



IDEAS QUE mueven ANDALUCÍA

José López Miranda 090611
Nutrigenómica del aceite de oliva

José López Miranda 090611

Nutrigenómica del Aceite de Oliva

Congreso Internacional. 5ª edición
Beyond Extra Virgin
Córdoba 8 al 10 de junio 2011

José López Miranda
Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis
Hospital Universitario Reina Sofía
Facultad de Medicina.
Universidad de Córdoba

Interprofesional del aceite de oliva español



IDEAS QUE mUEVEN aNDALUCÍA

José López Miranda 090611
Nutrigenómica del aceite de oliva

Ideas Fuerza

- 1.- La nutrigenómica del aceite de oliva
- 2.- La mortalidad cardiovascular
- 3.- La alimentación mediterránea y el aceite de oliva
- 4.- El aceite de oliva y la enfermedad cardiovascular
- 5.- El sustrato de la enfermedad cardiovascular
- 6.- La disfunción del endotelio
- 7.- Dieta y endotelio
- 8.- La respuesta inflamatoria
- 9.- Los compuestos fenólicos del aceite de oliva
- 10.- La medicina regenerativa
- 11.- La capacidad regenerativa del endotelio
- 12.- Actuar a través de la dieta



IDEAS QUE **m**UEVEN **a**NDALUCÍA

José López Miranda 090611
Nutrigenómica del aceite de oliva

ARGUMENTO

Analizar cómo un modelo de alimentación puede modular las funciones de nuestro organismo generando respuestas fisiológicas saludables es el objeto de la nutrigenómica.

En su exposición, López Miranda muestra cómo la Dieta Mediterránea, enriquecida con aceite de oliva, es una forma de prevenir el riesgo de enfermar, en general, y más concretamente reduce –claramente– el riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular.

La dieta mediterránea es para López Miranda uno de los modelos de alimentación más saludables que en la actualidad conocemos, y el elemento clave de esta dieta es el aceite de oliva.

Miranda muestra que el sustrato de la enfermedad cardiovascular es la arteriosclerosis, una enfermedad con un gran componente inflamatorio inducido por un colesterol enrarecido que termina provocando una disfunción del endotelio.

Las investigaciones de Miranda muestran que el elemento inicial clave para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular es esa disfunción del endotelio. Una disfunción que es modulable a través de la Dieta Mediterránea debido a que el aceite de oliva no sólo es capaz de modular ciertas enzimas clave, sino de modular también la capacidad regenerativa del mismo endotelio.



IDEAS QUE MUEVEN ANDALUCÍA

José López Miranda 090611
Nutrigenómica del aceite de oliva

Ideas Fuerza	Texto	PPT
La nutrigenómica del aceite de oliva	En primer lugar yo quiero agradecer a Teresa en concreto, y a la Interprofesional, por habernos invitado al grupo de la Unidad de Lípidos del Hospital Universitario Reina Sofía a presentarnos algunos de los trabajos –que desde hace más de quince años–, llevamos realizando en torno al tema que les indico ahí.	+1
	Al tema de la nutrigenómica del aceite de oliva que, al fin y al cabo no es nada más y nada menos que analizar cómo a través de la dieta –y en concreto a través de un modelo de alimentación mediterránea rica en aceite de oliva–, podemos modular las funciones de nuestro organismo en el sentido de generar respuestas fisiológicas que sean mucho más saludables y que, con último extremo, nos lleven a que no padezcamos ciertas enfermedades crónicas, que es lo que nos lacra en las modernas sociedades occidentales.	+2
	A lo largo de mi presentación, en primer lugar les voy a hacer un breve recordatorio de qué es el modelo de alimentación mediterránea. Todos ustedes lo conocen, con lo cual no voy a insistir demasiado sobre este tema.	
	En segundo lugar, sí que les voy a hacer hincapié en que realmente la alimentación, y sobre todo la alimentación mediterránea, es una forma de prevenir el riesgo de enfermar y, sobre todo, de morirnos.	
	En tercer lugar, les voy a mostrar evidencias de que realmente la alimentación mediterránea enriquecida en aceite de oliva es uno de los patrones que en la actualidad claramente nos reducen, en mayor medida a ciertos factores intermedios, de desarrollar sobre todo enfermedad cardiovascular.	
	Es decir, es uno de los modelos de alimentación más saludables que en la actualidad conocemos. Por último, les voy a presentar evidencias que demuestran que claramente el aceite de oliva es un elemento clave en todas las acciones que el modelo de alimentación mediterránea tiene sobre el riesgo de enfermar. ¿Por qué?	+3
La mortalidad cardiovascular	Miren ustedes: si analizáramos de qué se mueren los españoles, o de qué se muere en todas las sociedades occidentales,	





IDEAS QUE MUEVEN ANDALUCÍA

José López Miranda 090611
Nutrigenómica del aceite de oliva

Ideas Fuerza	Texto	PPT
	<p>podríamos sostener la respuesta de que realmente el 40% de los españoles –estos son datos de la encuesta de morbi-mortalidad española–, se mueren de enfermedad cardiovascular.</p> <p>Es decir, en palabras llanas, el 40% de los que estamos aquí nos vamos a morir de una enfermedad cardiovascular, con lo cual estamos hablando realmente de un problema de salud muy relevante y muy importante en cuanto a morbi-mortalidad.</p> <p>Y no solamente en cuanto a morbi-mortalidad sino en cuanto a coste que hace que soporte la sociedad por el tratamiento y mantenimiento de estas enfermedades cardiovasculares.</p> <p>Por ello es extraordinariamente importante conseguir modelos de alimentación que nos reduzcan esta auténtica plaga de enfermedad cardiovascular que estamos sufriendo como sociedad cada vez más avanzada, más occidentalizada.</p> <p>En eso es crucial, como les mostraré, el modelo de alimentación mediterránea.</p>	
La alimentación mediterránea y el aceite de oliva	<p>Yo no les voy a contar en qué consiste la alimentación mediterránea, con una amplia base de lo que podremos denominar productos derivados de la tierra, del cultivo, con una amplia base de consumo de legumbres, de verduras, de frutas, de cereales, sobre todo de cereales integrales.</p> <p>Pero hay un hecho diferenciador que hace a este modelo de alimentación probablemente único y diferente de otros modelos y es que en el eje central de este modelo de alimentación mediterránea está el aceite de oliva.</p> <p>Tan es así que hoy podemos decir que no podemos llamar a ningún modelo de alimentación ‘modelo mediterráneo’ si no tiene como eje central de su consumo calórico al aceite de oliva.</p> <p>Es que el aceite de oliva, como les muestro en ésta gráfica, es sin ningún género de dudas el centro de la dieta mediterránea y esto ya se demostró que era saludable en el clásico estudio de los siete países en el que claramente se demostró que aquellos países que estaban en la cuenca mediterránea tenían una</p>	<p>+4</p> <p>+5</p> <p>+6</p>



IDEAS QUE MUEVEN ANDALUCÍA

José López Miranda 090611
Nutrigenómica del aceite de oliva

Ideas Fuerza	Texto	PPT
	<p>morbi-mortalidad por enfermedad cardiovascular que era prácticamente tres, cinco veces inferior a la de los países nórdicos.</p>	
	<p>Eso incluso ajustando por los grandes factores de riesgo cardiovascular que nos predicen el riesgo de desarrollar esta enfermedad cardiovascular.</p>	+7
	<p>Tan es así que en estos mismos estudios –les estoy haciendo un poco de recordatorio histórico–, claramente se demostró que, a mayor consumo de grasa monoinsaturada, menor era la incidencia y la mortalidad por padecer una enfermedad cardiovascular.</p>	+8
El aceite de oliva y la enfermedad cardiovascular	<p>En estudios más recientes, aquellas personas que ya habían padecido un infarto agudo de miocardio y tenían un alto consumo –como tienen ustedes a la izquierda o a la derecha, según lo vean–, para aquellos que tenían un alto consumo de aceite de oliva, el riesgo de padecer un nuevo evento cardiovascular –en un estudio de cohortes, en un estudio de seguimiento y no en un estudio de intervención–, claramente se reducía en prácticamente un 60%, 70%, en relación a aquellos que apenas consumían aceite de oliva.</p>	+9
	<p>Es decir, teníamos evidencias que más recientemente se han ratificado por la doctora Trichopoulou en revistas del prestigio como el New England Journal of Medicine, que claramente también demostró que el riesgo de muerte por todas las causas en una población se reducía en más de un 30% en aquellos que seguían un modelo de alimentación mediterránea, no solo de cardiopatía isquémica sino de cáncer y de cualquier tipo de mortalidad.</p>	
	<p>Ello es debido probablemente a que este modelo de alimentación rico en aceite de oliva ejerce múltiples funciones en eso que les muestro ahí.</p>	+10
	<p>Eso que les muestro ahí es la evolución que siguen nuestras arterias a lo largo de nuestra vida. Nuestras arterias van acumulando depósitos lipídicos, lo que venimos a denominar placas de ateroma, que cuando se obstruyen en un grado crítico, inducen lo que denominamos un evento clínico: un infarto agudo de mio-</p>	



IDEAS QUE MUEVEN ANDALUCÍA

José López Miranda 090611
Nutrigenómica del aceite de oliva

Ideas Fuerza	Texto	PPT
	<p>cardio, un accidente cerebrovascular, una manifestación de claudicación intermitente por arteriopatía de miembros inferiores, y eso se produce a lo largo de toda la vida.</p> <p>Desde el nacimiento estamos sometiendo a estrés continuo a nuestras arterias y, dependiendo de cómo vulgarmente tratemos nuestras arterias, así va a ser el riesgo de desarrollar estos eventos cardiovasculares.</p> <p>Pues bien, en toda esa cadena existen múltiples actores que hacen que tengamos la enfermedad cardiovascular antes o que no la tengamos nunca.</p> <p>Lo que les voy a mostrar a continuación es cómo este modelo de alimentación mediterránea es capaz de modular todos esos actores que actúan dañando nuestras arterias para inducir esta enfermedad cardiovascular.</p>	
	<p>Uno de los más importantes son los factores lipídicos. Miren ustedes: de los diferentes tipos de grasas comestibles que tenemos, probablemente sea la que induzca un mejor perfil lipídico. ¿Por qué?</p>	+11
	<p>Porque reduce los niveles del colesterol dañino para nuestras arterias, del colesterol LDL, y aumenta los niveles del colesterol bueno que nos protege del colesterol HDL. Esa es la grasa monoinsaturada que tiene el aceite de oliva.</p>	
	<p>Pero es que además ese modelo de alimentación mediterránea, cuando tratamos a pacientes hipertensos, reduce en mayor medida otro de los grandes factores de riesgo de desarrollar esta enfermedad cardiovascular que son las cifras de presión arterial.</p>	+12
	<p>Pero es que además, cuando tratamos a pacientes diabéticos, controlamos en mucha mejor medida a estos pacientes diabéticos con un modelo de alimentación mediterránea rico en aceite de oliva que con cualquier otro modelo de alimentación mediterránea.</p>	+13
	<p>De hecho, tenemos recientes evidencias publicadas hace</p>	



IDEAS QUE MUEVEN ANDALUCÍA

José López Miranda 090611
Nutrigenómica del aceite de oliva

Ideas Fuerza	Texto	PPT
	<p>menos de seis meses que claramente nos demuestran que incluso el modelo de alimentación mediterránea rico en aceite de oliva es capaz de reducir el riesgo de desarrollar tanto un síndrome metabólico como una diabetes en pacientes de alto riesgo.</p>	
El sustrato de la enfermedad cardiovascular	<p>Además de modular todos estos factores de riesgo tradicionales o clásicos que todos conocemos, el aceite de oliva va mucho más allá de la modulación de estos factores de riesgo cardiovascular tradicionales.</p> <p>Es que es capaz de modular cómo se comportan nuestras arterias y cómo se comportan ante diferentes estímulos y ante diferentes noxas patológicas que lo que hacen es dañarlas.</p> <p>Hoy día sabemos —y en esa diapositiva se los muestro— que la enfermedad cardiovascular, cuyo sustrato que la induce es la arterioesclerosis, es una enfermedad con un gran componente inflamatorio.</p> <p>El colesterol que se enrasca, que se daña y que se deposita en las arterias lo que induce es una respuesta inflamatoria que desencadena una serie de eventos en toda la pared del vaso sanguíneo, de las arterias coronarias y del resto de las arterias, induciendo una autoperpetuación del proceso noxológico, del proceso dañino sobre nuestras arterias, induciendo un mayor efecto sobre el daño de esas nuestras arterias.</p>	+14
La disfunción del endotelio	<p>En este papel es fundamental un órgano que tienen ustedes ahí que es el endotelio, sobre el que vamos a centrar fundamentalmente el resto de la presentación.</p> <p>Miren ustedes: el endotelio, que creíamos hace diez o quince años que tenía una importancia relativa como un elemento que separaba el torrente circulatorio, la sangre, de la pared arterial, hoy día sabemos que es un órgano extraordinariamente clave a la hora de modular cómo nuestras arterias se comportan ante todos estos factores de riesgo.</p> <p>Miren ustedes: tan importante es que, si cogiéramos nuestro endotelio —que es la capa que recubre por dentro todas nues-</p>	+15





IDEAS QUE MUEVEN ANDALUCÍA

José López Miranda 090611
Nutrigenómica del aceite de oliva

Ideas Fuerza	Texto	PPT
Hipercolesterolemia	<p>tras arterias, del cual tienen ahí una imagen— y lo extendiéramos en superficie, podríamos cubrir prácticamente la superficie aproximada de dos campos de fútbol.</p> <p>Pesa aproximadamente eso que les digo ahí, entre 1 y 1,5 kilos. Es decir, es un órgano que no es baladí pero es que está extraordinariamente involucrado en la producción de múltiples sustancias bioactivas que regulan radicalmente cómo nuestros vasos se comportan.</p> <p>Pues bien, sabemos que todos los factores de riesgo cardiovascular dañan la pared arterial porque previamente inducen un daño en el endotelio, lo que venimos a denominar una disfunción de nuestro endotelio.</p> <p>Tan es así que el elemento inicial clave para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular es esa disfunción del endotelio.</p> <p>No se va a producir daño de nuestras arterias, no se va a producir arterioesclerosis, no se va a producir enfermedad cardiovascular si no se daña nuestro endotelio, si no se induce una disfunción de nuestro endotelio.</p> <p>Todos los factores de riesgo inician su actividad dañina sobre nuestras arterias induciendo una disfunción de este endotelio y tan importante es esta disfunción del endotelio que, cuando analizamos qué ocurre a los pacientes que tienen una disfunción del endotelio versus los que no la tienen, solo aquellos pacientes que, habiendo tenido ya un evento cardiovascular tienen una disfunción del endotelio, son los únicos que van a presentar nuevos eventos cardiovasculares, como les demuestro en ese estudio que tienen allí.</p> <p>Es decir, aquellos que tienen una función endotelial normal no tienen riesgo de desarrollar nuevos eventos o el riesgo es francamente menor. Sólo se presenta en aquellos enfermos que tienen una disfunción de ese órgano tan importante en la fisiología de la pared arterial.</p> <p>Pues bien, hace ya más de diez años nuestro grupo realizó un estudio por primera vez en la literatura mundial en el que clara-</p>	<p>+16</p> <p>+17</p> <p>+18</p>





IDEAS QUE MUEVEN ANDALUCÍA

José López Miranda 090611
Nutrigenómica del aceite de oliva

Ideas Fuerza	Texto	PPT
	ustedes ahí demostrado. En pacientes que tienen un síndrome metabólico, que tienen tres veces más riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular, cuando consumen durante el posprandio una dieta mediterránea rica en aceite de oliva, no solo no inducen un deterioro de su función endotelial, sino que mejoran esa función endotelial.	+22
	Y eso es debido fundamentalmente a que la citotoxicidad que se induce en el plasma por el consumo de esas grasas es menor en esas células endoteliales –como les muestro a ustedes ahí–, y se mueren menos las células endoteliales.	+23
La respuesta inflamatoria	Y la capacidad de esas células endoteliales de reaccionar produciendo una respuesta inflamatoria del propio vaso también es menor en esa célula endotelial cuando se consume ese modelo de alimentación rico en aceite de oliva a expensas de un modelo de alimentación mediterránea.	+24
	Eso es debido a que ese aceite de oliva es capaz de modular ciertas enzimas claves en la producción de un mediador que es el óxido nítrico que es el vasodilatador más potente que existe –y que es el que realmente se está produciendo endógenamente en nuestras arterias para defendernos de las situaciones de estrés–, y lo que hace es inducir la enzima que produce ese óxido nítrico como es la óxido nítrico sintasa a lo largo de todo el posprandio.	+25
	Lo que es más importante, eso se asocia a una menor respuesta vascular inflamatoria consecuencia de un menor daño endotelial y de una menor disfunción del endotelio.	+26
	Pero vamos más allá y también hemos podido demostrar que toda esta regulación de toda esta cascada inflamatoria tiene un eje central común que es un factor de regulación de la transcripción nuclear, que es como decir el que gobierna, el que dice por dónde tiene que ir la respuesta inflamatoria vascular y sistémica.	+27
	Ese es un factor de regulación de la transcripción nuclear que es NF Kappa-B que lo que hace es modular cómo se van a comportar esos genes inflamatorios.	





IDEAS QUE MUEVEN ANDALUCÍA

José López Miranda 090611
Nutrigenómica del aceite de oliva

Ideas Fuerza	Texto	PPT
	<p>Cuando analizamos qué ocurría con este factor de regulación nuclear de la transcripción de los genes inflamatorios pudimos demostrar que, por una parte, cuando a largo plazo consumimos modelos de alimentación mediterránea rica en aceite de oliva, la actividad de este factor que induce la respuesta sistémica inflamatoria se reduce drásticamente y, curiosamente –en la gráfica superior– claramente eso se induce incluso en horas, en minutos.</p>	+28
	<p>Durante el posprandio en pacientes que consumen modelos de alimentación ricos en grasa animal, en grasa saturada, se induce una activación de este factor de la transcripción nuclear que modula la respuesta inflamatoria sistémica, en más de diez veces, cosa que no ocurre –lo tienen en verde en la gráfica superior–, cuando estos mismos pacientes consumen una dieta mediterránea rica en aceite de oliva.</p>	+29
	<p>Eso conlleva parejo una menor actividad de estos genes pro-inflamatorios que denotan el estado de disfunción de nuestro endotelio.</p>	+30
	<p>Pero no todo el aceite de oliva induce en igual medida esta actividad inflamatoria y hoy en día sabemos que este aceite de oliva, que tiene múltiples compuestos minoritarios bioactivos que ejercen múltiples funciones extraordinariamente importantes en la fisiología de la pared arterial.</p>	+31
Los compuestos fenólicos del aceite de oliva	<p>Ejercen efectos aditivos a su contenido en grasa y, en este sentido, sabemos que uno de los componentes más importantes en esos componentes minoritarios son los compuestos fenólicos que tiene un gran efecto de protección cardiovascular porque son antioxidantes, porque son antagonistas estrogénicos, porque inhiben ciertas enzimas que lo que hacen es favorecernos la agregación plaquetaria y la trombogénesis, porque tienen propiedades antiinflamatorias, porque tienen efectos de antiagregación plaquetaria y, sobre todo, porque tienen efectos de protección de ese endotelio como les voy a mostrar a continuación.</p>	+32
	<p>Cuando comparamos en nuestro grupo de investigación dos tipos de dieta mediterránea, una con un aceite de oliva extraor-</p>	+33



IDEAS QUE MUEVEN ANDALUCÍA

José López Miranda 090611
Nutrigenómica del aceite de oliva

Ideas Fuerza	Texto	PPT
	<p>dinariamente rico en componentes minoritarios y otra con un aceite de oliva menos rico en componentes minoritarios, llegamos a la demostración clarísima de que, a pesar de que el aceite de oliva en la gráfica de los circulitos cerrados, oscuros, no inducía ningún deterioro de la función endotelial durante el posprandio, cuando se consumía un modelo muy rico en componentes minoritarios, ya no es que no redujera la disfunción endotelial, sino que mejoraba la función endotelial, sobre todo durante el posprandio.</p>	+34
	<p>Eso se asociaba fundamentalmente a que inducía un menor estrés oxidativo en todo nuestro sistema vascular y en todo nuestro sistema, que nos denota al fin y al cabo que induce una menor respuesta inflamatoria sistémica.</p> <p>Pero además pudimos ver cómo recientemente ese modelo, ese aceite de oliva rico en componentes minoritarios, ese aceite de oliva virgen, induce múltiples genes que hacen que mejoren ciertas rutas metabólicas relacionadas con la obesidad, con la dislipemia, con la diabetes tipo 2 y, sobre todo, reprime genes implicados en los procesos inflamatorios mediados por esos factores de regulación de la transcripción nuclear que os decía anteriormente —el NF Kappa-B y el AP-1— y en definitiva induce un estatus global de fisiología de nuestro organismo hacia un estado antiinflamatorio y antioxidativo.</p>	+35
La medicina regenerativa	<p>Por último, para finalizar, hoy día vivimos el boom de lo que denominamos medicina regenerativa.</p> <p>Hoy día pretendemos curarlo todo con la terapia celular basada en células madre y, aunque eso tiene cierto fundamento, todavía nos faltan muchas evidencias científicas para poder afirmar categóricamente que podamos corregir ciertas enfermedades actuando sobre esas células madre pluripotenciales que, al fin y al cabo, nos van a actuar regenerando nuestros tejidos, en este caso nuestras arterias y nuestro endotelio dañado.</p> <p>Esas células madre se producen en la médula ósea de todos los seres humanos, se producen de forma indiferenciada, son células pluripotenciales que, cuando existe un daño —en este caso en las arterias y en concreto en el endotelio—, lo que pretenden</p>	





Ideas Fuerza	Texto	PPT
	es subsanar ese daño, corregir ese daño endotelial porque, si tenemos una arteria denudada, con ese endotelio dañado, es una arteria que va a producir un evento cardiovascular.	
	Tan es así que hoy día sabemos que, cuando esas arterias se dañan, liberan ciertas micropartículas; cuando esas células endoteliales se dañan, liberan ciertas micropartículas que tienen actividad trombogénica y que a la vez constituyen un marcador de daño de ese endotelio celular, como les muestro ahí.	+36
	Hoy en día tenemos tecnología en medicina, en ciencia, en biología, para medir tanto estas células, para estudiar la funcionalidad de estas células y, sobre todo, para medir estas micropartículas y ver qué características tienen estas micropartículas.	+37
La capacidad regenerativa del endotelio	Se ve mal pero créanme: aquella persona que tiene una capacidad regenerativa de su endotelio –porque el número circulante de células pluripotenciales que van a regenerar ese endotelio es alto–, esa persona se muere bastante menos por enfermedad cardiovascular que aquella que tiene deteriorado su sistema de regeneración del endotelio.	
	Al fin y al cabo, es lo que pretendía demostrarles con estas gráficas que les muestro aquí. ¿Cómo podemos actuar con la dieta modulando tanto la capacidad regenerativa del endotelio como reduciendo ese número de micropartículas?	+38
	Esto es una investigación muy reciente de nuestro grupo publicada hace unos meses en una de las revistas de mayor impacto del área de nutrición, American Journal of Clinical Nutrition, en la que claramente demostramos, que en pacientes de alto riesgo cardiovascular, de tener un evento cardiovascular, cuando estos pacientes consumían un modelo de alimentación mediterráneo rico en aceite de oliva, por una parte tenían un menor número de micropartículas apoptóticas y endoteliales activadas –que eran reflejo de un menor daño de esa célula endotelial–, y a la vez, tenían prácticamente el doble de progenitores de células endoteliales circulantes que iban a reparar ese endotelio.	+39
		+40
		+41
Actuar a través de la dieta	Es decir —y para concluir—, globalmente podemos actuar sobre nuestro organismo a través de lo que comemos.	





IDEAS QUE MUEVEN ANDALUCÍA

José López Miranda 090611
Nutrigenómica del aceite de oliva

Ideas Fuerza	Texto	PPT
	Si comemos un modelo típicamente occidental rico en productos derivados de los animales, rico en grasa saturada, etcétera, vamos a actuar dañando nuestras arterias –como tienen en la vía de la derecha– y vamos a reducir nuestra capacidad de reparar nuestras arterias, de forma tal que el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular va a ser mucho mayor.	+42
	Por el contrario, si consumimos modelos de alimentación mediterránea ricos en aceite de oliva, además de corregir los factores de riesgo cardiovascular clásicos vamos, en primer lugar, a dañar en menor medida nuestro endotelio y favorecer la capacidad regenerativa del mismo y, en último extremo, reducir el riesgo de presentar enfermedad cardiovascular.	+43 +44
	Muchas gracias a todos por su atención.	+45