
***Repuesta metabólica opuesta
al tratamiento con fenofibrato
en ratas embarazadas y vírgenes***

Opposite metabolic response to fenofibrate treatment in pregnant and virgin rats

A. Soria, C. Bocos y E. Herrera

J Lipid Res 2002;43:74-81

La concentración de triglicéridos maternos durante la fase final del embarazo se ha correlacionado en humanos con el peso de los recién nacidos. Para investigar la

respuesta al fenofibrato, un fármaco hipotrigliceridemiante, se administraron oralmente a ratas embarazadas, 0, 100 o 200 mg/día/kg peso de fenofibrato, dos veces al día, desde el día 16 de la gestación; los animales fueron estudiados en el día 20 de la misma. Paralelamente, se estudiaron ratas vírgenes. El peso del hígado fue superior en las ratas embarazadas que en las vírgenes y cualquier dosis de fenofibrato aumentó esta variable en ambos grupos de animales. La dosis más elevada de fenofibrato disminuyó el peso fetal. A pesar de que la concentración de triglicéridos disminuyó durante los primeros 2 días del tratamiento con fenofibrato en las ratas embarazadas, el efecto desapareció en el día 3, y la concentración de triglicéridos aumentó en el día 4. En las ratas vírgenes, el fenofibrato disminuyó la concentración de triglicéridos a lo largo de todo el período experimental. Las concentraciones plasmáticas de colesterol disminuyeron durante los primeros 3 días de tratamiento, pero este efecto desapareció en el día 4; en las ratas vírgenes las concentraciones de colesterol permanecieron disminuidas. Los cambios en la concentración de triglicéridos en plasma fueron paralelos a los de los triglicéridos en las VLDL. En ratas embarazadas, la concentración de cVLDL aumentó con el tratamiento, mientras que la de cLDL disminuyó; en las ratas vírgenes, la concentración de colesterol disminuyó en todas las fracciones lipoproteicas. Sólo en las ratas vírgenes la concentración hepática de triglicéridos aumentó con el tratamiento con fenofibrato. La actividad lipoproteinlipasa en tejido adiposo lumbar fue menor en las ratas embarazadas que en las vírgenes, el fenofibrato disminuyó esta actividad en ambos grupos de estudio. El tratamiento materno con fenofibrato aumentó en los fetos las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y las hepáticas de triglicéridos y colesterol. Se propone que los efectos opuestos del tratamiento con fenofibrato en las ratas vírgenes y embarazadas son consecuencia tanto de un aumento en la capacidad de producción hepática de VLDL como de una respuesta tipo "rebote" al fármaco en las embarazadas.

COMENTARIO

Aunque la reducción de los valores de cLDL es una de las principales estrategias utilizadas para reducir el riesgo cardiovascular, existen otras dislipidemias que también contribuyen a incrementar este riesgo. Así, la presencia de valores elevados de triglicéridos y bajos de cHDL son factores de riesgo independientes para la enfermedad arterial coronaria y cerebrovascular^{1,2}.

Los fibratos (clofibrato, gemfibrozilo, fenofibrato y bezafibrato) se emplean principalmente en las hipertrigliceridemias, asociadas o no a valores bajos de cHDL. A pesar de que los fibratos han sido utilizados en clínica durante cerca de tres décadas, no fue hasta mediados de los noventa cuando se empezó a conocer los mecanismos moleculares responsables de los efectos de estos fármacos. Hoy conocemos que estos fármacos ejercen sus acciones al activar unos receptores nucleares,

cuyos ligandos endógenos son los ácidos grasos, y que se denominan receptores activados por proliferadores peroxisómicos (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors, PPAR)³. Actualmente, se conocen tres isoformas de PPAR: PPAR α , PPAR β y PPAR γ . El PPAR α se expresa principalmente en el hígado y en otros tejidos con una gran capacidad de metabolizar ácidos grasos (corazón, músculo esquelético, etc.). La isoforma PPAR β se expresa prácticamente en todos los tejidos, mientras PPAR γ es muy abundante en el tejido adiposo. Los efectos hipolipemiantes de los fibratos son mediados por la activación de la isoforma PPAR α en el hígado. Los PPAR son factores de transcripción que una vez activados por sus ligandos se unen al receptor del ácido 9-cis retinoico (RXR), formando un heterodímero capaz de reconocer secuencias específicas situadas en el promotor de los genes diana regulados por PPAR. La unión de estos heterodímeros al promotor de estos genes es capaz de modificar su transcripción, y por tanto su expresión, apareciendo como consecuencia de ello toda una serie de efectos. La activación de PPAR α en el hígado por la administración de fibratos produce un efecto hipotrigliceridemiante al incrementar la producción de la lipoproteinlipasa (LPL), la enzima que hidroliza los triglicéridos presentes en las VLDL y los quilomicrones. Además, los fibratos disminuyen la expresión de apo C-III, que actúa retrasando el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos al inhibir su unión a la superficie endotelial y la lipólisis por la LPL⁴. Aunque los efectos hipolipemiantes de los fibratos son bien conocidos, se desconocen las razones por las que los efectos de estos fármacos pueden ser muy variables en diferentes estados fisiopatológicos. Uno de estos estados es la gestación, donde aparece una hipertrigliceridemia como consecuencia de una mayor producción hepática de VLDL, probablemente inducida por el mayor aporte de ácidos grasos y de glicerol que recibe el hígado, y por una reducción de la actividad LPL del tejido adiposo que disminuye la eliminación de lipoproteínas. En el presente trabajo se analiza el efecto del fenofibrato sobre la hipertrigliceridemia que acompaña la fase final de la gestación y las posibles consecuencias de una reducción de los valores de triglicéridos sobre el desarrollo fetal. Además, en este estudio se compararon los efectos del fenofibrato en ratas gestantes y vírgenes. El tratamiento con fenofibrato se realizó durante 4 días a dosis de 200 y 400 mg/kg de peso/día. Entre los resultados obtenidos destaca la diferente respuesta de las ratas gestantes, comparadas con las vírgenes, al tratamiento con fenofibrato. En las primeras, se observaron reducciones iniciales de los valores de triglicéridos y colesterol que posteriormente se compensaban, e incluso aumentaban, en el caso de los triglicéridos, por encima de los valores del grupo control. Por el contrario, en las ratas vírgenes el efecto hipolipemiante se mantuvo durante todo el tratamiento. Los valores de triglicéridos y de cVLDL aumentaron en las ratas gestantes tratadas con fenofibrato, pero disminuyeron en las ratas vírgenes. Estos cambios iban acompañados por una acumulación

de triglicéridos en el hígado de las ratas vírgenes tras el tratamiento con fenofibrato, mientras que en las ratas gestantes no se observó ninguna modificación. Además, en las ratas gestantes el tratamiento con fenofibrato incrementó los valores de ácidos grasos libres, mientras en las ratas vírgenes, con unos valores mucho más bajos, el tratamiento no provocó ningún cambio. Todos estos datos llevan a los autores a proponer que en ratas gestantes, la mayor producción de VLDL hepáticas evitaría la acumulación de triglicéridos en el hígado. Además, la gran aportación de este estudio es que proporciona una posible explicación para la pérdida de acción de los fibratos en determinadas situaciones fisiopatológicas. En estas situaciones, como la gestación, la mayor presencia de ácidos grasos libres circulantes, ligandos endógenos del PPAR α , podría competir con el fenofibrato por la unión a éstos u otros receptores activando baterías de genes diferentes a las que activaría fenofibrato. De hecho, una situación similar puede ocurrir en ratas obesas, en las que el tratamiento con fenofibrato incrementa los valores de triglicéridos plasmáticos respecto

al grupo control. Por lo tanto, los resultados de este estudio aportan una posible explicación a la falta de efecto de los fibratos en determinadas situaciones. Dado que existen claras diferencias en los efectos observados tras tratamiento con fibratos en animales de laboratorio y la especie humana, queda por determinar si los resultados obtenidos en este estudio se pueden extrapolar al ser humano.

M. Vázquez Carrera

Bibliografía

1. Sprecher DL. Triglycerides as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998;82:49-56.
2. Saku K, Zhang B, Ohta T, Arakawa K. Quantity and function of high density lipoprotein as an indicator of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:436-43.
3. Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev* 1999;20:649-88.
4. Fruchart J-C, Staels B, Duriez P. PPARs, metabolic disease and atherosclerosis. *Pharmacol Res* 2001;44:345-52.
5. Olivier P, Plancke MO, Theret N, Marzin D, Clavey V, Fruchart JC. Effects of fenofibrate on lipoprotein metabolism and fatty acid distribution in Zucker rats. *Atherosclerosis* 1998;74:15-21.