

VIII Jornades IdISBa

PÒSTERS DE L'ÀREA: Malalties Cardiovasculars, Metabòliques, Renals i Nutrició



Institut
d'Investigació Sanitària
Illes Balears

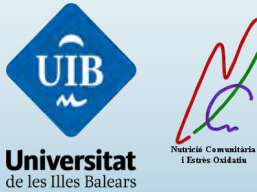
IdISBa

CHANGES IN PRO-INFLAMMATORY AND OXIDATIVE STRESS BIOMARKERS RELATED TO AN IMPROVEMENT OF INTRAHEPATIC FAT CONTENT AFTER 6 MONTHS OF LIFESTYLE INTERVENTION

Margalida Monserrat-Mesquida^{1,2}, Magdalena Quetglas-Llabrés², Sofía Montemayor², Catalina M. Mascaró²,
Silvia Tejada^{1,3}, Josep A. Tur^{1,2}, Antoni Sureda^{1,2}

¹CIBER of Physiopathology of Obesity and Nutrition (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. ²Research Group on Community Nutrition and Oxidative Stress, University of the Balearic Islands & IDISBA, Palma de Mallorca, Spain. ³Research Group on Surgical Oncology and Minimally Invasive Procedures, University of the Balearic Islands & IDISBA, Palma de Mallorca, Spain.

*Email: marqalida.monserrat@uib.es



INTRODUCTION AND AIM

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is characterized by the excessive accumulation of lipids in the liver parenchyma [1], which can progress from NAFLD to non-alcoholic steatohepatitis (NASH), and finally to cirrhosis and liver carcinoma [2]. To date, there are no effective pharmacological therapies against NAFLD, but therapeutic approaches to fight against this disease are basically dietary and lifestyle modifications [3]. The aim of the present work was to evaluate the relationship between the improvement of Intrahepatic Fat Content (IFC) after 6 months of lifestyle intervention included in the FLIPAN study (Prevention and Reversion of NAFLD in Obese Patients with Metabolic Syndrome by Mediterranean Diet and Physical Activity).

MATERIALS AND METHODS

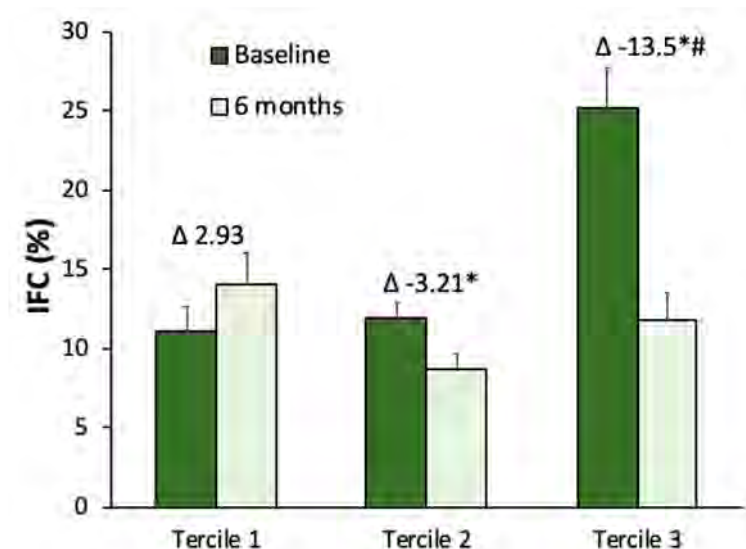
Antioxidant and inflammatory biomarkers were determined in plasma of patients diagnosed with NAFLD (n=60 adults; 40-60 years old) living in the Balearic Islands, Spain. Patients were classified in tertiles attending the improvement of IFC measured by Magnetic Resonance Imaging (MRI).

Characteristics of participants with NAFLD according to the improvement of intrahepatic fat content (IFC)

		Tercile 1 (< -0.567) N = 20	Tercile 2 (-0.567 to -7.13) N = 20	Tercile 3 (> -7.13) N = 20	ANOVA
Weight (kg)	Baseline	91.5 ± 3.51	97.8 ± 3.54	93.9 ± 1.82	
	6 months	90.4 ± 3.34	92.7 ± 2.89	87.1 ± 1.91	
	Δ	-1.06 ± 0.751	-5.08 ± 1.05*	-6.79 ± 1.13*	0.001
BMI (kg/m ²)	Baseline	32.5 ± 0.737	34.4 ± 1.08	34.0 ± 0.604	
	6 months	32.2 ± 0.652	32.7 ± 0.978	31.5 ± 0.512	
	Δ	-0.375 ± 0.262	-1.71 ± 0.340*	-2.51 ± 0.419*	<0.001
AST (U/L)	Baseline	23.3 ± 1.96	22.8 ± 1.28	29.4 ± 2.58	
	6 months	23.9 ± 1.50	20.9 ± 1.30	23.9 ± 1.92	
	Δ	0.550 ± 1.61	-1.11 ± 1.85	-3.28 ± 1.90	0.246
ALT (U/L)	Baseline	27.9 ± 2.27	32.4 ± 4.13	60.8 ± 13.5	
	6 months	28.7 ± 2.66	24.0 ± 2.04	29.8 ± 2.90	
	Δ	-0.800 ± 1.89	-8.48 ± 3.37	-28.0 ± 11.4*	0.015
GGT (U/L)	Baseline	44.2 ± 6.54	35.3 ± 4.17	48.8 ± 5.63	
	6 months	43.8 ± 5.33	28.2 ± 2.48	44.7 ± 12.4	
	Δ	-0.450 ± 4.35	-7.10 ± 2.72	-4.14 ± 9.02	0.735

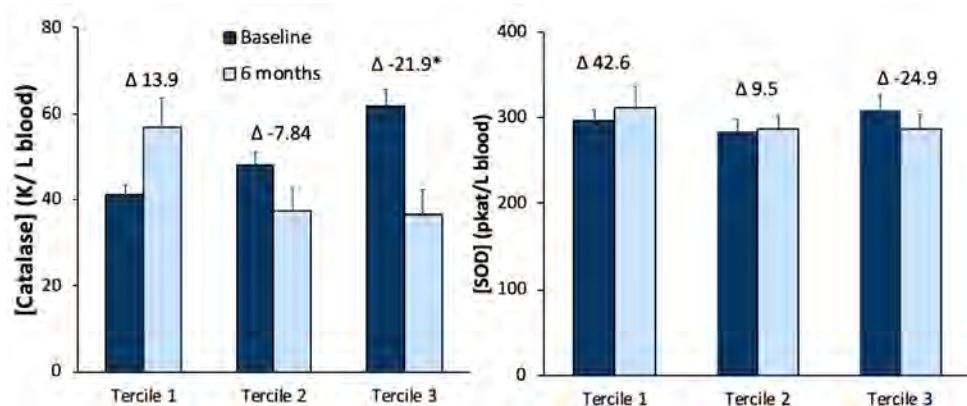
One-way ANOVA (p<0.05): *respect to tercile 1.

Intrahepatic fat content



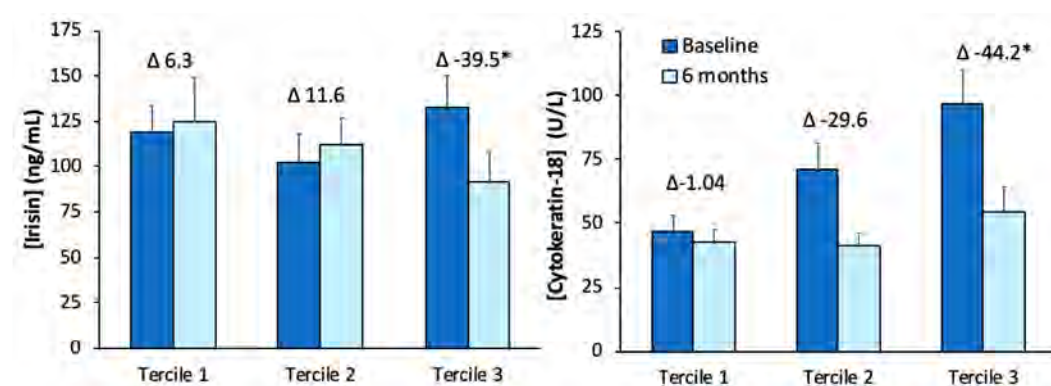
One-way ANOVA (p<0.05): *respect to tercile 1; # respect to tercile 2.

Catalase and superoxide dismutase activities



One-way ANOVA (p<0.05): *respect to tercile 1.

Inflammatory biomarkers



One-way ANOVA (p<0.05): *respect to tercile 1.

RESULTS

The improvement in IFC levels was significantly higher in tertile 3 respect to tertiles 2 and 1. Significant greater reductions in weight, Body Mass Index (BMI) and alanine aminotransferase (ALT) were observed in tertile 3 respect to tertile 1 after 6 month of intervention. The improvement in catalase plasma activity and irisin and cytokeatin 18 levels were significantly higher in tertile 3 subjects, whereas no difference was observed in superoxide dismutase activity. Moreover, malondialdehyde and protein carbonyl levels, as biomarkers of oxidative damage, remained unchanged in all groups.

REFERENCES

1. Finck, B.N. Diabetes 2018, 67, 2485–2493. PMID: 30459251
2. Ni Than, N.A.; Newsome B, P.N. 2015; Vol. 15; PMID: 25824073
3. Perdomo, C.M. et. al Nutrients 2019, 11. PMID: 30901929

CONCLUSION

Currently available data show that the reduction of IFC is associated with an improvement in oxidative stress and pro-inflammatory status in NAFLD patients.

Acknowledgments:

This study was supported by the Spanish Government, Institute of Health Carlos III (CIBEROBN CB12/03/30038) co-funded by the European Regional Development Fund, Fundació La Marató TV3 (201630.10), and EU-COST Action CA16112.

Caracterización de la Amiloidosis Cardíaca Hereditaria por Transtirretina en España

Jorge Alvarez Rubio, Fiama Caimi Martínez, Guido Antoniutti, Catalina Melià Mesquida, Tomás Ripoll Vera, en representación del Grupo de Investigadores AC-TTRv-España.

IdISBa. Grup Balear d'Investigació en Cardiopaties Genètiques, Mort sobtada i Amiloidosi per transtirretina

1.- Introducción y objetivos. La amiloidosis hereditaria por transtirretina (ATTRv) es una enfermedad rara causada por mutaciones en el gen de la transtirretina que frecuentemente presenta afección cardíaca debido al depósito de amiloide en el miocardio. Nuestro objetivo es describir esta afección en una cohorte española.

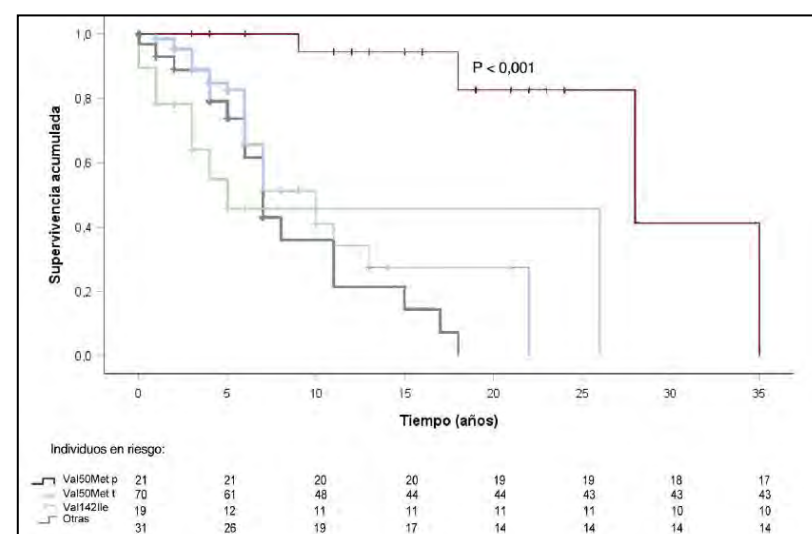
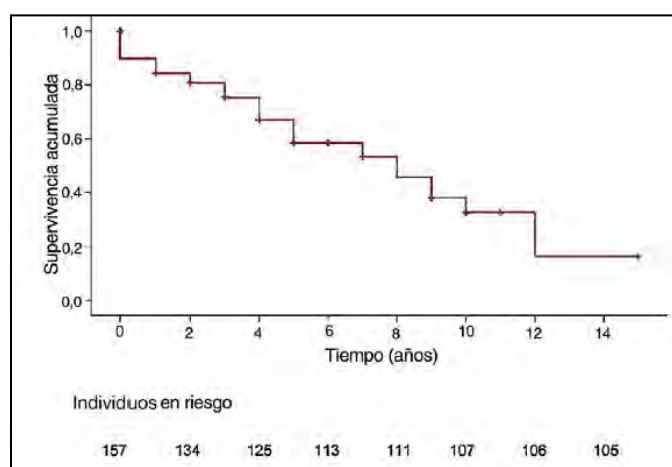
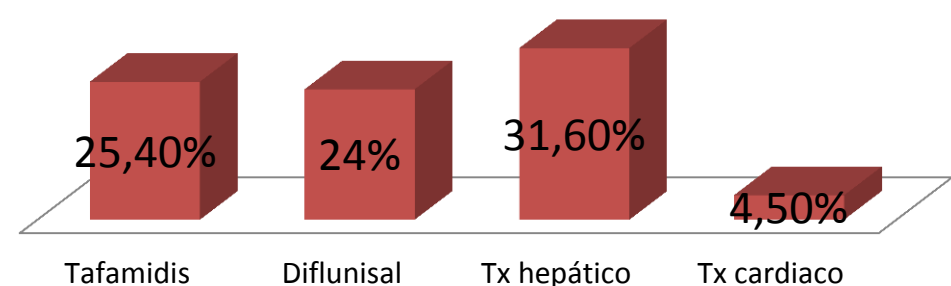
2.- Material y métodos. Estudio retrospectivo multicéntrico de pacientes con ATTRv + afección cardíaca provenientes de 26 centros españoles. Se recogieron datos demográficos, clínicos y genéticos de 181 pacientes.

3.- Resultados.

	Total	NYHA	Ecocardiograma
Características basales			
Pacientes	181	I 56%	Grosor del VI 15,4 ± 4,1
Varones	118 (65,2)	II 32,1%	HVI concéntrica 62%
Edad al inicio de los síntomas (años)	60 [51-68]	III 8,2%	HVI septal asimétrica 21,6%
Tiempo síntomas-diagnóstico (meses)	14 [5-31]	IV 3,8%	FEVI (%) 57,2 ± 11,9
Seguimiento (meses)	34,5 [12-58]	NT-proBNP (pg/ml) 2.506,13 ± 483,6	DTDVI (mm) 45,6 ± 9,1
Motivo de consulta			
Clínica extracardiaca	69 (38,1)	ECCG	Diámetro AI (mm) 41,2 ± 6,8
Disnea	39 (21,5)	Ritmo sinusal 81,9%	Strain longitudinal reducido 29,4%
Estudio familiar	23 (12,7)	FA/aleteo auricular 8,5%	Afección del VD 20%
Síncope	11 (6,1)	Ritmo de marcapasos 9,6%	Derrame pericárdico 15,8%
Mutaciones			
Val50Met	120 (67,8)	BAV	HTAP > 50 mmHg 10,6%
Val142Ile	22 (12,4)	1.º grado 19%	Alteración de la relajación 37,3%
		2.º grado 2,3%	Patrón seudonormal 12%
		3.º grado 4%	Patrón restrictivo 21,3%
		BCRIHH 8%	E/E' (ms) 14 ± 7,7
		BCRDHH 7,5%	
		Patrón de seudoinfarto 25,9%	
		Bajos voltajes 15,3%	
		Signos de HVI 7,8%	

	Total (n = 181)
Síndrome del túnel carpiano	46 (25,8)
Neuropatía	123 (68)
Disautonomía	74 (42,5)
Afección digestiva	64 (35,4)
Afección renal	29 (16,4)

Los valores expresan n (%).



4.- Conclusiones. La ATTRv cardíaca en España tiene un espectro genético y de afección heterogéneo. El pronóstico es malo principalmente por las complicaciones cardíacas, por lo que son esenciales un diagnóstico y un tratamiento precoces.

Identificación De Las Necesidades Ocupacionales En Pacientes Con Diagnóstico De Amiloidosis Hereditaria Por Transtiretina.

Aina Isabel Gayá Barroso¹, Juan Gonzalez Moreno², Adrián Rodriguez Rodríguez¹, Eugenia Cisneros Barroso¹, Ines Losada López².

1. Fundació Institut d'Investigació Sanitària Illes Balears – IdISBa, Palma, España.
2. Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma, España.

Introducción

Amiloidosis hereditaria por Transtiretina (ATTRv)

- Es una enfermedad rara.
- En los últimos años, se han ido aprobando diferentes estrategias para el tratamiento etiopatogénico, pero ninguna consigue la cura de la patología, únicamente ralentizar su progresión.
- La clínica suele determinarse por:
 - Una primera etapa con disfunción autonómica leve (gastroparesia, estreñimiento, diarrea o hipotensión postural) y deterioro sensitivo fundamentalmente en extremidades inferiores.
 - En la segunda etapa existe una progresión de la disfunción autonómica, pudiendo existir afectación sensitivo-motora de los miembros superiores, por lo que habitualmente se precisa de ayuda para las actividades de la vida diaria.
 - Una tercera etapa en la que la disfunción es grave, pudiendo observarse incluso la parálisis completa.
- Altamente incapacitante, presenta necesidades psicológicas, ocupacionales y sociales no cubiertas por las estrategias terapéuticas disponibles hasta la fecha.
- La aplicación de programas que ayuden a capacitar a los pacientes, para participar en las actividades de la vida diaria, además de promover su salud, su autonomía, así como el bienestar, pueden representar una herramienta de trabajo, con un impacto altamente positivo.
- En este estudio se pretende, de forma pionera, identificar y analizar las necesidades ocupacionales basales de los pacientes ATTRv.

Objetivos

- Identificar las necesidades ocupacionales de una cohorte de pacientes con ATTRv.
- Analizar el grado de accesibilidad de los pacientes a los servicios de Terapia Ocupacional.

Material y Métodos

Se ha llevado a cabo un estudio descriptivo en una población de pacientes de ATTRv.

Todos los sujetos (N=37) incluidos en el estudio fueron entrevistados con la finalidad de recoger información y explorar sus actividades de la vida diaria, su situación laboral y las barreras que perciben en estas actividades, debido a la enfermedad. La entrevista semi-estructurada, fue guiada por un profesional en Terapia Ocupacional. Se eligió este método de entrevista porque se consideró una forma eficaz, relativamente económica y ética de recopilar datos exploratorios de una muestra pequeña. Como parte de la entrevista se incluyó una amplia gama de escalas para investigar el alcance de los síntomas y sus actividades, las escalas fueron: Índice de Barthel, Escala de Actividades Instrumentales de la Vida Diaria, Escala Rankin Modificada y, Bienestar Mental de Warwick-Edinburgh, representando estas las variables dependientes del estudio. Las variables control han sido, sexo, edad, estadio de la enfermedad, afectación orgánica, presencia de tratamiento farmacológico, presencia de trasplante hepático.

Paralelamente, y como complemento, con el fin de analizar la accesibilidad a la terapia ocupacional, y el conocimiento sobre las funciones del profesional, se realizó un cuestionario específico. Una encuesta de accesibilidad a la Terapia Ocupacional de 19 ítems, con un diseño descriptivo transversal con el principal objetivo de, explorar el conocimiento actual sobre la terapia ocupacional en la población afectada por ATTRv en España y el grado de accesibilidad a esta rama de la intervención sanitaria (N=74).

Conclusiones y discusión

Los datos han evidenciado que el diagnóstico de ATTRv conlleva alteraciones ocupacionales, falta de motivación en actividades de ocio, situación de desempleo y dificultades para realizar actividades de la vida. La Terapia Ocupacional no parece estar bien utilizada en ATTRv, ni ser accesible. De acuerdo con las personas que no reciben servicios de Terapia Ocupacional es importante analizar la causa principal por la que no tienen acceso a ella, por otro lado, aún sin tener experiencia previa, consideran que la inclusión del perfil del Terapeuta sería beneficioso.

Bibliografía

- (1) Ando Y, Coelho T, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8: 31– 8. (2) Raya-Cruz M, Buades-Reines J, et al. Variabilidad clínica y analítica en casos de polineuropatía amiloideótica familiar (PAF-TTR): comparación entre portadores sanos y pacientes sintomáticos. *Medicina Balear.* 2015. Vol 30-3: 31-36. (3) Teresa Bosch. Enfermedad de Andrade del foco balear. Tesis doctoral. Universidad de Barcelona. 2008. (4) Lindquist B., Unsworth, C. (1999) Commentary occupational therapy reflections on the state of the art. *WFOT-Bulletin* 39:26-30. (5) Kraaimaat, FW et al (1995) The effect of cognitive behavior therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Behav Res Ther* 33:487-95. (6) Birgitta Gunnarsson A, Wagman P, Hedin K, Håkansson C. Treatment of depression and/or anxiety - outcomes of a randomised controlled trial of the tree theme method versus regular occupational therapy. *BMC Psychol.* (2018) 23;6 (1):25

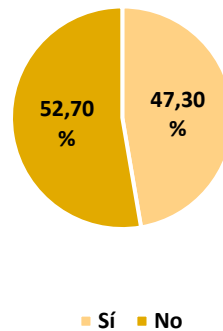
Resultados

Características	(N = 37)	Características	(N = 74)
	Media		Media
Edad en años	52,2	Edad en años	56
Edad de inicio de la enfermedad	42,7	Edad de inicio de la enfermedad	50,9
Edad de diagnóstico	43	Edad de diagnóstico	47,3
Género n (%)		Género (n)	
Mujer	25	Mujer	28
Estadio de la enfermedad n (%)		Hombre	
0	4 (11)		45
I	31 (84)	PND (n)	
II	1 (3)	0	7
IIIa	0	I	29
IIIb	0	II	15
IV	0	IIIa	9
Estado Civil n (%)		IIIb	4
Soltero	7 (19)	IV	2
Casado	21 (57)	Conocimientos sobre Terapia Ocupacional (n)	
Viviendo en pareja	2 (5,4)	Sí	35
Divorciado	5 (14)	No	39
Viudo	2 (5,4)	Servicios de Terapia Ocupacional (n)	
Situación laboral n (%)		Sí	14
Tiempo completo	12 (32)	No	60
Tiempo parcial	0	Inclusión de la Terapia Ocupacional (n)	
Activo sin trabajo	2 (5)	Sí	53
Retirado	8 (22)	No	7
No activo	15 (41)	No lo sé	7

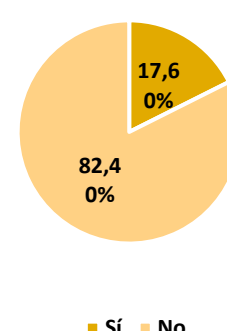
Tabla 1. Características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio.

Tabla 2. Respuesta cuestionario de accesibilidad a la Terapia Ocupacional por parte de pacientes con ATTRv.

Conocimiento sobre la Terapia Ocupacional



Uso servicios Terapia Ocupacional



Inclusión del Terapeuta Ocupacional en el equipo

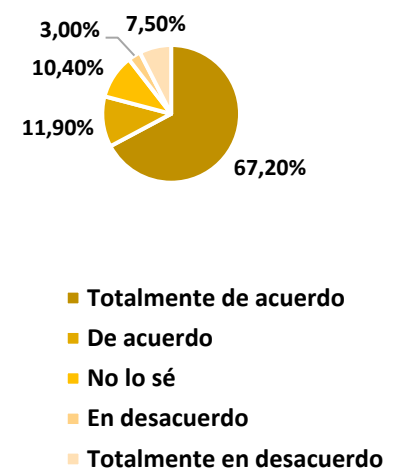


Figura 1. Conocimiento de los servicios de la Terapia Ocupacional en la población de pacientes de ATTRv estudiada.

Figura 2. Uso de los servicios de la Terapia Ocupacional por parte de pacientes ATTRv incluidos en el estudio.

Figura 3. Beneficios de la inclusión del Terapeuta Ocupacional en el equipo multidisciplinar.

Índice de Barthel

El 38% de los entrevistados refiere alguna alteración en sus actividades básicas de la vida diaria.

Escala Lawton y Brody

El 48,6% de los entrevistados refiere una o más dificultades en sus actividades instrumentales.

Escala Rankin

El 100% de los entrevistados refiere alguna afectación desde el inicio de la sintomatología de ATTRv.

Escala Warnick

El 92% de los entrevistados refiere alguna afectación en su bienestar mental a causa de ATTRv.

Tabla 3. Interpretación de los valores obtenidos en las escalas realizadas en la entrevista semiestructurada.



In vitro assessment of clove essential oil antioxidant capacity in Friedreich's ataxia

Morán-Costoya, A¹; García-Vivancos¹, M; Proenza, A.M^{1,2}; Lladó, I^{1,2}; Gianotti, M^{1,2}; Virmouni-Anjomani, S³; Valle, A^{1,2}

¹ Energy Metabolism and Nutrition (GMEIN). Department of Fundamental Biology and Health Sciences. Balearic Islands Health Research Institute (IdISBa), Palma de Mallorca, ES.

² Centro de Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERobn, CB06/03/0043), ISCIII, Madrid, ES.

³ Ataxia Research Group, Division of Biosciences, Department of Life Sciences, College of Health and Life Sciences, Brunel University London, Uxbridge, United Kingdom

INTRODUCTION

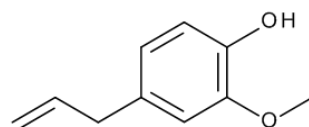
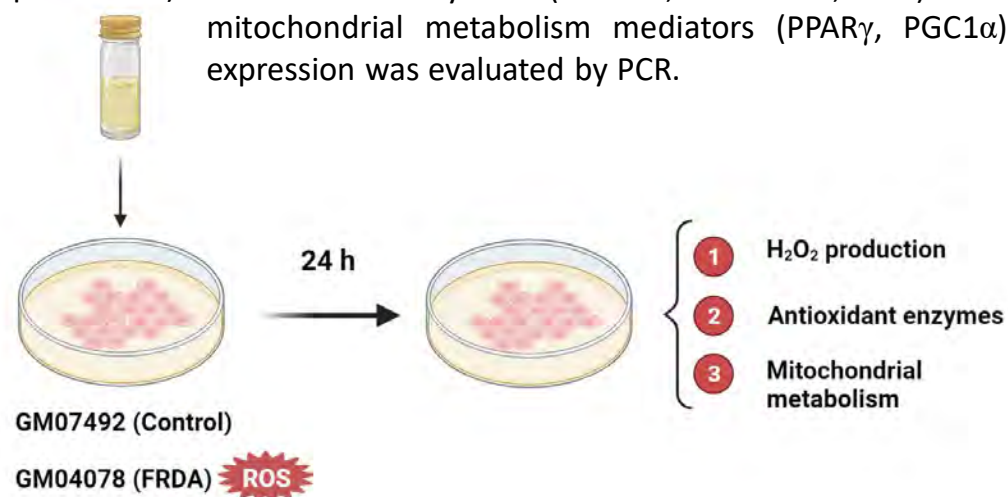
Friedreich's ataxia (FRDA) is an autosomal recessive neurodegenerative disorder caused by a mutation in the FXN gene, which encodes for the mitochondrial protein frataxin. As a consequence, FXN expression is reduced, leading to mitochondrial **iron accumulation and oxidative stress**, with eventual neuromuscular degeneration. Current therapies can only alleviate the progression of the disease through mitochondrial function improvement and oxidative stress reduction. Antioxidants have been extensively studied in FRDA models. However, there is little data on the effects of natural compounds with high antioxidant capacities, such as herbal extracts and spices, on the therapeutic management of the disease.

Cloves are known to be one of the spices with the highest antioxidant power. **Eugenol** is the main bioactive component of CEO. Interestingly, eugenol acts both as a direct and indirect antioxidant and an iron chelator, playing an active role in reducing free radical production and ameliorating oxidative damage. **Therefore, our aim was to:**

Evaluate the potential of CEO as a novel antioxidant therapy in a FRDA in vitro model

MATERIALS AND METHODS

Oxidative stress was assessed in GM07492 (control) and GM04078 (FRDA) human fibroblasts (Coriell Institute) under basal conditions and 24 h CEO exposure using AmplexRED fluorescent probe (H₂O₂ production). Antioxidant enzymes (MnSOD, CuZnSOD, Cat) and mitochondrial metabolism mediators (PPAR_γ, PGC1_α) expression was evaluated by PCR.



IN CONCLUSION, our results suggest that CEO decreases oxidative stress in both control and FRDA patient-derived cells. CEO treatment decreased FRDA ROS levels to that of control cells. This greater antioxidant effect in FRDA cells could be due to a greater expression of the antioxidant enzymes MnSOD and Catalase, which sequentially contribute to scavenging ROS generated in the mitochondria, the main source of ROS in FRDA.

FUTURE DIRECTIONS. These results require further confirmation using a broader panel of cells derived from FRDA patients, as well as a greater insight into the antioxidant mechanism involved, verifying the higher expression of enzymes at protein and activity levels.

RESULTS

Figure 1. CEO treatment reduces free radical production in a dose-dependent manner

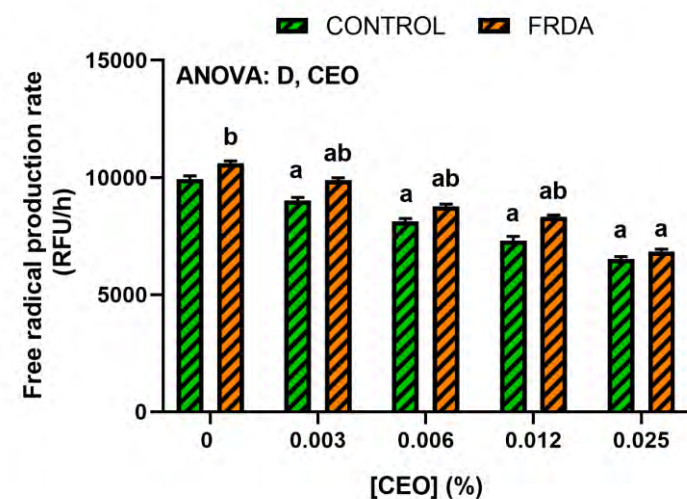


Figure 2. In FRDA cells CEO induced an increase in MnSOD and Cat expression.

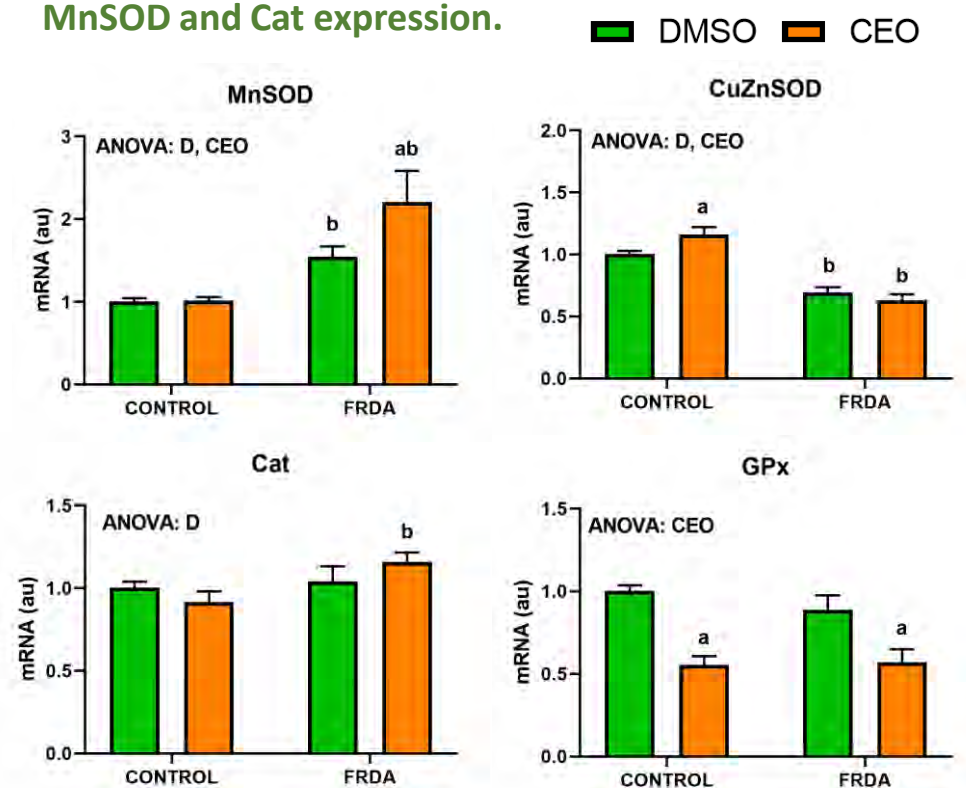
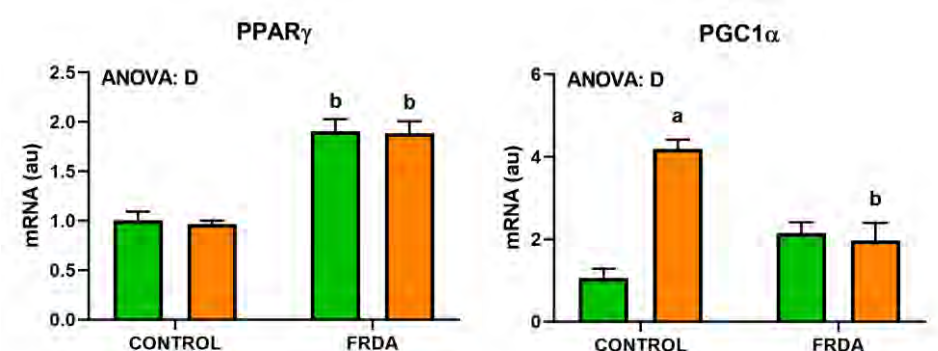


Figure 3. No effects were observed in PPAR_γ and PGC1_α in FRDA cells upon CEO exposure.



Values are expressed as the mean ± SEM (n=6). ANOVA ($p < 0.05$): D, disease effect; CEO, CEO 0.25% effect. Student's t-test ($p < 0.05$): a CEO vs DMSO; b FRDA vs Control. **CuZnSOD**, copper, zinc superoxide dismutase; **MnSOD**, manganese superoxide dismutase; **Cat**, Catalase; **GPx**, glutathione peroxidase; **PPAR_γ**, peroxisome proliferator-activated receptor gamma; **PGC1_α**, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha.

EFFECTOS DE LA RESTRICCIÓN CALÓRICA SOBRE EL MÚSCULO ESQUELÉTICO DE RATAS JÓVENES

Margalida Torrens-Mas¹, Daniel Gabriel Pons², Jorge Sastre-Serra^{2,3}, Jordi Oliver^{2,3}, Pilar Roca^{2,3}, Marta González-Freire¹

1 Grupo de Patologías Vasculares y Metabólicas, Instituto de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares (IdISBa), Palma, España.

2 Grupo Multidisciplinar de Oncología Traslacional, Institut Universitari d'Investigació en Ciències de la Salut (IUNICS), Universitat de les Illes Balears, Institut d'Investigació Sanitària de les Illes Balears (IdISBa), Palma, España.

3 CIBER Fisiopatología Obesidad y Nutrición (CB06/03), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

INTRODUCCIÓN

La restricción calórica (RC), definida como una reducción del 30-60% de la ingesta ad libitum sin desnutrición, ha demostrado aumentar la longevidad y retrasar el deterioro funcional asociado al envejecimiento en diversas especies. Sin embargo, se desconocen los efectos de la RC cuando se inicia en sujetos jóvenes.

El objetivo de este estudio fue analizar los efectos de la RC en el músculo esquelético de ratas jóvenes

DISEÑO EXPERIMENTAL

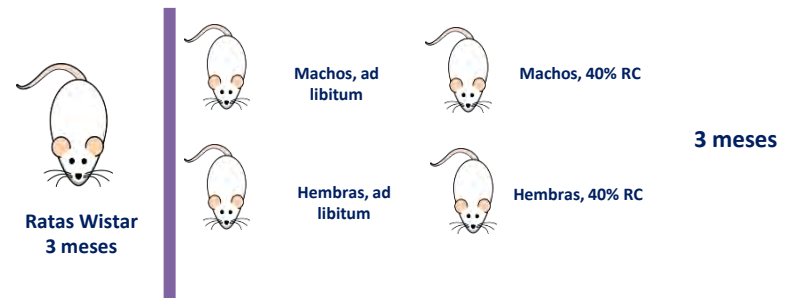


Figura 1. Diseño experimental. Ratas Wistar de 3 meses, machos y hembras, se sometieron a una RC del 40% durante 3 meses y se compararon con un grupo control alimentadas ad libitum. Se recogieron los músculos gastrocnemios y se analizaron los niveles de marcadores clásicos de las vías de autofagia, inflamación, antioxidante, detección de nutrientes y senescencia por RT-qPCR y Western Blot. Análisis estadístico: Se realizó un ANOVA de dos factores ($p < 0.05$): S, efecto sexo; D, efecto dieta; SxD, efecto interactivo. Las diferencias entre ratas control y ratas RC se analizaron con el test Mann-Whitney U ($*p < 0.05$).

RESULTADOS

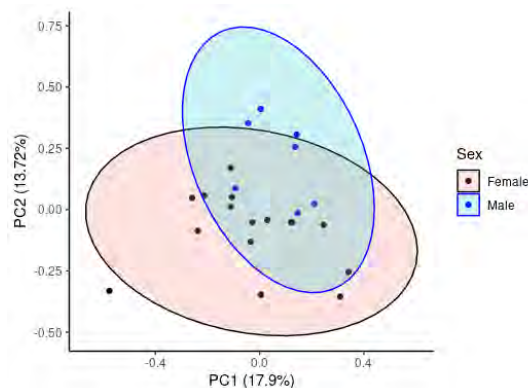


Figura 2. Principal Component Analysis (PCA) analizando los datos de expresión génica y proteica, mostrando el dimorfismo sexual en respuesta a la RC en el músculo esquelético de las ratas Wistar.

Parámetro	Hembras control	Hembras RC	Machos control	Machos RC	Significancia
Peso total (mg)	263,5 ± 6,0	192,1 ± 4,9	458,3 ± 29,2	315,0 ± 6,1	S, D, SxD
Peso tejido adiposo (mg)	12,7 ± 1,5	4,8 ± 0,5	31,6 ± 2,3	10,4 ± 0,8	S, D, SxD
Peso músculo esquelético (mg)	3,1 ± 0,1	2,5 ± 0,1	5,1 ± 0,3	4,1 ± 0,2	S, D
Proteína muscular (mg proteína/mg tejido)	81,0 ± 13,2	81,7 ± 11,0	68,3 ± 12,0	72,7 ± 10,9	NS

Tabla 1. La RC disminuyó el peso total y el peso de los tejidos adiposo y muscular esquelético en machos y hembras. No se encontraron diferencias en el contenido proteico del músculo.

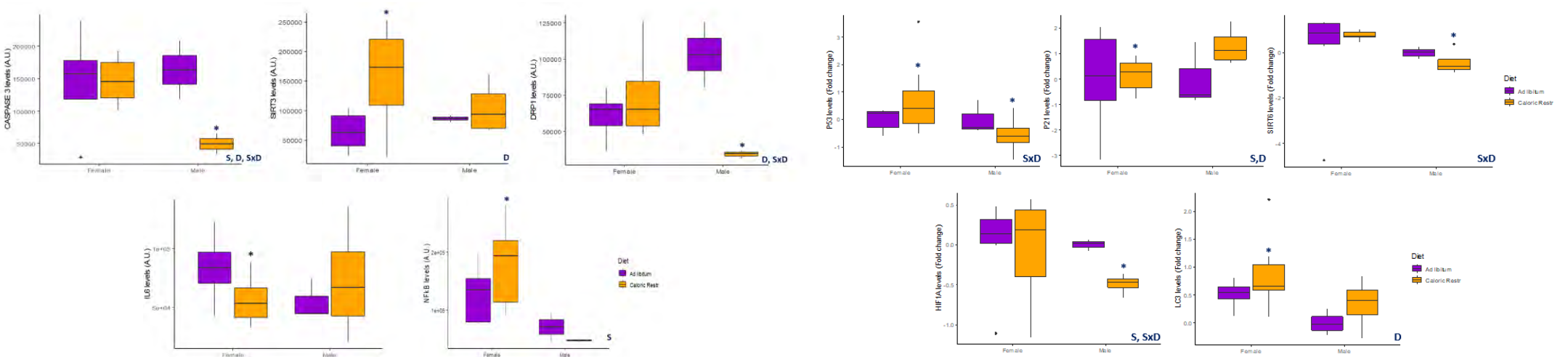


Figura 3. Western blot. Se encontraron diferencias en los niveles proteicos de caspasa 3, SIRT3, DRP1, IL6 y NF-κB. En ratas hembra, la RC incrementó los niveles de SIRT3 y NF-κB, mientras que los niveles de IL6 disminuyeron. En ratas macho, los niveles de caspasa 3, DRP1 y NF-κB disminuyeron con la RC.

Figura 4. Expresión de mRNA. La ratas hembra sometidas a RC incrementaron los niveles de mRNA de Tp53, Cdk1a (p21) y Map1c3a (LC3), mientras que en ratas macho los niveles de mRNA de Tp53, Hif1a y Sirt6 disminuyeron.

CONCLUSIÓN

Las ratas hembras jóvenes con restricción calórica exhiben patrones de expresión similares a los observados en estudios previos en animales viejos bajo RC, mientras que en ratas macho estos efectos están disminuidos. Se necesitan más estudios para comprender hasta qué punto la RC tardía o temprana en la vida podría ejercer efectos positivos sobre la salud y la longevidad.

AGRADECIMIENTOS