

Atorvastatin treatment induced peroxisome proliferator-activated receptor α expression and decreased plasma nonesterified fatty acids and liver triglyceride in fructose-fed rats

El tratamiento con atorvastatina en ratas alimentadas con fructosa induce la expresión del receptor activado por proliferadores peroxisómicos α y reduce los ácidos grasos no esterificados en plasma y los triglicéridos hepáticos

N. Roglans, E. Sanguino, C. Peris, M. Alegret, M. Vázquez, T. Adzet, C. Díaz, G. Hernández, J.C. Laguna y R.M. Sánchez

***J Pharmacol Exp Ther* 2002;302:232-9**

Se investigó el efecto de la atorvastatina (5 y 30 mg/kg/día, durante 2 semanas) sobre el metabolismo lipídico hepático en ratas alimentadas con fructosa, un modelo bien definido de hipertrigliceridemia dietética. La alimentación con fructosa (10% de fructosa en el agua de bebida durante 2 semanas) indujo la lipogénesis y redujo la expresión del receptor activado por proliferadores peroxisómicos α (PPAR α) y la oxidación de ácidos grasos en el hígado. Como consecuencia se produjo un incremento en los triglicéridos plasmáticos y hepáticos y las concentraciones plasmáticas de apolipoproteína B (apoB). La atorvastatina (5 y 30 mg/kg durante 2 semanas) redujo marcadamente los triglicéridos plasmáticos, aunque únicamente redujo los niveles de apoB a la dosis superior (50%). Los enzimas de síntesis de triglicéridos y la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal no se modificaron, mientras que se incrementaron los niveles hepáticos de ARNm para PPAR α , acil-CoA oxidasa y carnitina palmiotiltransferasa I (1,9, 1,25 y 3,4 veces, respectivamente) y la actividad hepática de oxidación de ácidos grasos (1,25 veces). Además, también disminuyó el contenido hepático en triglicéridos (45%) y los ácidos grasos no esterificados plasmáticos (NEFA) (49%). Estos resultados muestran por primera vez que el incremento en triglicéridos hepáticos que aparece en ratas alimentadas con fructosa se relaciona con una disminución en la expresión de PPAR α , efecto que se previene por el tratamiento con atorvastatina. El incremento en la expresión de PPAR α causado por atorvastatina se asoció a una reducción en los niveles de triglicéridos hepáticos y NEFA en plasma.

COMENTARIO

Como responsable de la secreción de las VLDL, el hígado es un órgano clave en el establecimiento de la concentración plasmática de triglicéridos (TG). La síntesis de VLDL es un proceso complejo que depende de la disponibilidad de sus distintos componentes y de la actividad de la proteína microsomal transferidora de TG, o MTP. Se conoce que las estatinas pueden reducir la secreción de VLDL (y de su

apoB constituyente), por lo que aquéllas se han propuesto también para el tratamiento de dislipemias caracterizadas por una elevada secreción de dichas partículas^{1,2}. Sin embargo, la efectividad de las estatinas sobre este proceso es variable, pues está condicionada, entre otros factores, por el grado de inhibición alcanzado sobre la hidroximetilglutaril CoA reductasa. En consonancia con esto, como mecanismo responsable de la reducción de la secreción de VLDL suele aludirse a la interferencia de las estatinas con la disponibilidad de colesterol (libre y esterificado). Sin embargo, dada la regulación coordinada a la que está sujeto el entramado del metabolismo lipídico, el efecto de dichos fármacos pudiera ser más complejo. Así, los cambios en el contenido hepático de colesterol pueden alterar la expresión de enzimas implicadas tanto en la síntesis de colesterol como en las de ácidos grasos (NEFA) y TG, e incluso modificar la expresión de la MTP. Además, se ha descrito que las estatinas inducen la expresión de PPAR α en células endoteliales. Este factor de transcripción es la diana farmacológica de los fibratos y su activación estimula la captación y oxidación de los NEFA. En dicho contexto, el presente estudio pretende determinar los efectos de la atorvastatina (ATV) sobre el metabolismo hepático de los NEFA y los TG en un modelo de hipertrigliceridemia, como es la rata alimentada con una dieta rica en fructosa (DRF). Este objetivo responde a la intención de conocer los mecanismos que pueden estar implicados en el efecto de la ATV sobre la secreción de VLDL, si bien el estudio no incluyó la determinación de esta última variable. Sus principales hallazgos son, en primer lugar, que el aumento en el contenido hepático de TG inducido por la DRF se asoció a disminuciones de la capacidad de oxidación de los NEFA así como de la cantidad del ARNm de PPAR α ; en segundo lugar, y más relevante para los objetivos propuestos, que el tratamiento simultáneo con ATV previno estos cambios, a la vez que disminuyó la concentración plasmática de NEFA. Debe reseñarse que la oposición de la ATV al aumento de los TG hepáticos no comportó cambios en las enzimas de las síntesis de NEFA y TG ni en la MTP. Estos resultados sugieren, por un lado, que la hipertrigliceridemia inducida por la DRF se debe en parte a la represión de la expresión de PPAR α , favoreciéndose así la disminución de la oxidación hepática de los NEFA e, indirectamente, la utilización de éstos para la síntesis de TG. Por otro lado, sugieren que en esta situación la ATV inhibe la síntesis de TG mediante la estimulación de la oxidación de los NEFA propiciada por un aumento de la expresión de PPAR α . Pero, además, la disminución de la concentración plasmática de NEFA causada por la ATV es compatible con un menor suministro de aquéllos al hígado. Por lo tanto, puede concluirse que las estatinas tienen la capacidad de interferir con la producción de VLDL, ya no sólo limitando la disponibilidad hepática de colesterol, sino también la de NEFA para sintetizar TG. La estrecha relación entre el aporte de NEFA al hígado y la secreción de VLDL se había documentado anteriormente^{3,4}. Las observaciones del presente estudio,

en su conjunto, ponen énfasis en la regulación del catabolismo de los NEFA por PPAR α como uno de los procesos relevantes para la síntesis hepática de TG y, previsiblemente, VLDL in vivo. En relación con la modulación de la expresión de PPAR α por la DRF y la ATV, surgen varias cuestiones que sería interesante resolver. La primera se refiere al mecanismo mediante el cual la DRF reduce la cantidad del ARNm de PPAR α y cómo la ATV se opone a tal efecto. A este respecto, cabe preguntarse si la acción de la ATV in vivo consiste en la prevención del efecto de la fructosa o si aquella es de por sí capaz de incrementar la expresión de PPAR α independientemente de la DRF. Por último, los resultados plantean la posibilidad de que las dietas ricas en carbohidratos simples induzcan, mediante la represión de la expresión de PPAR α , una resistencia a la acción hipotrigliceridemiante de los fibratos, mientras que cabría esperar un efecto adyuvante por parte de las estatinas.

La reducción de la concentración plasmática de NEFA por la ATV es también un resultado destacable. Como los autores señalan, de confirmarse este efecto en estudios clínicos, la ATV podría indicarse para el tratamiento de dislipemias que evolucionan con una elevación de los NEFA, como es la diabetes mellitus tipo 2. Pendientes de tal confirmación, la extrapolación de las observaciones del presente trabajo a humanos no es inmediata. Así, las dosis de ATV efectivas (30 mg/kg/día) sobre los NEFA y la apoB plasmáticos y sobre los TG y el ARNm de PPAR α hepáticos exceden con mucho a las administradas a pacientes. No obstante, dada la corta duración del estudio, no puede descartarse la posibilidad de que un tratamiento prolongado con menores dosis de fármaco tenga efectos comparables en humanos. Por otro lado, a la hora de evaluar el efecto de la ATV sobre la producción de VLDL deben considerarse las diferencias interespecíficas en la síntesis hepática de apoB: el hígado de rata sintetiza apoB-48 y apoB-100, mientras que el humano sintetiza apoB-100 únicamente. Así, el impacto sobre la producción de las partículas que contienen una u otra forma de apoB pudiera ser distinto, posibilidad que, por otra parte, no fue abordada en este trabajo. Precisamente, el rápido catabolismo plasmático de las partículas con apoB-48 sin su conversión en LDL es uno de los determinantes del distinto perfil lipoproteico entre ambas especies, el cual, a su vez, condiciona una respuesta diferencial al tratamiento con estatinas. Así, en las ratas la ATV redujo la concentración plasmática de TG, pero no afectó la de colesterol. Todo ello ilustra la pertinencia de confirmar las observaciones de este estudio en humanos o sistemas experimentales similares.

D. Gómez-Coronado

Bibliografía

1. Grundy SM, Vega GL, Garg A. Use of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in various forms of dyslipidemia. *Am J Cardiol* 1990;66:31B-38B.
2. Knopp RH, Frohlich J, Jokubaitis LA, Dawson K, Broyles FE, Gómez-Coronado D. Efficacy and safety of fluvastatin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and hyperlipidemia. *Am J Med* 1994;96(Supl 6A): 69S-78S.
3. Goh EH, Heimberg M. Effects of free fatty acids on activity of hepatic microsomal 3-hydroxy-methylglutaryl coenzyme A reductase and on secretion of cholesterol and triglyceride by the liver. *J Biol Chem* 1977;252:2282-6.
4. Zhang Z, Cianflone K, Sniderman AD. Role of cholesterol ester mass in regulation of secretion of apoB100 lipoprotein particles by hamster hepatocytes and effects of statins on that relationship. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:743-52.

Density distribution of electronegative LDL in normolipemic and hyperlipemic subjects

Distribución por densidad de la LDL electronegativa en sujetos normolipémicos e hiperlipémicos

J.L. Sánchez-Quesada, S. Benítez, C. Ota, M. Franco, F. Blanco-Vaca y J. Ordóñez-Llanos

J Lipid Res 2002;43(5):699-7

La distribución por densidad de la lipoproteína de baja densidad electronegativa (LDL⁻), una fracción de la LDL presente en el plasma, citotóxica e inflamatoria, se estudió en 10 sujetos normolipémicos (NL), en 6 hipercolesterolémicos familiares (HF) y en 6 hipertrigliceridémicos (HTG). Seis subclases de LDL de densidad creciente (LDL₁ a LDL₆) se aislaron por ultracentrifugación en gradiente de densidad (UGD). Los sujetos NL y HF mostraron un predominio de subclases de LDL ligeras, mientras que en los HTG se observó un predominio de subclases densas. La proporción de LDL⁻ se midió a partir de la LDL total o de las diferentes subclases de LDL por cromatografía de intercambio aniónico. La LDL total de los pacientes con HF contenía una proporción elevada de LDL⁻ (35,1 \pm 9,9%) comparada con la LDL total de los sujetos NL (9,4 \pm 2,3%) o HTG (12,3 \pm 3,4%). La mayor parte (67,7 \pm 3,1%), de la LDL⁻ de los NL estaba contenida en las subclases densas de LDL (LDL₄₋₆), mientras que en los pacientes con HF lo estaba en las subclases ligeras (86,2 \pm 1,6% en LDL₁₋₃). En los pacientes con HF el tratamiento con simvastatina disminuyó la LDL⁻ a 28,2 \pm 6,7% y 21,2 \pm 5,6% a los 3 y 6 meses del tratamiento, respectivamente; principalmente por disminución de las subclases ligeras de LDL. En los HTG, la mitad de la LDL⁻ (46,1 \pm 2,0%) estaba contenida en las fracciones densas (LDL₄₋₆). La electroforesis en gel en gradiente de poliácridamida en condiciones no desnaturizantes mostró resultados similares a los observados mediante la UGD, ya que la LDL⁻ de los NL mostró una sola banda de menor tamaño que la LDL no electronegativa (LDL⁺), mientras que la LDL⁻ de los HF e HTG presentaba bandas de mayor tamaño que sus respectivas LDL⁺. Estos resultados demuestran la existencia de LDL⁻ tanto ligera como densa, indican que la hiperlipemia puede inducir la formación de LDL⁻ ligera y sugieren que la LDL⁻ podría tener diferentes orígenes.