M, Vinaixa M, Plana N, et al. Liposcale: a novel advanced lipoprotein test based on 2D diffusion-ordered 1H NMR spectroscopy. *J Lipid Res*. 1 de marzo de 2015;56(3):737-46.
7. Pintó X, Masana L, Civeira F, Real J, Ibarretxe D, Candas B, et al. Consensus document of an expert group from the Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA) on the clinical use of nuclear magnetic resonance to assess lipoprotein metabolism (Liposcale®). *Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis*. 1 de septiembre de 2020;32(5):219-29.
8. Holven KB, Roeters van Lennep J. Sex differences in lipids: A life course approach. *Atherosclerosis*. 1 de noviembre de 2023;384:117270.
9. Balder JW, de Vries JK, Nolte IM, Lansberg PJ, Kuivenhoven JA, Kamphuisen PW. Lipid and lipoprotein reference values from 133,450 Dutch Lifelines participants: Age- and gender-specific baseline lipid values and percentiles. *J Clin Lipidol* [Internet]. 1 de julio de 2017 [citado 30 de mayo de 2024];11(4):1055-1064.e6. Disponible en: <http://www.lipidjournal.com/article/S1933287417303331/fulltext>
10. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia* [Internet]. 11 de enero de 2012 [citado 30 de mayo de 2024];55(1):88-93. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-011-2336-9>
11. Fuertes-Martín R, Taverner D, Vallvé JC, Paredes S, Masana L, Correig Blanchar X, et al. Characterization of 1H NMR Plasma Glycoproteins as a New Strategy To Identify Inflammatory Patterns in Rheumatoid Arthritis. *J Proteome Res* [Internet]. 2 de noviembre de

- 2018 [citado 30 de mayo de 2024];17(11):3730-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30353728/>
12. Yubero-Serrano EM, Alcalá-Díaz JF, Gutiérrez-Mariscal FM, Arenas-de Larriva AP, Peña-Orihuela PJ, Blanco-Rojo R, et al. Association between cholesterol efflux capacity and peripheral artery disease in coronary heart disease patients with and without type 2 diabetes: from the CORDIOPREV study. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 1 de diciembre de 2021 [citado 30 de mayo de 2024];20(1):1-10. Disponible en: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-021-01260-3>
 13. Santos-Gallego CG, Requena-Ibáñez JA, Badimón JJ. HDL: un nuevo biomarcador para la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 1 de noviembre de 2022 [citado 30 de mayo de 2024];75(11):858-60. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es-hdl-un-nuevo-biomarcador-insuficiencia-articulo-S0300893222001762>
 14. Cuevas M. A, Alonso K R. DISLIPIDEMIA DIABÉTICA. *Revista Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 1 de marzo de 2016 [citado 30 de mayo de 2024];27(2):152-9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-dislipidemia-diabetica-S0716864016300049>
 15. Hernández-Mijares A, Ascaso JF, Blasco M, Brea Á, Díaz Á, Mantilla T, et al. Riesgo cardiovascular residual de origen lipídico. Componentes y aspectos fisiopatológicos. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis* [Internet]. 1 de marzo de 2019 [citado 30 de mayo de 2024];31(2):75-88. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-arteriosclerosis-15-articulo-riesgo-cardiovascular-residual-origen-lipidico--S0214916818300858>
 16. Pintó X, Fanlo M, Esteve V, Millán J, Blanco A, Blasco M, et al. Colesterol remanente, riesgo vascular y prevención de la arteriosclerosis. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis* [Internet]. 1 de julio de 2023 [citado 30 de mayo de 2024];35(4):206-17. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-arteriosclerosis-15-articulo-colesterol-remanente-riesgo-vascular-prevencion-S0214916823000086>
 17. Van Zwol W, Van De Sluis B, Ginsberg HN, Kuivenhoven JA. VLDL Biogenesis and Secretion: It Takes a Village. *Circ Res* [Internet]. 19 de enero de 2024 [citado 1 de junio de 2024];134(2):226-44. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCRESAHA.123.323284>
 18. Doi T, Langsted A, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol, LDL cholesterol, and apoB absolute mass changes explain results of the PROMINENT trial. *Atherosclerosis* [Internet]. 1 de junio de 2024 [citado 1 de junio de 2024];393. Disponible en: <http://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021915024001163/fulltext>

ANEXO 1

Tabla 1. Características basales de los participantes en conjunto y según los diferentes subgrupos de estudio.

	Toda la muestra, n=1758	Controles sanos, n=1010	Personas con diabetes al inicio del seguimiento con tratamiento, n=164	Personas con diabetes al inicio del seguimiento sin tratamiento n=66	Personas que han desarrollado diabetes durante el seguimiento, n=117
Hombres, n (%)	739 (42.04)	354 (35.05)	89 (54.27)	42 (63.64)	58 (49.57)
Mujeres, n (%)	1019 (57.96)	656 (64.95)	75 (45.73)	24 (36.36)	59 (50.43)
Hipertensión, n (%)	753 (42.95)	265 (26.24)	128 (78.53)	49 (75.38)	74 (63.79)
Medicación hipolipemiente, n (%)	260 (14.79)	76 (7.52)	69 (42.07)	13 (19.70)	24 (20.51)
Edad (años)	50.00 (39.00-62.00)	43.00 (35.00-54.00)	63.00 (57.00-69.00)	62.00 (51.00-68.00)	59.00 (48.00-65.00)
IMC (Kg/m ²)	27.68 (24.65-30.93)	26.15 (23.58-29.27)	30.05 (27.11-32.54)	31.02 (28.67-33.25)	30.43 (28.29-33.92)
Tensión sistólica (mmHg)	129.00 (116.00-142.67)	123.00 (111.50-135.00)	144.00 (130.00-156.75)	138.33 (126.00-151.33)	138.33 (124.25-149.33)
Tensión diastólica (mmHg)	76.50 (70.00-83.50)	74.50 (67.50-80.00)	79.00 (73.38-86.50)	81.50 (73.50-90.00)	79.00 (73.42-86.25)
Glucosa basal (mg/dL)	94.32 (86.22-103.86)	90.00 (82.98-96.48)	139.32 (118.89-166.14)	131.04 (116.82-145.44)	104.40 (96.34-113.81)
Insulina basal (U/ml)	54.90 (39.90-78.30)	48.60 (36.70-65.80)	63.70 (44.95-99.20)	90.20 (59.33-125.52)	72.30 (53.05-102.10)

*IMC: índice de masa corporal.

*La tabla representa los datos numéricos (el porcentaje y el número de participantes) y las medias (DS) y medianas (rango intercuartílico).

Tabla 2. Cambios en triglicéridos, colesterol e inflamación en toda la muestra.

TODA LA MUESTRA												
VARIABLES	TODA LA MUESTRA (n = 1758)				HOMBRES (n = 739)				MUJERES (n = 1019)			
	Basal	Seguimiento	Cambio (%)	p valor	Basal	Seguimiento	Cambio (%)	p valor	Basal	Seguimiento	Cambio (%)	p valor
TRIGLICÉRIDOS												
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	102.75 (75.29-143.49)	103.00 (73.25-146.00)	-0.57 (-22.56-29.67)	0,66	116.03 (84.15-164.75)	117.00 (81.00-159.00)	-3.44 (-27.27-28.40)	0,081	93.89 (69.09-128.65)	96.00 (70.00-134.00)	1.52 (-19.38-30.39)	0,021
VLDL total (nmol/L)	40.34 (29.28-62.30)	40.28 (30.05-57.64)	-3.12 (-27.38-29.09)	<0.001	50.06 (33.97-77.58)	44.01 (32.52-63.36)	-10.80 (-38.54-23.77)	<0.001	35.81 (26.95-52.89)	37.46 (29.15-52.92)	1.80 (-20.31-31.91)	0,22
VLDL-pequeña (nmol/L)	34.74 (25.44-55.06)	34.69 (25.79-50.13)	-4.30 (-28.70-28.06)	<0.001	43.53 (29.47-69.48)	37.98 (28.02-55.41)	-12.62 (-39.43-20.62)	<0.001	30.92 (23.52-45.85)	32.18 (24.93-46.13)	-0.17 (-21.10-31.97)	0,666
VLDL-mediana (nmol/L)	4.08 (2.80-5.58)	4.49 (3.30-5.98)	11.26 (-21.12-61.03)	<0.001	4.33 (3.10-6.14)	4.76 (3.41-6.52)	8.26 (-27.25-56.88)	0,003	3.87 (2.62-5.21)	4.31 (3.23-5.53)	14.21 (-16.95-64.75)	<0.001
VLDL-grande (nmol/L)	1.17 (0.84-1.63)	1.11 (0.85-1.48)	-6.38 (-27.47-23.80)	<0.001	1.37 (1.01-1.91)	1.23 (0.94-1.62)	-13.21 (-34.87-18.27)	<0.001	1.02 (0.74-1.40)	1.03 (0.81-1.34)	-1.00 (-22.02-28.78)	0,318
COLESTEROL												
COLESTEROL (mg/dL)	197.22 (172.08-222.35)	195.00 (171.00-221.00)	0.01 (-11.43-12.93)	0,77	196.44 (172.08-218.87)	188.00 (164.00-214.00)	-2.25 (-13.80-10.72)	<0.001	197.60 (171.69-227.38)	200.00 (175.00-226.00)	1.80 (-9.72-15.56)	0,006
Col-LDL (mg/dL)	105.38 (85.07-125.68)	115.60 (94.95-138.20)	12.63 (-6.72-34.00)	<0.001	107.12 (86.62-125.68)	113.70 (92.80-135.20)	8.07 (-11.14-28.72)	<0.001	103.25 (84.30-125.68)	117.40 (97.40-140.80)	15.73 (-3.37-37.14)	<0.001
Col-HDL (mg/dL)	51.04 (43.31-59.55)	54.00 (44.00-64.00)	4.90 (-7.24-19.20)	<0.001	46.02 (39.44-53.36)	47.00 (40.00-56.00)	3.02 (-8.09-17.23)	<0.001	55.30 (47.18-63.90)	59.00 (49.00-68.00)	6.81 (-6.90-20.16)	<0.001
Col-VLDL (mg/dL)	37.12 (30.94-44.86)	20.40 (14.60-28.60)	-45.23 (-58.23--25.99)	<0.001	38.86 (32.48-46.79)	22.90 (16.00-31.20)	-43.35 (-57.59--21.71)	<0.001	36.35 (29.78-43.70)	19.20 (14.00-26.80)	-46.83 (-58.81--28.88)	<0.001
col-ppHDL (mg/dL)	144.24 (119.10-168.99)	139.00 (116.00-163.00)	-2.03 (-15.92-14.47)	<0.001	148.11 (124.81-170.34)	141.00 (115.00-162.00)	-4.50 (-18.85-11.92)	<0.001	141.53 (117.07-167.54)	138.00 (117.00-163.00)	-0.32 (-13.83-16.62)	0,661
LDL-total (nmol/L)	1385.19 (1211.42-1571.88)	1223.82 (1086.34-1378.80)	-10.41 (-21.70-0.90)	<0.001	1410.06 (1208.49-1600.35)	1205.65 (1071.62-1371.21)	-12.42 (-24.40--0.23)	<0.001	1360.91 (1212.96-1552.18)	1230.28 (1100.92-1386.82)	-8.98 (-18.71-1.48)	<0.001
LDL-pequeña (nmol/L)	773.80 (696.02-877.52)	645.76 (583.65-721.51)	-16.79 (-26.28--6.56)	<0.001	810.48 (720.19-927.22)	659.69 (597.38-745.18)	-18.04 (-28.38--7.49)	<0.001	752.29 (683.22-839.34)	635.34 (574.77-704.43)	-15.92 (-24.99--5.82)	<0.001
LDL-mediana (nmol/L)	402.21 (311.73-493.57)	372.23 (299.50-451.68)	-5.95 (-24.60-16.00)	<0.001	380.02 (288.89-465.90)	348.84 (279.13-431.36)	-6.07 (-26.58-17.57)	<0.001	417.96 (327.47-512.23)	384.80 (316.29-466.76)	-5.86 (-23.00-14.95)	<0.001
LDL-grande (nmol/L)	189.38 (166.13-214.68)	197.77 (177.12-221.50)	6.77 (-7.04-20.69)	<0.001	188.50 (163.73-212.78)	189.33 (168.65-214.04)	2.66 (-9.79-15.92)	0,002	189.62 (166.99-215.66)	203.46 (183.66-226.73)	9.25 (-5.03-23.22)	<0.001
HDL- total (umol/L)	28.04 (25.25-31.53)	27.13 (24.44-29.86)	-4.43 (-12.98-5.25)	<0.001	26.12 (23.62-28.36)	25.88 (23.05-28.54)	-2.21 (-10.78-8.04)	0,002	29.92 (26.91-33.20)	28.06 (25.60-30.82)	-6.32 (-14.25-2.95)	<0.001
HDL-pequeña (umol/L)	18.91 (16.44-21.67)	16.24 (14.00-18.58)	-15.03 (-25.93--3.47)	<0.001	17.44 (15.30-19.67)	15.49 (12.97-17.75)	-13.11 (-24.44-1.47)	<0.001	19.96 (17.64-22.70)	16.81 (14.63-18.97)	-16.77 (-26.46--5.81)	<0.001
HDL-mediana (umol/L)	9.06 (8.15-9.99)	10.50 (9.67-11.58)	16.57 (6.67-28.19)	<0.001	8.43 (7.63-9.13)	9.98 (9.30-10.87)	19.23 (8.70-32.41)	<0.001	9.52 (8.78-10.57)	10.93 (10.01-12.07)	15.30 (5.62-24.98)	<0.001
HDL-grande (umol/L)	0.27 (0.24-0.30)	0.29 (0.27-0.32)	9.91 (-0.87-20.69)	<0.001	0.26 (0.24-0.29)	0.29 (0.27-0.32)	10.10 (-0.91-22.39)	<0.001	0.28 (0.25-0.31)	0.30 (0.27-0.33)	9.77 (-0.84-19.93)	<0.001
INFLAMACIÓN												
GhrA (umol/L)	682.10 (603.73-786.97)	688.44 (612.91-787.52)	0.60 (-11.63-14.39)	0,79	698.06 (616.04-819.74)	696.04 (615.74-801.47)	-0.91 (-14.42-13.46)	0,04	672.08 (597.44-768.63)	684.21 (610.99-780.11)	1.37 (-10.18-14.88)	0,024

Tabla 3. Cambios en triglicéridos, colesterol e inflamación en controles sanos.

CONTROLES SANOS												
VARIABLES	TODA LA MUESTRA (n = 1010)				HOMBRES (n = 354)				MUJERES (n = 656)			
	Basal	Seguimiento	Cambio (%)	p valor	Basal	Seguimiento	Cambio (%)	p valor	Basal	Seguimiento	Cambio (%)	p valor
TRIGLICÉRIDOS												
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	89.46 (68.20-121.35)	90.00 (67.00-127.00)	1.42 (-21.79-31.72)	0,129	105.40 (78.83-146.15)	109.00 (74.00-145.50)	-0.33 (-26.61-32.41)	0,638	82.37 (62.89-111.16)	84.00 (66.00-116.00)	3.41 (-19.17-31.72)	0,02
VLDL total (nmol/L)	35.42 (26.93-51.42)	36.55 (28.07-51.45)	0.06 (-21.53-31.83)	0,995	44.34 (31.83-65.90)	42.92 (29.72-59.57)	-7.86 (-32.31-30.01)	0,002	32.08 (25.10-44.37)	34.16 (27.24-45.30)	4.30 (-17.34-32.18)	0,006
VLDL-pequeña (nmol/L)	30.39 (23.48-44.93)	31.45 (24.03-44.75)	-1.24 (-22.42-31.47)	0,525	38.17 (27.50-57.48)	36.87 (25.65-51.90)	-8.49 (-33.04-27.34)	<0.001	27.55 (22.05-38.18)	29.33 (23.28-38.87)	2.25 (-17.49-32.30)	0,037
VLDL-mediana (nmol/L)	3.85 (2.62-5.27)	4.19 (3.09-5.41)	12.48 (-19.83-60.20)	<0.001	4.29 (3.15-5.78)	4.62 (3.19-6.20)	9.15 (-26.99-55.27)	0,021	3.63 (2.44-4.94)	3.98 (3.06-5.12)	15.41 (-16.85-65.52)	<0.001
VLDL-grande (nmol/L)	1.02 (0.75-1.40)	1.01 (0.80-1.33)	-3.11 (-24.80-28.17)	0,011	1.26 (0.96-1.74)	1.20 (0.90-1.51)	-9.75 (-30.02-21.38)	<0.001	0.91 (0.70-1.24)	0.95 (0.76-1.19)	1.21 (-21.15-30.59)	0,67
COLESTEROL												
COLESTEROL (mg/dL)	194.51 (168.99-219.64)	199.00 (175.00-225.00)	2.49 (-8.38-15.05)	<0.001	197.60 (170.92-221.77)	196.00 (173.00-220.00)	0.63 (-10.16-12.33)	0,788	193.54 (168.60-219.06)	202.00 (176.00-229.00)	3.82 (-6.48-17.09)	<0.001
Col-LDL (mg/dL)	103.25 (83.91-124.61)	119.60 (99.80-141.60)	17.34 (-0.54-37.70)	<0.001	107.12 (86.62-128.09)	121.30 (100.00-140.40)	14.01 (-3.97-31.37)	<0.001	100.93 (83.14-121.81)	119.20 (99.70-142.10)	19.86 (1.41-40.03)	<0.001
Col-HDL (mg/dL)	53.36 (45.24-61.87)	57.00 (47.00-66.00)	7.07 (-6.12-21.50)	<0.001	47.56 (41.38-54.72)	49.50 (43.00-58.00)	6.14 (-5.39-18.70)	<0.001	56.46 (48.72-65.55)	61.00 (52.00-71.00)	8.32 (-6.62-23.06)	<0.001
Col-VLDL (mg/dL)	35.19 (29.39-42.15)	18.00 (13.40-25.40)	-48.28 (-60.22--29.70)	<0.001	37.51 (31.23-45.34)	21.80 (14.80-28.80)	-44.78 (-58.85--23.45)	<0.001	34.03 (28.23-40.60)	16.80 (13.10-23.20)	-50.33 (-61.10--33.48)	<0.001
col-oxHDL (mg/dL)	139.60 (116.01-164.73)	140.00 (117.00-164.00)	0.98 (-12.24-16.55)	0,17	147.33 (121.81-171.11)	146.00 (119.00-166.00)	-0.62 (-14.17-13.49)	0,185	136.12 (114.08-160.48)	137.00 (116.00-162.00)	2.17 (-11.01-18.29)	0,007
LDL total (nmol/L)	1357.28 (1204.23-1543.51)	1238.71 (1107.10-1387.59)	-7.92 (-18.06-1.87)	<0.001	1407.13 (1219.98-1593.02)	1241.34 (1105.13-1391.14)	-10.03 (-20.63-0.91)	<0.001	1334.22 (1195.13-1522.16)	1236.90 (1108.07-1384.21)	-6.89 (-17.13-2.56)	<0.001
LDL-pequeña (nmol/L)	753.14 (683.48-851.02)	644.04 (579.54-713.43)	-15.53 (-23.97--5.62)	<0.001	794.53 (713.02-905.14)	672.45 (605.86-753.39)	-16.18 (-25.34--7.01)	<0.001	736.71 (671.49-811.34)	626.01 (570.90-690.80)	-15.36 (-23.39--5.18)	<0.001
LDL-mediana (nmol/L)	402.95 (317.68-497.31)	381.25 (316.18-461.75)	-2.77 (-21.33-18.25)	<0.001	378.54 (293.06-481.41)	362.73 (297.09-442.96)	-3.80 (-22.63-18.70)	0,014	415.81 (326.72-505.23)	390.41 (327.34-470.12)	-1.65 (-20.03-17.99)	0,002
LDL-grande (nmol/L)	189.48 (167.18-215.27)	203.55 (183.19-225.95)	9.19 (-4.92-23.29)	<0.001	190.49 (167.56-216.19)	193.76 (177.00-216.81)	4.18 (-8.46-17.77)	0,003	188.51 (167.06-214.78)	208.54 (188.80-231.73)	11.57 (-2.48-24.75)	<0.001
HDL total (umol/L)	28.44 (25.40-32.05)	27.45 (24.61-30.25)	-4.50 (-13.04-4.83)	<0.001	25.87 (23.48-28.25)	25.73 (22.99-28.32)	-2.19 (-10.32-6.80)	0,007	30.17 (27.30-33.50)	28.23 (25.71-31.31)	-5.94 (-14.73-3.32)	<0.001
HDL-pequeña (umol/L)	19.16 (16.64-22.04)	16.42 (14.11-18.64)	-14.97 (-25.85--4.10)	<0.001	17.36 (15.22-19.70)	15.45 (13.02-17.75)	-12.98 (-22.98--0.68)	<0.001	20.10 (17.83-22.73)	16.97 (14.70-18.97)	-16.71 (-26.87--5.44)	<0.001
HDL-mediana (umol/L)	9.24 (8.32-10.25)	10.65 (9.77-11.73)	16.00 (6.79-26.77)	<0.001	8.33 (7.62-9.09)	9.90 (9.17-10.71)	18.09 (8.75-30.91)	<0.001	9.65 (8.95-10.66)	11.13 (10.21-12.32)	15.07 (6.10-25.28)	<0.001
HDL-grande (umol/L)	0.27 (0.24-0.30)	0.29 (0.27-0.32)	10.66 (0.30-20.88)	<0.001	0.26 (0.24-0.29)	0.29 (0.26-0.31)	8.88 (-1.21-21.13)	<0.001	0.27 (0.25-0.30)	0.30 (0.27-0.33)	11.25 (1.11-20.79)	<0.001
INFLAMACIÓN												
CRP (umol/L)	654.90 (583.84-743.14)	668.21 (596.51-759.22)	1.38 (-10.22-15.75)	0,013	676.19 (599.24-775.06)	692.58 (609.38-784.41)	0.60 (-11.55-14.82)	0,977	646.63 (577.19-729.74)	654.40 (591.86-740.81)	2.36 (-9.00-16.24)	0,001

Tabla 4. Cambios en triglicéridos, colesterol e inflamación en personas con diabetes detectada al inicio del seguimiento y aún sin tratamiento.

PERSONAS CON DIABETES AL INICIO DEL SEGUIMIENTO SIN TRATAMIENTO												
VARIABLES	TODA LA MUESTRA (n = 66)				HOMBRES (n = 42)				MUJERES (n = 24)			
	Basal	Seguimiento	Cambio (%)	p valor	Basal	Seguimiento	Cambio (%)	p valor	Basal	Seguimiento	Cambio (%)	p valor
TRIGLICÉRIDOS												
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	152.35 (111.60-202.83)	118.00 (93.75-163.25)	-16.91 (-36.14-17.77)	0,027	164.75 (120.46-212.58)	110.00 (92.00-178.00)	-24.25 (-45.87-11.83)	0,027	124.89 (108.95-160.76)	121.00 (98.25-147.75)	-3.43 (-23.81-24.96)	0,622
VLDL total (nmol/L)	70.20 (47.66-95.94)	44.29 (32.31-61.74)	-26.81 (-49.17-0.41)	<0.001	75.73 (54.27-113.26)	42.94 (32.31-69.79)	-39.72 (-52.10--0.24)	<0.001	51.79 (42.22-72.96)	48.11 (33.70-56.73)	-19.43 (-31.67-3.72)	0,011
VLDL-pequeña (nmol/L)	62.28 (41.58-86.69)	37.74 (29.01-53.02)	-29.64 (-49.75-1.81)	<0.001	69.70 (46.66-105.15)	37.17 (29.01-61.29)	-41.84 (-51.50--3.15)	<0.001	45.76 (37.33-65.40)	41.53 (29.33-50.11)	-19.98 (-36.04-3.72)	0,005
VLDL-mediana (nmol/L)	4.72 (3.72-7.40)	4.81 (3.12-6.29)	-1.09 (-47.52-33.78)	0,279	5.65 (4.03-8.50)	4.69 (2.93-6.55)	-12.74 (-54.96-20.27)	0,055	4.22 (3.53-4.85)	4.87 (3.47-5.86)	16.58 (-22.66-62.98)	0,317
VLDL-grande (nmol/L)	1.77 (1.28-2.28)	1.25 (0.98-1.60)	-25.65 (-43.66--2.06)	<0.001	1.96 (1.51-2.73)	1.25 (0.98-1.76)	-30.33 (-45.60--6.11)	<0.001	1.38 (1.19-1.97)	1.18 (0.97-1.45)	-21.16 (-34.21--0.26)	0,002
COLESTEROL												
COLESTEROL (mg/dL)	204.95 (183.68-232.79)	188.00 (163.50-214.25)	-4.02 (-19.76-6.74)	0,005	199.54 (183.68-227.38)	187.00 (161.00-212.00)	-5.89 (-19.96-2.52)	0,004	213.46 (182.13-235.69)	191.00 (173.25-233.00)	-0.25 (-15.17-8.54)	0,52
Col-LDL (mg/dL)	113.88 (95.51-134.18)	111.20 (93.75-130.55)	3.78 (-17.19-19.64)	0,75	115.04 (95.51-125.68)	108.70 (95.00-127.10)	-2.25 (-16.72-16.21)	0,692	112.34 (96.87-138.82)	112.40 (93.75-143.10)	12.74 (-15.91-23.82)	0,345
Col-HDL (mg/dL)	47.18 (40.60-53.75)	47.00 (40.00-56.00)	-0.68 (-10.21-19.55)	0,254	44.86 (37.90-48.72)	46.00 (37.00-51.00)	-2.55 (-10.70-20.38)	0,882	53.56 (47.56-58.00)	57.00 (46.00-66.00)	10.00 (-6.74-17.00)	0,134
col-VLDL (mg/dL)	43.89 (38.67-49.11)	23.40 (18.65-31.65)	-41.17 (-57.04--22.82)	<0.001	45.63 (39.06-50.66)	21.80 (17.40-34.00)	-46.35 (-61.34--21.36)	<0.001	42.73 (36.74-45.44)	24.20 (19.65-29.55)	-39.19 (-53.60--26.91)	<0.001
col-HDL (mg/dL)	159.51 (139.98-181.75)	143.00 (119.75-162.25)	-9.24 (-23.45-5.16)	<0.001	159.71 (142.30-179.04)	143.50 (118.00-159.00)	-11.97 (-29.47-3.57)	0,001	157.77 (125.87-184.45)	140.00 (125.25-169.75)	-3.93 (-17.99-7.47)	0,119
LDL-total (nmol/L)	1471.51 (1281.39-1642.09)	1203.45 (1083.10-1366.23)	-15.17 (-27.58--2.79)	<0.001	1424.36 (1281.39-1650.71)	1193.03 (1083.01-1323.61)	-16.92 (-29.21--2.74)	<0.001	1494.88 (1280.95-1626.02)	1220.28 (1136.03-1415.13)	-10.68 (-23.35--2.94)	0,003
LDL-pequeña (nmol/L)	863.08 (756.89-972.15)	664.10 (610.19-733.99)	-22.88 (-33.42--6.98)	<0.001	880.24 (770.18-1020.76)	653.23 (610.19-763.24)	-24.75 (-34.63--4.93)	<0.001	834.17 (735.87-916.26)	668.85 (607.28-729.40)	-18.70 (-30.48--10.95)	<0.001
LDL-mediana (nmol/L)	379.86 (309.00-462.87)	343.41 (274.68-438.06)	-7.47 (-25.89-17.44)	0,126	379.86 (303.79-438.23)	338.21 (269.63-392.03)	-5.39 (-26.35-16.09)	0,321	400.46 (317.95-522.22)	368.69 (276.91-503.27)	-11.68 (-22.19-18.94)	0,229
LDL-grande (nmol/L)	184.34 (155.33-215.88)	185.76 (169.69-212.78)	2.50 (-12.01-20.60)	0,357	188.35 (159.38-212.87)	183.95 (170.14-208.56)	2.50 (-14.10-20.60)	0,56	181.95 (153.08-222.13)	190.76 (169.48-231.38)	1.30 (-9.53-18.94)	0,456
HDL-total (umol/L)	27.81 (25.28-30.47)	26.85 (24.25-29.61)	-5.88 (-12.28-3.22)	0,008	26.50 (24.12-28.46)	26.56 (23.77-29.23)	-1.78 (-12.76-6.67)	0,214	29.56 (26.63-31.80)	28.54 (24.89-30.34)	-7.18 (-11.40--2.29)	0,007
HDL-pequeña (umol/L)	18.66 (16.39-20.51)	16.58 (13.59-18.62)	-16.53 (-26.18--1.08)	<0.001	17.78 (15.74-19.41)	16.34 (13.53-18.34)	-11.22 (-26.18--0.81)	<0.001	19.68 (17.65-22.25)	17.14 (14.04-19.02)	-20.65 (-26.35--10.42)	<0.001
HDL-mediana (umol/L)	8.72 (8.11-9.70)	10.14 (9.49-11.59)	15.43 (6.33-27.15)	<0.001	8.57 (7.81-9.10)	9.76 (9.40-11.53)	11.44 (6.33-27.82)	<0.001	8.97 (8.25-9.79)	10.70 (9.96-11.71)	16.62 (5.89-26.37)	<0.001
HDL-grande (umol/L)	0.28 (0.25-0.31)	0.30 (0.28-0.33)	9.08 (-2.10-17.54)	0,003	0.29 (0.25-0.31)	0.30 (0.28-0.32)	7.07 (-5.88-19.31)	0,047	0.28 (0.24-0.31)	0.30 (0.28-0.35)	10.51 (3.53-13.49)	0,027
INFLAMACIÓN												
GlucA (umol/L)	799.53 (687.02-870.92)	728.45 (615.37-799.46)	-6.32 (-24.60-5.81)	0,003	805.24 (689.01-1021.09)	687.36 (591.14-807.78)	-16.74 (-31.38-5.05)	0,002	795.98 (682.91-827.94)	739.95 (702.07-792.86)	0.75 (-8.93-6.04)	0,747

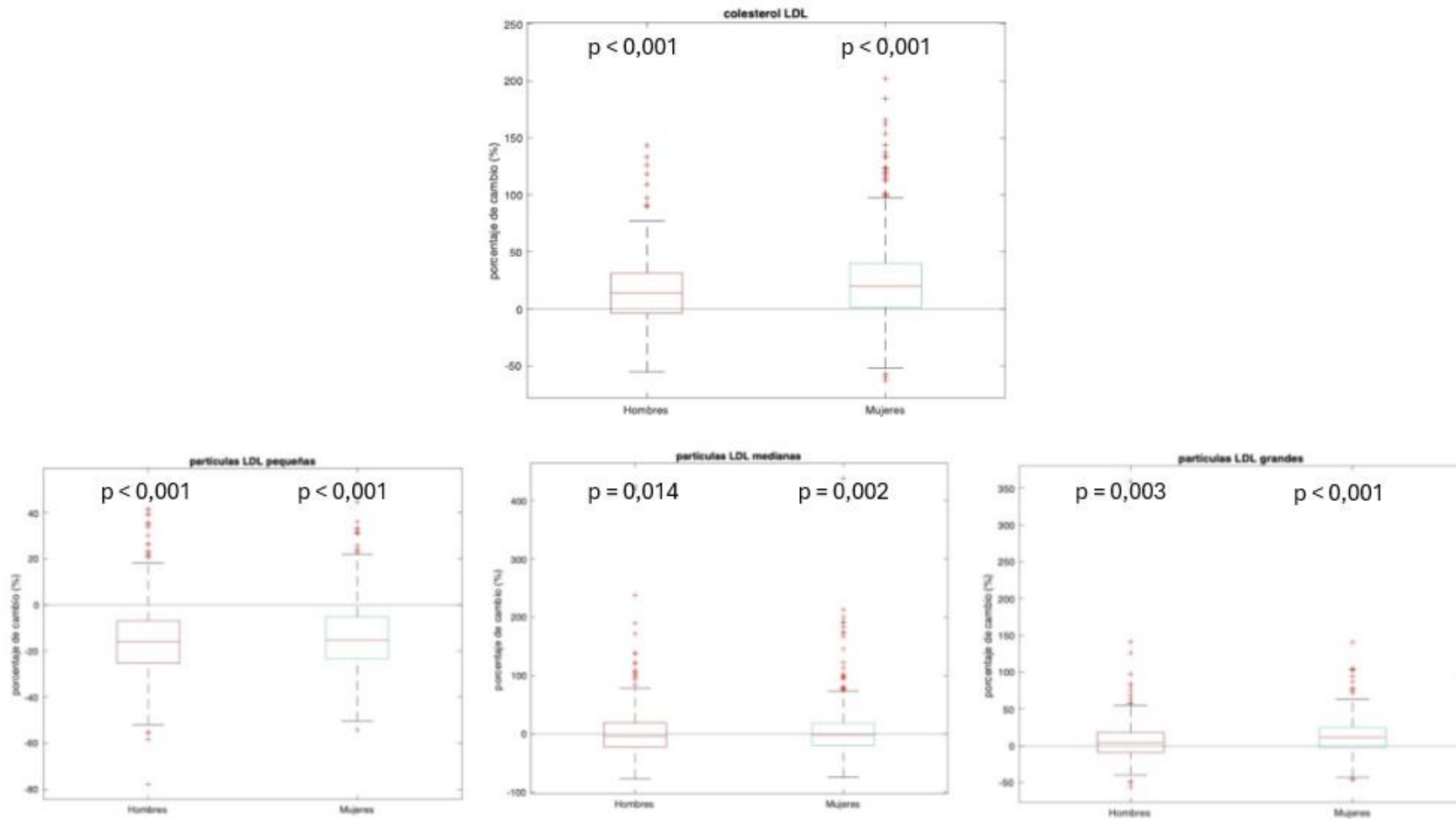
Tabla 5. Cambios en triglicéridos, colesterol e inflamación en personas con diabetes al inicio del seguimiento y con tratamiento.

PERSONAS CON DIABETES AL INICIO DEL SEGUIMIENTO CON TRATAMIENTO												
VARIABLES	TODA LA MUESTRA (n = 164)				HOMBRES (n = 89)				MUJERES (n = 75)			
	Basal	Seguimiento	Cambio (%)	p valor	Basal	Seguimiento	Cambio (%)	p valor	Basal	Seguimiento	Cambio (%)	p valor
TRIGLICÉRIDOS												
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	134.19 (98.32-193.53)	138.00 (99.00-185.00)	0.22 (-23.31-28.55)	0,801	132.86 (94.33-222.54)	130.00 (88.00-177.50)	-2.31 (-35.42-28.06)	0,493	136.40 (107.17-178.26)	145.00 (109.25-192.75)	5.44 (-16.92-36.57)	0,202
VLDL total (nmol/L)	59.65 (39.89-92.89)	54.01 (38.58-78.26)	-5.87 (-35.66-19.99)	0,005	61.60 (38.15-105.20)	52.77 (37.01-82.31)	-10.01 (-43.50-12.23)	0,004	58.10 (40.33-85.39)	56.66 (40.80-77.93)	-3.28 (-28.35-30.33)	0,353
VLDL-pequeña (nmol/L)	52.41 (34.88-84.13)	47.70 (32.57-69.93)	-8.91 (-39.21-17.88)	0,001	54.38 (33.13-94.24)	45.52 (31.96-70.81)	-13.92 (-44.42-8.61)	<0.001	51.66 (35.43-76.64)	50.47 (35.59-69.71)	-2.90 (-31.07-23.85)	0,292
VLDL-mediana (nmol/L)	4.80 (2.92-7.28)	5.40 (4.13-7.14)	16.12 (-22.42-82.86)	0,018	4.57 (2.32-8.04)	5.36 (3.76-8.20)	16.82 (-23.81-108.65)	0,105	4.89 (3.63-7.08)	5.80 (4.56-6.82)	8.81 (-19.94-61.59)	0,084
VLDL-grande (nmol/L)	1.62 (1.19-2.26)	1.47 (1.11-1.96)	-12.05 (-32.88-17.26)	<0.001	1.73 (1.19-2.66)	1.46 (1.08-2.02)	-18.22 (-35.90-9.77)	<0.001	1.59 (1.20-2.05)	1.48 (1.12-1.91)	-5.60 (-25.71-18.83)	0,202
COLESTEROL												
COLESTEROL (mg/dL)	181.55 (159.90-211.33)	172.00 (152.00-202.00)	-7.51 (-17.28-12.10)	0,014	177.49 (153.23-209.01)	163.00 (137.25-187.75)	-8.99 (-18.48-7.21)	0,008	183.29 (168.70-217.81)	189.00 (158.50-207.75)	-1.91 (-14.24-16.10)	0,45
Col-LDL (mg/dL)	90.87 (76.47-114.85)	91.60 (76.60-120.60)	2.38 (-16.18-31.14)	0,352	88.94 (75.21-113.30)	89.00 (71.30-110.85)	0.23 (-22.62-24.59)	0,959	93.19 (79.47-117.56)	101.40 (83.60-123.50)	3.90 (-13.30-42.36)	0,184
Col-HDL (mg/dL)	45.24 (39.06-53.94)	46.00 (39.00-55.00)	1.53 (-12.17-14.61)	0,269	42.54 (35.67-50.95)	42.00 (36.00-52.75)	0.27 (-13.95-16.74)	0,861	46.79 (42.05-57.33)	48.00 (43.25-58.50)	4.78 (-4.86-14.11)	0,128
Col-VLDL (mg/dL)	59.65 (39.89-92.89)	54.01 (38.58-78.26)	-5.87 (-35.66-19.99)	0,005	61.60 (38.15-105.20)	52.77 (37.01-82.31)	-10.01 (-43.50-12.23)	0,004	58.10 (40.33-85.39)	56.66 (40.80-77.93)	-3.28 (-28.35-30.33)	0,35
col-VLDL (mg/dL)	133.99 (113.88-157.97)	125.50 (100.00-151.00)	-6.50 (-22.50-17.33)	0,008	130.70 (108.08-156.23)	118.00 (93.25-144.50)	-10.44 (-25.58-9.94)	0,004	139.60 (119.20-160.00)	134.00 (110.25-157.50)	-0.46 (-20.13-18.41)	0,412
LDL-total (nmol/L)	1260.58 (1111.66-1471.00)	1112.64 (963.15-1290.55)	-12.15 (-24.87-1.90)	<0.001	1199.53 (1078.16-1463.83)	1080.66 (933.11-1266.77)	-11.83 (-24.51-1.87)	<0.001	1330.03 (1178.71-1490.00)	1150.86 (985.01-1313.63)	-12.61 (-29.75-2.14)	<0.001
LDL-pequeña (nmol/L)	767.05 (689.61-882.38)	633.33 (565.23-715.71)	-16.53 (-28.97--5.16)	<0.001	765.35 (688.45-882.68)	611.84 (565.60-727.21)	-18.04 (-29.20--6.15)	<0.001	773.45 (690.30-880.84)	644.00 (565.50-705.38)	-14.38 (-27.11--2.61)	<0.001
LDL-mediana (nmol/L)	323.14 (244.21-431.34)	299.81 (240.29-377.62)	-4.92 (-29.63-23.00)	0,033	283.13 (230.76-402.98)	289.29 (208.44-352.32)	-1.25 (-30.68-28.58)	0,342	372.38 (277.39-444.80)	330.89 (265.20-389.61)	-9.24 (-27.58-16.50)	0,036
LDL-grande (nmol/L)	174.49 (145.16-193.79)	173.09 (158.45-200.63)	5.29 (-12.17-19.75)	0,106	167.79 (140.01-191.28)	167.68 (149.52-190.73)	3.83 (-11.75-22.17)	0,128	183.80 (156.55-199.19)	178.12 (163.83-204.65)	6.28 (-14.24-19.41)	0,49
HDL-total (umol/L)	27.26 (24.49-30.36)	26.51 (24.12-29.47)	-4.23 (-10.76-8.95)	0,023	26.45 (23.29-28.51)	25.03 (22.38-27.95)	-4.70 (-12.74-8.68)	0,072	28.91 (25.92-30.76)	27.94 (25.42-30.21)	-4.03 (-9.72-9.90)	0,178
HDL-pequeña (umol/L)	18.39 (16.44-21.11)	15.78 (14.05-18.18)	-15.20 (-26.12--1.41)	<0.001	18.03 (15.75-20.19)	14.95 (12.79-17.00)	-18.77 (-28.19--1.97)	<0.001	19.50 (16.89-21.70)	16.82 (15.00-18.73)	-14.76 (-20.64--1.11)	<0.001
HDL-mediana (umol/L)	8.44 (7.56-9.31)	10.37 (9.51-11.24)	20.91 (13.74-35.58)	<0.001	7.95 (7.08-8.88)	10.07 (9.23-10.79)	24.58 (12.51-37.55)	<0.001	9.00 (8.04-9.62)	10.55 (9.90-11.43)	19.77 (13.99-29.34)	<0.001
HDL-grande (umol/L)	0.27 (0.25-0.29)	0.29 (0.27-0.32)	12.38 (-0.88-23.19)	<0.001	0.26 (0.24-0.28)	0.30 (0.27-0.32)	14.64 (2.50-27.24)	<0.001	0.28 (0.25-0.30)	0.29 (0.27-0.32)	8.03 (-2.50-17.02)	<0.001
INFLAMACIÓN												
GlycA (umol/L)	790.53 (649.74-925.44)	770.42 (667.39-870.15)	-3.01 (-15.57-14.27)	0,132	761.72 (618.77-922.72)	746.74 (641.14-859.83)	-3.99 (-16.86-12.22)	0,113	809.42 (683.38-930.43)	787.54 (701.62-886.11)	-0.54 (-13.60-15.19)	0,669

Tabla 6. Cambios en triglicéridos, colesterol e inflamación en personas que han desarrollado diabetes durante el seguimiento.

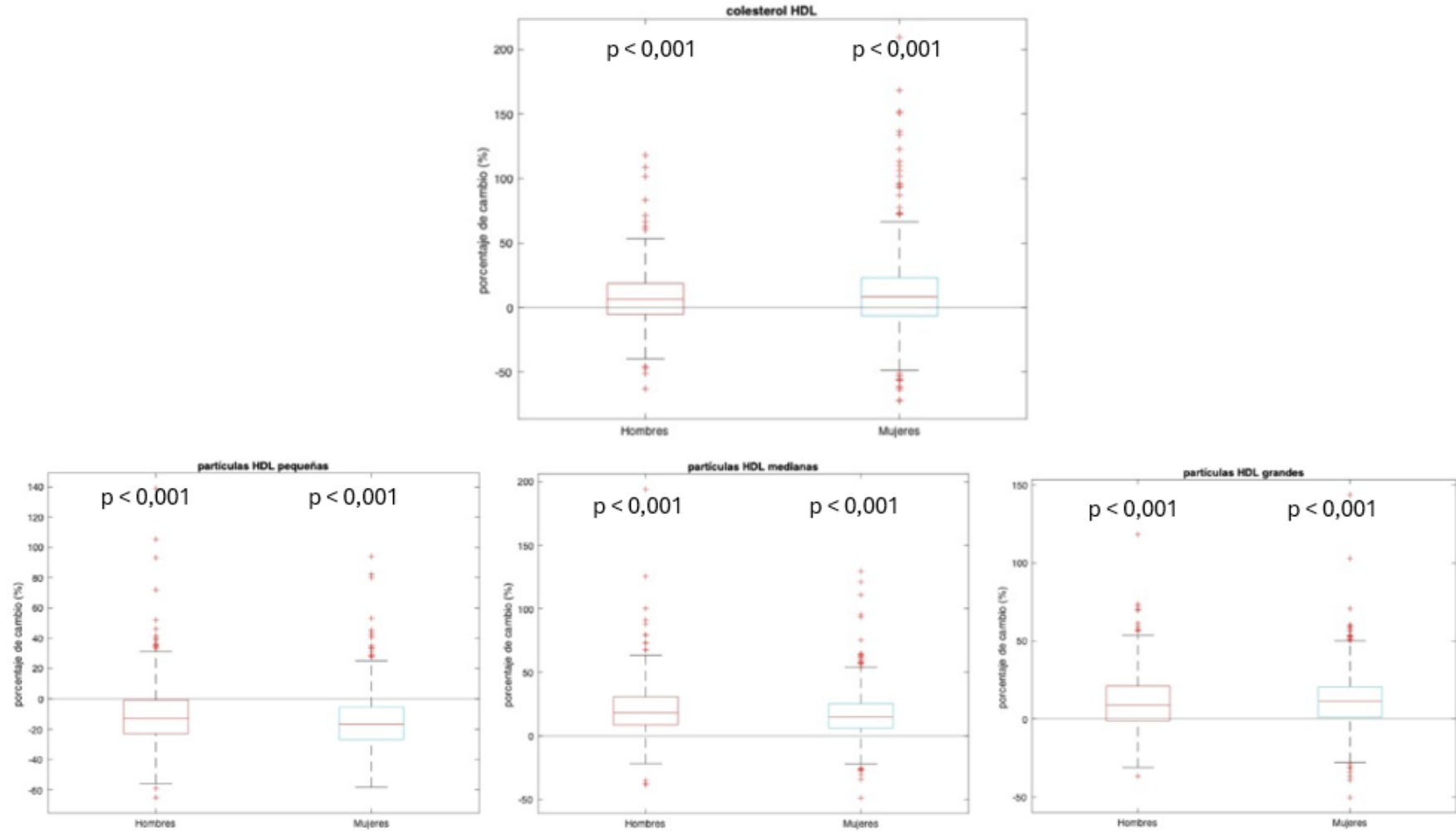
PERSONAS QUE HAN DESARROLLADO DIABETES DURANTE EL SEGUIMIENTO												
VARIABLES	TODA LA MUESTRA (n = 117)				HOMBRES (n = 58)				MUJERES (n = 59)			
	Basal	Seguimiento	Cambio (%)	p valor	Basal	Seguimiento	Cambio (%)	p valor	Basal	Seguimiento	Cambio (%)	p valor
TRIGLICÉRIDOS												
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	129.76 (87.69-172.28)	143.00 (87.25-189.50)	7.24 (-16.69-31.80)	0,052	142.16 (93.00-183.35)	147.50 (95.00-232.00)	2.23 (-20.61-36.78)	0,3	116.03 (78.85-168.29)	141.00 (83.50-172.00)	9.50 (-14.86-30.73)	0,074
VLDL total (nmol/L)	50.72 (35.34-80.28)	50.52 (31.84-72.27)	-9.43 (-34.54-25.60)	0,034	61.44 (39.46-89.39)	46.77 (31.55-72.60)	-25.10 (-43.92-7.81)	0,001	40.42 (31.14-71.40)	53.43 (32.16-71.25)	1.02 (-16.74-31.68)	0,474
VLDL-pequeña (nmol/L)	44.33 (30.85-71.75)	43.06 (27.30-62.39)	-9.89 (-34.70-23.83)	0,011	54.99 (34.55-82.62)	39.91 (26.71-64.01)	-26.27 (-48.59-2.33)	<0.001	35.50 (27.36-64.32)	45.13 (27.95-61.36)	-2.01 (-18.12-30.98)	0,79
VLDL-mediana (nmol/L)	4.31 (3.12-5.48)	5.01 (3.49-7.03)	6.19 (-24.94-71.94)	0,011	4.65 (3.28-6.17)	4.83 (3.49-7.17)	2.22 (-32.29-60.27)	0,368	3.98 (2.90-5.41)	5.13 (3.49-6.56)	15.77 (-9.79-76.24)	0,005
VLDL-grande (nmol/L)	1.35 (1.00-1.95)	1.28 (0.94-1.78)	-9.68 (-29.21-22.49)	0,026	1.58 (1.16-2.24)	1.29 (0.89-1.92)	-21.39 (-39.90-15.91)	<0.001	1.13 (0.85-1.70)	1.28 (0.97-1.73)	2.05 (-13.33-27.21)	0,358
COLESTEROL												
COLESTEROL (mg/dL)	205.72 (182.91-230.09)	189.00 (166.75-218.00)	-5.95 (-19.01-8.31)	<0.001	192.38 (179.43-218.48)	182.00 (159.00-209.00)	-7.71 (-20.47-8.36)	0,014	213.65 (199.92-235.89)	196.00 (177.00-226.75)	-4.44 (-15.25-8.25)	0,031
Col-LDL (mg/dL)	113.30 (98.99-129.54)	108.40 (91.55-132.60)	2.61 (-17.20-20.88)	0,859	108.08 (97.25-125.87)	103.80 (85.45-124.45)	-8.43 (-21.47-17.65)	0,223	123.94 (99.38-132.25)	112.00 (97.80-141.80)	5.27 (-10.84-26.42)	0,327
Col-HDL (mg/dL)	47.37 (41.57-55.88)	47.00 (38.00-58.50)	-0.59 (-10.90-12.13)	0,994	43.31 (36.74-49.50)	41.00 (35.00-50.00)	-2.93 (-9.49-9.52)	0,876	52.78 (44.86-61.10)	50.00 (44.00-61.00)	0.95 (-12.13-13.14)	0,956
Col-VLDL (mg/dL)	42.34 (34.80-47.56)	28.20 (17.15-37.60)	-35.83 (-55.29--10.76)	<0.001	40.41 (34.03-46.21)	29.40 (18.70-46.10)	-31.66 (-55.66--7.24)	<0.001	43.89 (35.58-48.72)	27.70 (16.60-33.80)	-42.01 (-55.24--14.03)	<0.001
col-noHDL (mg/dL)	157.19 (141.92-180.78)	138.00 (119.00-168.25)	-7.95 (-24.38-9.08)	<0.001	152.17 (140.37-178.65)	135.00 (115.00-162.00)	-10.17 (-27.51-8.88)	0,005	160.87 (143.46-182.52)	144.00 (121.25-172.75)	-6.52 (-17.98-9.29)	0,019
LDL-total (nmol/L)	1494.55 (1334.41-1689.97)	1192.05 (1068.96-1383.79)	-18.39 (-29.37--6.33)	<0.001	1490.92 (1338.62-1652.60)	1172.93 (1013.35-1329.42)	-23.68 (-30.33--8.83)	<0.001	1495.96 (1332.50-1734.20)	1212.86 (1107.90-1398.16)	-13.99 (-25.86--3.91)	<0.001
LDL-pequeña (nmol/L)	850.34 (774.65-970.16)	654.34 (592.46-730.34)	-22.23 (-31.90--14.54)	<0.001	865.59 (780.02-1019.07)	647.27 (582.88-722.77)	-26.71 (-37.04--15.53)	<0.001	821.22 (750.15-934.06)	677.95 (599.03-736.90)	-19.08 (-28.41--12.09)	<0.001
LDL-mediana (nmol/L)	412.37 (336.58-515.32)	367.82 (283.32-438.04)	-13.15 (-36.46-8.52)	<0.001	375.47 (328.76-452.14)	330.74 (255.90-414.91)	-13.61 (-39.38-12.23)	0,003	459.89 (362.70-569.43)	384.46 (313.04-462.54)	-13.05 (-32.32-7.95)	<0.001
LDL-grande (nmol/L)	195.23 (170.46-223.14)	190.41 (169.47-215.85)	1.50 (-11.10-12.24)	0,845	188.86 (161.38-210.18)	189.70 (161.59-205.41)	2.00 (-10.68-9.39)	0,92	200.38 (179.52-235.84)	190.75 (178.23-220.86)	1.19 (-11.64-15.39)	0,872
HDL-total (mmol/L)	26.95 (24.59-30.03)	26.83 (23.97-29.89)	-4.15 (-14.66-12.04)	0,164	25.55 (22.94-27.77)	26.55 (23.14-29.39)	5.28 (-11.05-21.02)	0,187	28.93 (25.79-31.41)	27.26 (24.92-30.20)	-7.16 (-16.88-2.92)	<0.001
HDL-pequeña (mmol/L)	17.66 (15.89-20.31)	15.90 (13.08-18.64)	-15.38 (-26.44-5.77)	<0.001	16.84 (15.05-18.60)	15.82 (12.79-18.70)	-9.58 (-22.15-16.87)	0,14	19.48 (16.59-21.50)	16.03 (13.98-18.55)	-17.27 (-29.60--3.14)	<0.001
HDL-mediana (mmol/L)	8.88 (8.10-9.80)	10.42 (9.67-11.61)	15.06 (5.81-29.68)	<0.001	8.54 (7.80-9.20)	10.24 (9.60-11.26)	19.79 (9.94-33.16)	<0.001	9.38 (8.64-10.43)	10.55 (9.69-11.74)	10.57 (4.56-19.85)	<0.001
HDL-grande (mmol/L)	0.28 (0.26-0.31)	0.30 (0.28-0.33)	5.68 (-3.82-21.09)	<0.001	0.27 (0.25-0.29)	0.29 (0.27-0.33)	13.23 (-2.45-26.13)	<0.001	0.30 (0.27-0.32)	0.31 (0.28-0.34)	3.17 (-6.41-16.53)	0,015
INFLAMACIÓN												
GlucA (mmol/L)	728.13 (626.71-839.32)	730.57 (626.59-822.22)	0.91 (-13.79-13.88)	0,614	749.84 (625.73-849.61)	671.59 (607.61-820.59)	-6.25 (-23.08-14.97)	0,074	710.64 (630.62-837.31)	754.42 (671.72-837.42)	3.35 (-7.40-13.05)	0,2

Figura 1. Variación en colesterol LDL y resultados por RMN de las diferentes lipoproteínas en controles sanos.



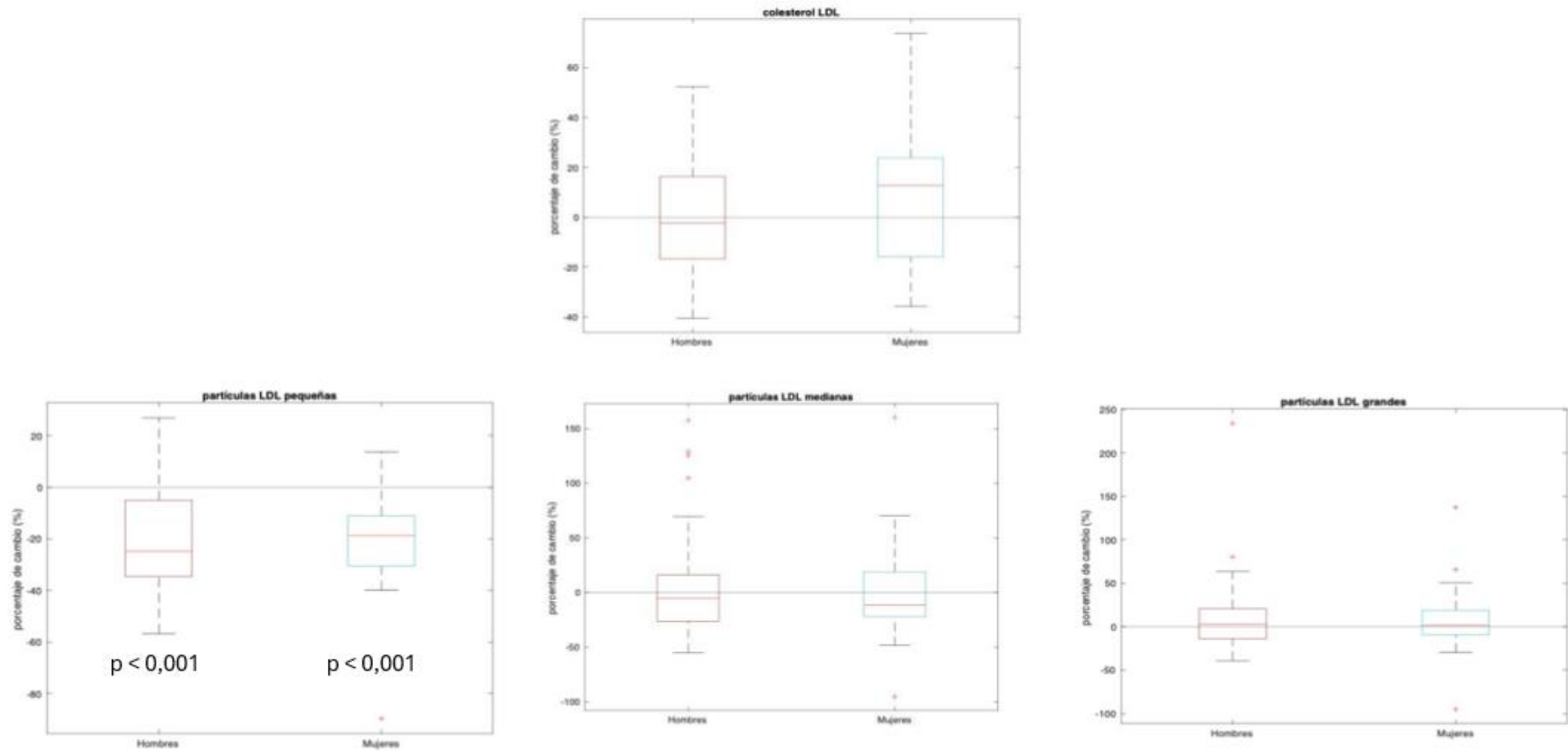
En la figura 1 podemos observar en la parte superior los cambios en la concentración de LDL, y en la parte inferior los cambios observados en las concentraciones de partículas pequeñas, medianas y grandes de LDL, diferenciadas por sexos.

Figura 2. Variación en colesterol HDL y resultados por RMN de las diferentes lipoproteínas en controles sanos.



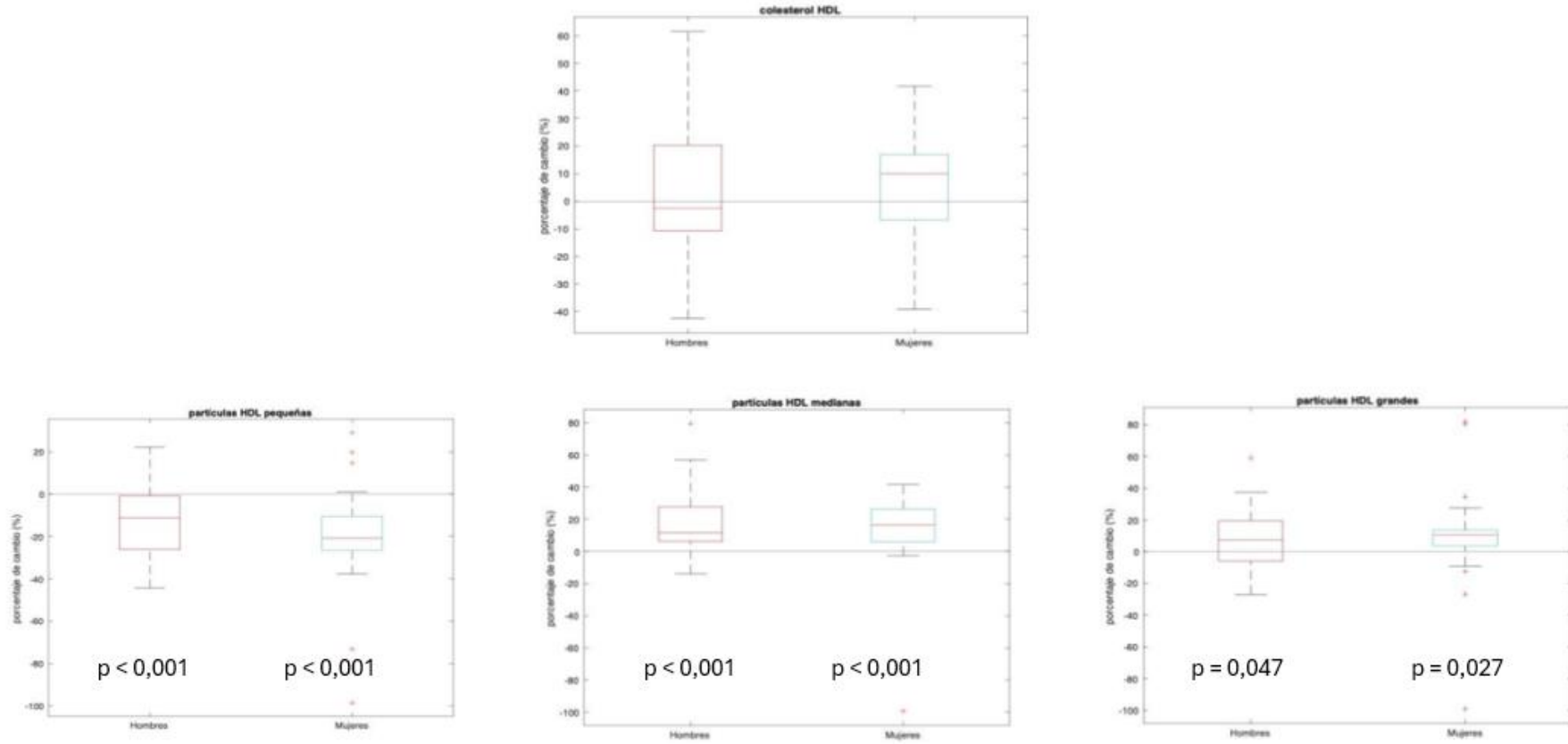
En la figura 2 podemos observar en la parte superior los cambios en la concentración de HDL y en la parte inferior observamos los cambios en las concentraciones de las partículas pequeñas, medianas y grandes de HDL, diferenciadas por sexos.

Figura 3. Variación en colesterol LDL y resultados por RMN de las diferentes lipoproteínas en personas con diabetes al inicio del seguimiento y sin tratamiento.



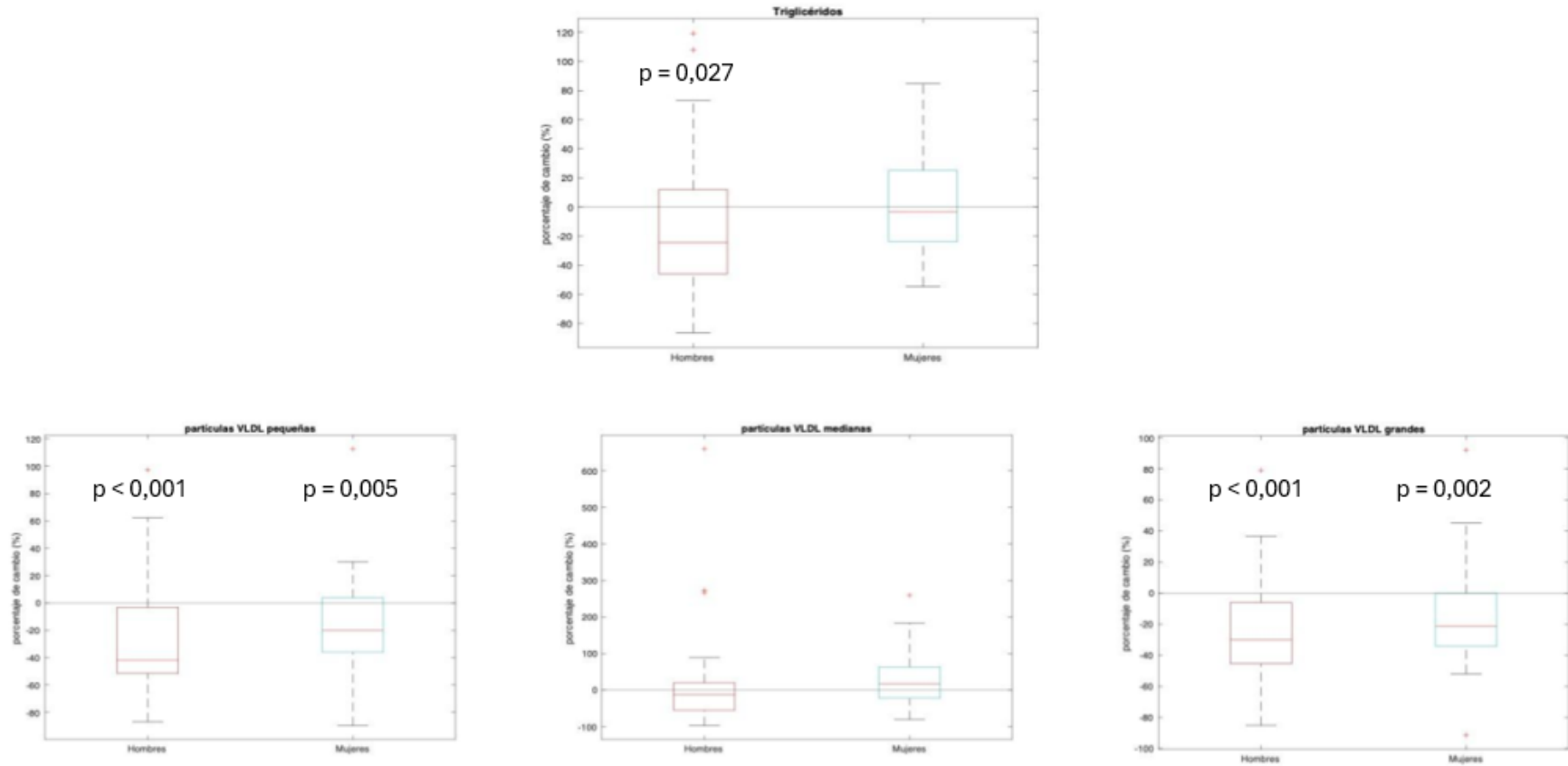
En la figura podemos observar en la parte superior los cambios en la concentración de LDL y en la parte inferior observamos los cambios en las concentraciones de las partículas pequeñas, medianas y grandes de LDL, diferenciadas por sexos.

Figura 4. Variación en colesterol HDL y resultados por RMN de las diferentes lipoproteínas en personas con diabetes al inicio del seguimiento y sin tratamiento.



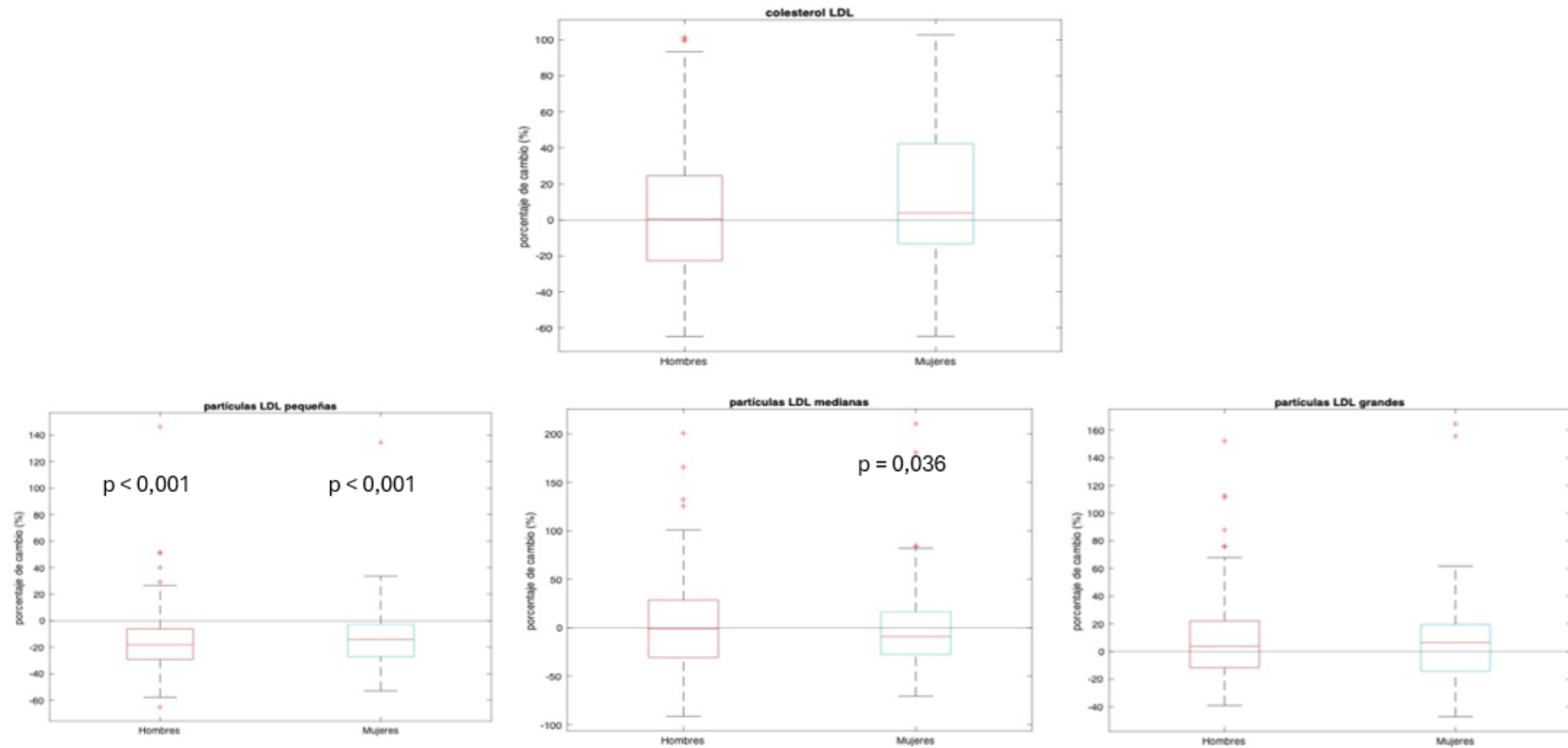
En la figura podemos observar en la parte superior los cambios en la concentración de HDL y en la parte inferior observamos los cambios en las concentraciones de las partículas pequeñas, medianas y grandes de HDL, diferenciadas por sexos.

Figura 5. Variación en triglicéridos y resultados por RMN de las diferentes lipoproteínas en personas con diabetes al inicio del seguimiento y sin tratamiento.



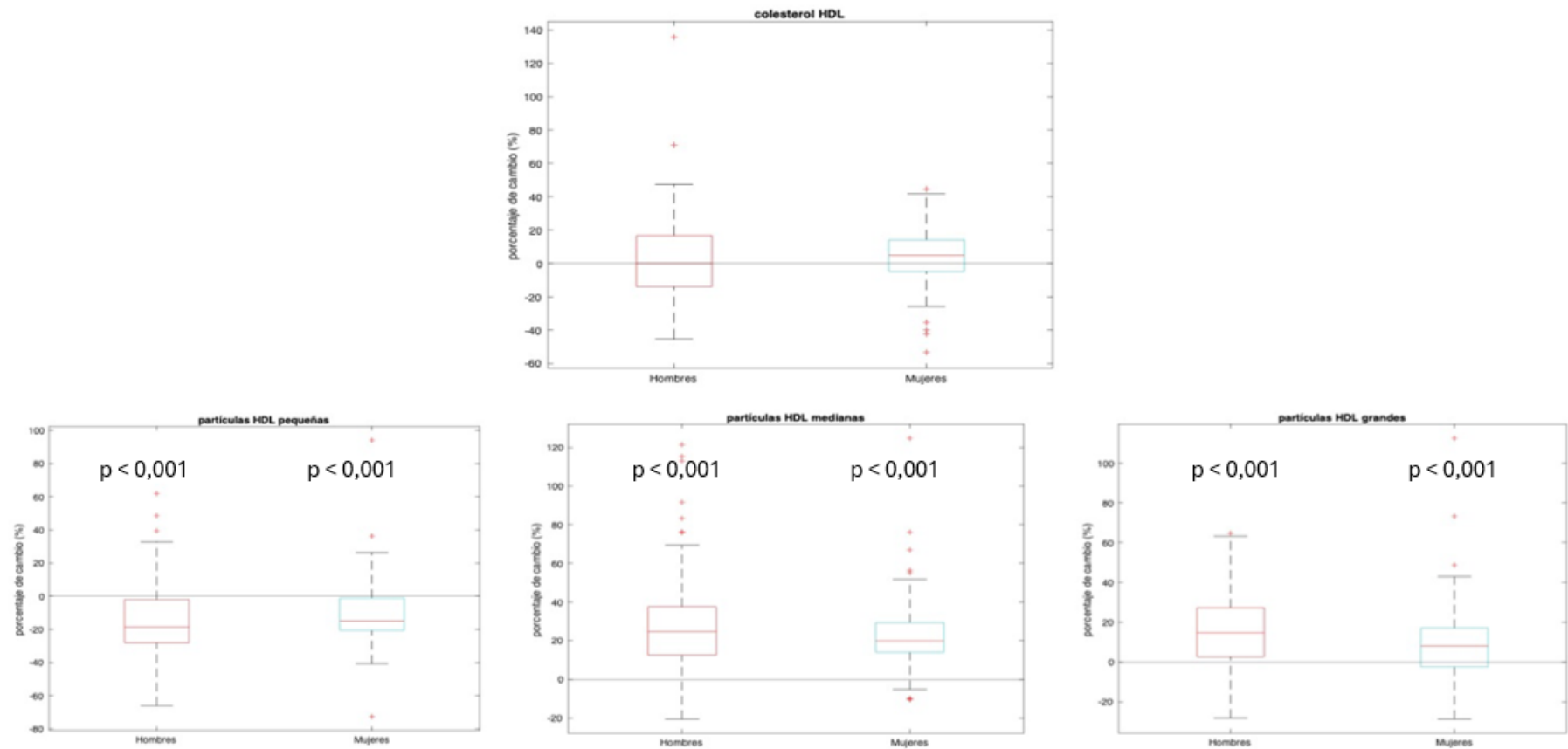
En la figura podemos observar en la parte superior los cambios en la concentración de triglicéridos y en la parte inferior observamos los cambios en las concentraciones de las partículas pequeñas, medianas y grandes de VLDL, diferenciadas por sexos.

Figura 6. Variación en colesterol LDL y resultados por RMN de las diferentes lipoproteínas en personas con diabetes al inicio del seguimiento y con tratamiento.



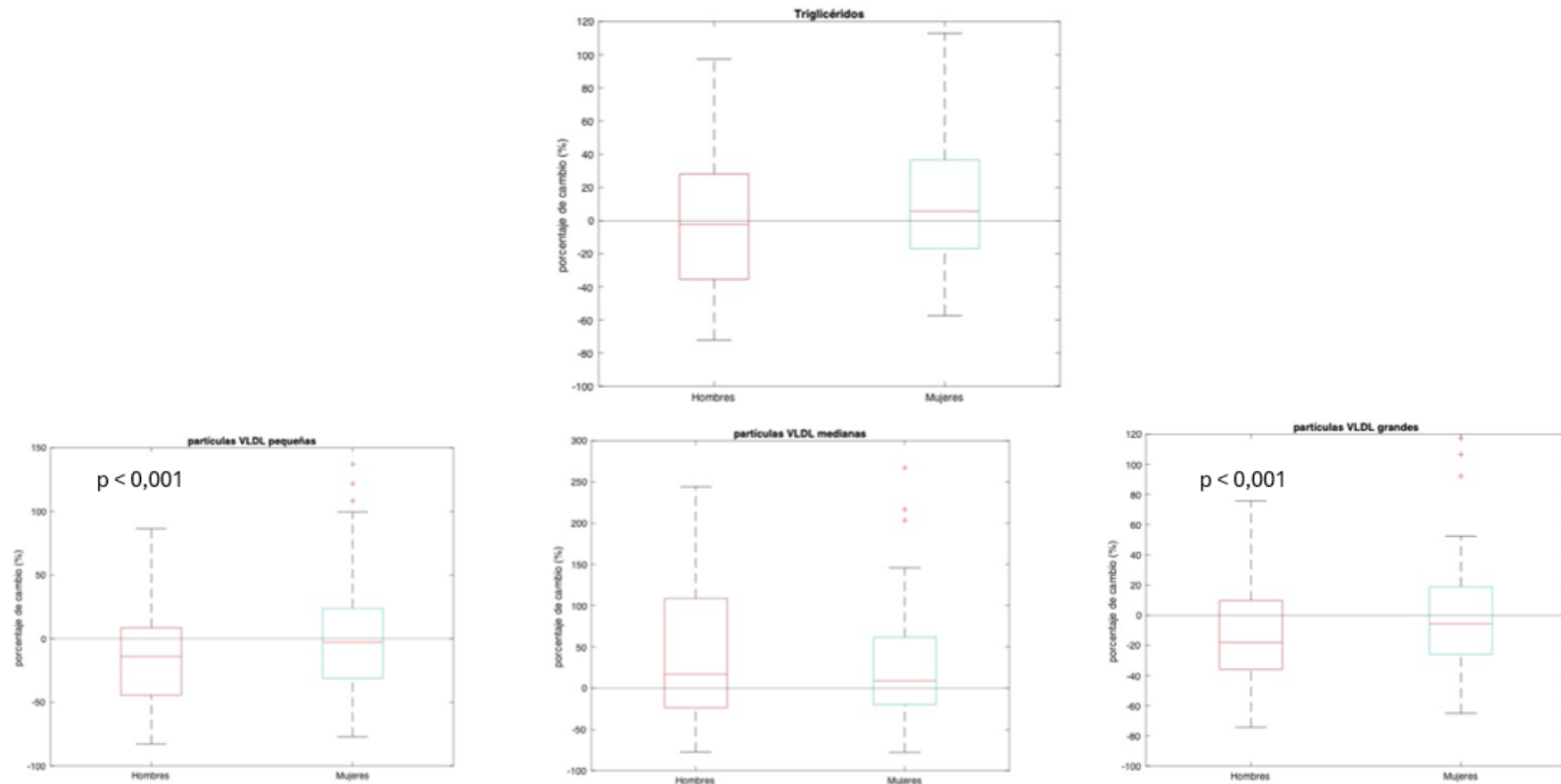
En la figura, podemos observar en la parte superior los cambios en la concentración de LDL y en la parte inferior observamos los cambios en las concentraciones de las partículas pequeñas, medianas y grandes de LDL, diferenciadas por sexos.

Figura 7. Variación en colesterol HDL y resultados por RMN de las diferentes lipoproteínas en personas con diabetes al inicio del seguimiento y con tratamiento.



En la figura, podemos observar en la parte superior los cambios en la concentración de HDL y en la parte inferior observamos los cambios en las concentraciones de las partículas pequeñas, medianas y grandes de HDL, diferenciadas por sexos.

Figura 8. Variación en triglicéridos y resultados por RMN de las diferentes lipoproteínas en personas con diabetes al inicio del seguimiento y con tratamiento.



En la figura, podemos observar en la parte superior los cambios en la concentración de triglicéridos y en la parte inferior observamos los cambios en las concentraciones de las partículas pequeñas, medianas y grandes de VLDL, diferenciadas por sexos.

ANEXO 2

TREBALL DE FI DE GRAU. FMCS. FITXA D'AVALUACIÓ DEL TUTOR



L'avaluació del treball pràctic tindrà en compte la nota referida pel tutor respecte a la memòria impresa i el seguiment del treball. El resultat de l'avaluació del tutor ha de ser favorable per tal que l'alumne pugui presentar i defensar el treball i representa el 25 % nota total del TFG.

ENSENYAMENT: **MEDICINA**

NOM DE L'ALUMNE: **ANDREGA STANICA**

TÍTOL DEL TREBALL: **ESTUDIO DEL EFECTO DE LA EDAD Y EL SEXO SOBRE LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS: COMPARATIVA ENTRE BIOQUÍMICA CONVENCIONAL Y LIPIDOMICA AVANZADA**

SEGUIMENT I AVALUACIÓ DEL TREBALL PER PART DEL TUTOR DEL TREBALL PRÀCTIC (0-10)	
Ha mostrat capacitats d'anàlisis i síntesi i raonament al llarg del treball	8
Ha mostrat iniciativa durant tot el procés d'elaboració del Treball	8
El procés d'elaboració del Treball ha estat continuat	9
Ha mostrat habilitat de cerca i gestió de la informació	9
Ha mostrat capacitat d'organització i planificació	9
Ha seguit la normativa pròpia del Centre en quan a la presentació escrita del treball	10
El treball és ordenat i redactat amb cura, expressant-se correctament amb la llengua escollida	9
Els resultats del treball són originals	9
El treball presentat supera les expectatives del tutor	9
Comentaris del tutor si s'escau	
MITJANA DE LA NOTA DEL TUTOR (0-10)	
	8.8

AVALUACIÓ: FAVORABLE NO FAVORABLE

AUTORITZA a que el treball sigui públic i visible al repositori institucional de la URV*?

SI NO

* Desaconsellat en casos de treballs amb dades de pacients i amb treballs potencialment publicables



Josep Ribalta Vives - DNI
35086161Y (TCAT)
2024.05.31 18:35:12 +02'00'

NOM I SIGNATURA DEL TUTOR**:

*Montserrat
Montse Gradolera*

Taragona, a *30* de *maig* de 20*24*

**Lliurar una còpia al tutor i adjuntar una còpia amb la signatura original al Treball escrit. La suplantació de la signatura original està tipificada com a falta greu i serà objecte d'expedient.

TREBALL DE FI DE GRAU. FMCS. FITXA D'AVALUACIÓ DEL TUTOR



L'avaluació del treball pràctic tindrà en compte la nota referida pel tutor respecte a la memòria impresa i el seguiment del treball. El resultat de l'avaluació del tutor ha de ser favorable per tal que l'alumne pugui presentar i defensar el treball i representa el 25 % nota total del TFG.

ENSENYAMENT: **MEDICINA**

NOM DE L'ALUMNE: **SILVIA VIVAR LOPEZ-BUENO**

TÍTOL DEL TREBALL: **ESTUDIO DEL EFECTO DE LA EOAD Y EL SEXO SOBRE LIPOPROTEINAS PLASMATICAS. COMPARATIVA ENTRE BIOQUÍMICA CONVENCIONAL Y LIPODÍMICA AVANZADA**

SEGUIMENT I AVALUACIÓ DEL TREBALL PER PART DEL TUTOR DEL TREBALL PRÀCTIC (0-10)	
Ha mostrat capacitats d'anàlisi i síntesi i raonament al llarg del treball	8
Ha mostrat iniciativa durant tot el procés d'elaboració del Treball	8
El procés d'elaboració del Treball ha estat continuat	9
Ha mostrat habilitat de cerca i gestió de la informació	9
Ha mostrat capacitat d'organització i planificació	9
Ha seguit la normativa pròpia del Centre en quan a la presentació escrita del treball	10
El treball és ordenat i redactat amb cura, expressant-se correctament amb la llengua escollida	8
Els resultats del treball són originals	9
El treball presentat supera les expectatives del tutor	9
Comentaris del tutor si s'escau	
MITJANA DE LA NOTA DEL TUTOR (0-10)	8.8

AVALUACIÓ: FAVORABLE NO FAVORABLE

AUTORITZA a que el treball sigui públic i visible al repositori institucional de la URV*?

SI NO

* Desaconsellat en casos de treballs amb dades de pacients i amb treballs potencialment publicables



Josep Ribalta Vives - DNI
35086161Y (TCAT)
2024.05.31 18:36:14 +02'00'

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

NOM I SIGNATURA DEL TUTOR**:

*Montserrat
Montse Gasoliola*

Taragona, 30 de maig de 20 24

**Lliurar una còpia al tutor i adjuntar una còpia amb la signatura original al Treball escrit. La suplantació de la signatura original està tloficada com a falta greu i serà objecte d'expedient.

ANEXO 3



5050 / 30 NOV 2016

CEIm
Comitè Ètic d'Investigació amb medicaments

DE: DR. JOSEP M. ALEGRET COLOMÉ - **SECRETARI DEL CEIm**
A: DR. JOSEP RIBALTA VIVES - **FMCS - URLA**
A: DRA. MONTSERRAT GUARDIOLA - **FMCS - URLA**

Assumpte: DIABET
Ref. CEIm : 56/2016

Benvolgut Dr. Ribalta/ Dra. Guardiola ,

Li comunico que amb data 24 de novembre de 2016, el CEIm ha avaluat el projecte d'investigació titulat "**Análisis lipídico avanzado para una mejor predicción del desarrollo de diabetes tipo 2 y eventos cardiovasculares: estudio transversal y longitudinal de la cohorte Di@bet.es.**", del qual sou investigadors principals.

El dictamen del CEIm respecte a l'anomenat projecte en el format actual és **favorable**.

Cordialment,

Dr. Josep M. Alegret Colomé
Secretari Comitè Ètic d'Investigació amb medicaments
Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili

Reus, 24 de novembre de 2016

Registre de Funcions de la Generalitat de Catalunya núm. registre 72206 - NIF G33816625



Edifici de Nutrició i Salut, Av. Universitat, 1, 2a planta (Campus Bellisens) - 43201 Reus (Tarragona) - Tel. 977 759 394 - Fax 977 759 393 - www.iispv.cat
Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII - Edifici modular de Docència i Recerca - C/ Dr. Mallafre Guasch, 4 - Tel/Fax: 977 249 772
Hospital Universitari Sant Joan de Reus, E2 - Av. del Dr. Josep Laporte, 1 - 43204 Reus (Tarragona) - Tel.: 977 310 300 - Ext.: 50517

DICTÀMEN COMITÈ ÈTIC DE INVESTIGACIÓ

DON JOSEP M. ALEGRET COLOMÉ, Secretario del COMITÈ ÈTIC DE INVESTIGACIÓ CON MEDICAMENTOS DEL INSTITUT D'INVESTIGACIÓ SANITÀRIA PERE VIRGILI.

HACE CONSTAR QUE:

Que en la reunió de fecha 24 de Noviembre de 2016, acta 03/2016 se ha evaluado el proyecto de Investigación titulado "**Análisis lipídico avanzado para una mejor predicción del desarrollo de diabetes tipo 2 y eventos cardiovasculares: estudio transversal y longitudinal de la cohorte Di@bet.es.**", a instancias de los Investigadores, **Dr. Josep Ribalta Vives y Dra. Montserrat Guardiola Guamet** de la **Facultat de Medicina i Ciències de la Salut de Reus, Unitat de Recerca en Lípids i Arteriosclerosis (URLA).**

De acuerdo con las normas de funcionamiento interno del CEIm y las especificaciones de las diferentes convocatorias de financiación para proyectos de investigación con fondos públicos y privados, se decide pronunciarse **Favorablemente** respecto al proyecto anteriormente reseñado.

Dicha aprobación tiene lugar después de asegurarse que se cumplen los requisitos éticos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y que la capacidad del investigador y los medios disponibles son los apropiados. Se recuerda al investigador principal, la necesidad de informar al CEIm sobre la marcha del proyecto y que al finalizar el mismo serán inspeccionados los consentimientos informados firmados por los sujetos incluidos en el estudio.

La composición actual del CEIm del Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili es la siguiente:

Presidente

Dra. Maria Teresa Auguet Quintilla

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari Joan XXIII. Representante de la Comisión de Investigación.

Secretario

Dr. Josep M^a Alegret Colomé

Cardiólogo. Hospital Universitari Sant Joan de Reus.

Vocales

Dr. Francisco Avilés Jurado

Otorrinolaringòleg. *Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari Joan XXIII.*
Representante de la Comisión de Bioètica Assistencial.

Dra. Montserrat Boj Borbonés

Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Sant Joan de Reus.

Sra. Anna Borrueu Llovera

Diplomada Universitaria en Enfermería. UAU

Sra. Immaculada de Molina Fernández

Diplomada Universitaria en Enfermería. Hospital Universitari Joan XXIII.

Dr. Joaquín Escribano Súbias

Médec del Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Representante de la Comisión de Bioètica Assistencial. Miembro de la Comisión de Investigación.

Dr. Joan Fernández Ballart

Catedràtic de Medicina Preventiva i Salut Pública. Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat Rovira i Virgili.

Sra. M. Mar Granell Barceló

Abogada i Asesora Jurídica del Comitè.

Dra. Sònia Jornet Montaña

Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Joan XXIII.

Dr. Jesús Miguel López-Dupla

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari Joan XXIII.

Dr. Jordi Mallol Mirón

Catedràtic de Farmacologia, Facultat de Medicina, Universitat Rovira i Virgili.

Dra. Núria Plana Gil

Médec adjunto del Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Pediatra.

Dra. Isabel Rosich Martí

Farmacèutica Atención Primaria

Dr. Francesc Xavier Sureda Batlle

Profesor Titular de Farmacologia. Universitat Rovira i Virgili.

5050 / 30 NOV 2016

CEIm
Comitè Ètic d'Investigació amb medicaments

Dr. Vicente Valentí Moreno
Oncòleg. Hospital Sant Pau i Santa Tecla.

Dra. Elisabet Vilella Cuadrada
Departamento de Formación e Investigación. Hospital Psiquiàtric Universitari Institut Pere Mata. Representante de la Comisió de Investigación.

Sra. Mercè Vilella Papaseit
Representante de la Sociedad Civil.

Firma



Dr. Josep M. Alegret Colomé
Secretari CEIm IISPV

Reus, 24 de Novembre de 2016
Ref. CEIm : 56/2016

Registre de fundacions de la Generalitat de Catalunya, núm. inscripció 2224. NIF: G438114045