

### ***Cerivastatin improves insulin sensitivity and insulin secretion in early-state obese type 2 diabetes***

*La cerivastatina mejora la sensibilidad a la insulina y la secreción de insulina en los estadios iniciales de la diabetes tipo 2 en obesos*

**J.A. Paniagua, J. López-Miranda, A. Escribano, F.J. Berral, C. Marín, D. Bravo, E. Paz-Rojas, P. Gómez, M. Barcos, J.A. Moreno y F. Pérez-Jimenez**

***Diabetes 2002;51:2596-603***

Quince pacientes hiperglucémicos moderados, estables sin tratamiento y con características de síndrome metabólico, se trataron con cerivastatina (0,4 mg/día) o placebo durante 3 meses, en un estudio doble ciego, controlado por placebo, aleatorizado cruzado. El índice de sensibilidad a la insulina durante el *clamp* euglucémico-hiperinsulinémico ( $5,4 \text{ mmol/l}$ ;  $80 \text{ mU} \times \text{m}^{-2} \times \text{min}^{-1}$ ) se incrementó un 13,7% por el tratamiento con cerivastatina ( $66,39 \pm 3,9 \text{ nmol} \times \text{masa corporal magra} [\text{MCM}]^{-1} \times \text{min}^{-1} \times \text{pmol}^{-1} \times \text{l}^{-1}$ ) con respecto al placebo ( $58,37 \pm 3,69 \text{ nmol} \times \text{MCM}^{-1} \times \text{min}^{-1} \times \text{pmol}^{-1} \times \text{l}^{-1}$ ;  $p < 0,01$ ). La oxidación de glucosa durante el *clamp* euglucémico-hiperinsulinémico fue significativamente mayor con el tratamiento con la estatina ( $16,1 \pm 1,37 \text{ } \mu\text{mol} \times \text{MCM}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ ) con respecto al placebo ( $14,58 \pm 1,48 \text{ } \mu\text{mol} \times \text{MCM}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ ;  $p < 0,05$ ). Durante la hiperinsulinemia (aproximadamente  $800 \text{ pmol/l}$ ) en el estado estacionario del *clamp*, la oxidación lipídica disminuyó significativamente y el cociente respiratorio aumentó significativamente con el tratamiento con la estatina ( $0,33 \pm 0,05 \text{ mg} \times \text{MCM}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ ,  $0,94 \pm 0,01$ ) con respecto al placebo ( $0,48 \pm 0,06 \text{ mg} \times \text{MCM}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ ,  $0,91 \pm 0,01$ ;  $p < 0,01$  y  $p < 0,05$ , respectivamente). Durante el tratamiento con la estatina, la primera fase de la respuesta insulínica aumentó desde  $2,07 \pm 0,28$  a  $2,82 \pm 0,38 \text{ pmol} \times \text{l}^{-1} \times \text{pmol}^{-1}$ ;  $p < 0,05$ ). La segunda fase de la respuesta insulínica examinada mediante las concentraciones promedio de péptido C e insulina durante el *clamp* ( $20 \text{ mmol/l}$ ) no se modificó. En conclusión, este estudio demuestra que el tratamiento con 0,4 mg de cerivastatina mejora la primera fase de la secreción insulínica y aumenta la captación de glucosa mediada por insulina y el cociente respiratorio en los estadios iniciales de la diabetes tipo 2 en obesos.

#### **COMENTARIO**

Paniagua et al describen, en un estudio aleatorizado, muy laborioso y bien diseñado, el efecto de dosis altas de una estatina sobre la sensibilidad y secreción insulínicas en pacientes con diabetes tipo 2 de corta duración ( $n = 10$ ) o intolerancia a la glucosa ( $n = 5$ ). La administración de 0,4 mg/día de cerivastatina durante 3 meses ocasionó una

reducción de un 14% en la concentración de triglicéridos respecto al placebo, lo que se acompañó de un aumento de la sensibilidad a la insulina y de la primera fase de secreción insulínica, cuantificadas mediante un *clamp* euglucémico hiperinsulinémico y la respuesta insulínica a una sobrecarga endovenosa de glucosa, respectivamente. El método de referencia para la estimación de la sensibilidad a la insulina, utilizado por Paniagua et al, es la cuantificación de la M (o ritmo de infusión de glucosa) durante la fase estable del *clamp* hiperinsulinémico euglucémico, bien utilizada "crudamente" o ajustada por la concentración de insulina (índice de sensibilidad a la insulina), el peso magro, el metabolismo basal, etc.<sup>1</sup> Como alternativas pueden utilizarse también el modelo mínimo de Bergman<sup>2</sup>, que muestra una buena correlación con el *clamp* en sujetos con secreción insulínica conservada pero que requiere cálculos muy complejos, el índice HOMA y la sobrecarga oral de glucosa (con medición de insulina), estos dos últimos más sencillos y aceptables para estudios epidemiológicos, aunque su correlación con el *clamp* es menor. Para la estimación de la secreción pancreática de insulina el método de referencia es el *clamp* hiperglucémico, que generalmente se realiza en el dintel renal de  $10 \text{ mmol/l}$  ( $180 \text{ mg/dl}$ ) y con una duración de 3 h, frente a las 2 h propuestas por De Fronzo et al en 1979<sup>3</sup>, para obtener una mejor meseta insulínica. Para obtener más información sobre la capacidad de secreción máxima de insulina, pueden utilizarse secretagogos como la arginina o el GLP-1, en la fase estable del *clamp*. Como alternativa puede utilizarse la sobrecarga endovenosa de glucosa, tal como hicieron Paniagua et al, que evalúa la fase precoz de secreción insulínica en sujetos sin diabetes, pero que no es tan valorable en sujetos con diabetes y secreción deficiente<sup>1</sup>. El incremento experimental de ácidos grasos libres influye tanto en la sensibilidad como en la secreción de insulina. La administración endovenosa de una emulsión de triglicéridos a sujetos delgados ocasiona resistencia a la insulina en 4 h<sup>4</sup> y aumenta la liberación hepática de glucosa. Sobre la secreción de insulina, de forma aguda, los ácidos grasos libres tienen un efecto estimulante<sup>5</sup>, pero su incremento crónico altera la secreción de insulina estimulada por glucosa<sup>6</sup>. Asimismo, en estudios de intervención con agentes hipolipemiantes en los que se obtiene una mejoría de la sensibilidad a la insulina, ésta se correlaciona con la reducción de triglicéridos<sup>7</sup>. Los resultados acerca del efecto de las estatinas sobre la sensibilidad a la insulina son controvertidos. En un estudio cinético, publicado en el mismo número de Diabetes que el artículo de Paniagua et al<sup>8</sup>, que evalúa el efecto del tratamiento con 40 mg de simvastatina (aproximadamente equivalente a la dosis de cerivastatina utilizada por Paniagua et al) sobre el metabolismo de las partículas con apo B-100 en pacientes con obesidad central y resistencia insulínica, se observó un aumento en el aclaramiento de dichas partículas durante el tratamiento con la estatina. No obstante, no se observaron cambios en la resistencia insulínica (estimada por el índice HOMA) a pesar de

una reducción del 12,5% en la concentración de triglicéridos<sup>8</sup>. Los estudios que muestran una reducción en la resistencia insulínica con estatinas están realizados en pacientes con triglicéridos basales en torno a 2,7 mmol/l y reducciones en sus concentraciones de al menos un 20%<sup>7</sup>.

Los fibratos inhiben la producción de apo-CIII, lo que conduce a una secreción de partículas VLDL por las que la lipoproteína lipasa tiene mayor afinidad. El aclaramiento de las partículas ricas en triglicéridos es más rápido y el intercambio de triglicéridos por colesterol, mediado por la proteína transferidora de ésteres de colesterol, menor<sup>9</sup>. Todo ello se traduce en una reducción de los triglicéridos y apo B plasmáticos, un aumento del cHDL y un incremento en el tamaño medio de partícula LDL<sup>9</sup>. En los estudios en los que se comparan fibratos y estatinas, se observa que los primeros son más eficaces en la reducción de triglicéridos, tanto en pacientes con diabetes tipo 2 como en sujetos con hiperlipemia familiar combinada<sup>10-13</sup>. Por tanto, conocida la relación entre los ácidos grasos libres y triglicéridos con la sensibilidad a la insulina, cabe esperar que los fibratos sean más eficaces al incrementar ésta que las estatinas. No obstante, los datos existentes son escasos y discordantes. Estudios con fibratos en monos muestran una reducción en la concentración de insulina con una reducción del 55% de los triglicéridos plasmáticos<sup>14</sup>, y en ratas se observa un incremento en la sensibilidad y en la secreción insulínica asociado a una reducción de la grasa intramuscular<sup>15</sup>. En humanos, los estudios son escasos, aunque existen dos trabajos pequeños, aleatorizados y enmascarados. Reducciones en torno a un 50% en la concentración de triglicéridos en ambos estudios se acompañaron de una disminución en la resistencia insulínica en el grupo de tratamiento en uno de ellos<sup>16</sup>, pero no en el otro<sup>17</sup>.

En un estudio comparativo realizado en 29 pacientes con diabetes tipo 2 en tratamiento con dieta o agentes orales, el tratamiento con gemfibrocilo 1.200 mg/día produjo un efecto similar sobre la sensibilidad a la insulina que simvastatina 10 mg/día: empeoró en ambos, a pesar de una reducción en la concentración de triglicéridos (aunque no de ácidos grasos libres) con el gemfibrocilo<sup>18</sup>. Por otro lado, la mayoría de los estudios que comparan estatinas y fibratos en pacientes con diabetes tipo 2 no muestran diferencias en la HbA<sub>1c</sub> entre los pacientes tratados con uno u otro fármaco<sup>11,13</sup>, o con placebo<sup>19</sup>, aunque existen algunos estudios que muestran un empeoramiento del control con la estatina<sup>11</sup> o una mejora con un fibrato<sup>20</sup>. Asimismo, existen algunos casos aislados descritos, no controlados, con hipertrigliceridemia severa, en los que el tratamiento con fibratos, a la vez que reduce los triglicéridos en cerca de un 80%, puede disminuir las necesidades de insulina en más de un 50% y acompañarse de una mejora en el control metabólico<sup>21</sup>.

En resumen, la detección de los cambios en la sensibilidad de la insulina con el tratamiento hipolipemiente depende del método utilizado y de la

magnitud del cambio y, probablemente, esté muy asociado a la magnitud de la reducción de los triglicéridos. Por ello, aunque las estatinas son menos potentes en disminuir los triglicéridos, la ventaja de este estudio sobre otros previos es la utilización de un método suficientemente sensible como para evaluar mínimos cambios en la sensibilidad a la insulina. No obstante, desde el punto de vista de la aplicación clínica, probablemente sólo se observe una mejoría en la sensibilidad a la insulina, acompañada de una mejoría en el control glucémico o una reducción en las necesidades de insulina, si la reducción de los triglicéridos es importante (p. ej., > 50%), independientemente de la medida utilizada (incluidas la dieta pobre en grasas saturadas y el ejercicio físico). No obstante, no pueden descartarse efectos de las estatinas sobre la sensibilidad de la insulina independientes de las concentraciones de triglicéridos. La respuesta a dicha pregunta probablemente requiera nuevos estudios, de similares características al realizado por Paniagua et al, en los que, por ejemplo, se evalúe la sensibilidad a la insulina mediante el clamp euglucémico y se comparen una estatina y un fibrato.

**A.M. Wägner**

Servicio de Endocrinología.  
Hospital de Sant Pau. Barcelona. España.

#### Bibliografía

1. Stumvoll M, Gerich J. Clinical features of insulin resistance and beta cell dysfunction and the relationship to type 2 diabetes. Clin Lab Med 2001;21:31-51.
2. Bergman RN, Prager R, Volund A, Olefsky JM. Equivalence of the insulin sensitivity index in man derived by the minimal model method and the euglycemic glucose clamp. J Clin Invest 1987;79:790-800.
3. De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol 1979;237:E214-E22.
4. Boden G, Jadali F, White JV, Liang Y, Mozzoli M, Chen X, et al. Effects of fat on insulin-stimulated carbohydrate metabolism in normal men. J Clin Invest 1991;88:960-6.
5. Beyesen C, Karpe F, Fielding BA, Clark A, Levy JC, Frayn KN. Interaction between specific fatty acids, GLP-1 and insulin secretion in humans. Diabetologia 2002;45:1533-41.
6. Hirose H, lee YH, Inman LR, Nagasawa Y, Johnson JH, Unger RH. Defective fatty acid-mediated beta-cell compensation in Zucker diabetic fatty rats. Pathogenic implications for obesity-dependent diabetes. J Biol Chem 1996;271:5633-7.
7. Paolisso G, Barbagallo M, Petrella G, Ragno E, Barbieri M, Giordano M, et al. Effects of simvastatin and atorvastatin administration on insulin resistance and respiratory quotient in aged dyslipidemic non-insulin dependent diabetic patients. Atherosclerosis 2000;121-7.
8. Chan DC, Watts GF, Barrett PHR, Beilin LJ, Redgrave TG, Mori TA. Regulatory effects of HMG-CoA reductase inhibitor and fish oils on apolipoprotein B-100 kinetics in insulin-resistant obese male subjects with dyslipidemia. Diabetes 2002;51:2377-86.
9. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart J-C. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. Circulation 1998;98:2088-93.
10. Zambón D, Ros E, Rodríguez-Villar C, Laguna JC, Vázquez M, Sanllehy C, et al. Randomized crossover study of gemfibrozil vs lovastatin in familial combined hyperlipidemia: additive effects of combination treatment on lipid regulation. Metabolism 1999;48:47-54.

11. Goldberg R, La Belle P, Zupkis R, Ronca P. Comparison of the effect of lovastatin and gemfibrozil on lipids and glucose control in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1990;66: 16B-21B.
12. Wagner AM, Jorba O, Bonet E, Ordonez-Llamas J, Pérez A. Efficacy of atorvastatin and gemfibrozil, alone and in low dose combination, in the treatment of diabetic dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3212-7.
13. Jeck T, Riesen WF, Keller U. Comparison of bezafibrate and simvastatin in the treatment of dyslipidaemia in patients with NIDDM. *Diabet Med* 1997;14:564-70.
14. Winegar DA, Brown PJ, Wilkison WO, Lewis MC, Ott RJ, Tong WQ, et al. Effects of fenofibrate on lipid parameters in obese rhesus monkeys. *J Lipid Res* 2001;42:1543-51.
15. Lee HJ, Choi SS, Park MK, An YJ, Seo SY, Kim MC, et al. Fenofibrate lowers abdominal and skeletal adiposity and improves insulin sensitivity in OLEFT rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 296:293-9.
16. Mussoni L, Mannuci L, Sirtori C, Pazzucconi F, Bonfardeci G, Cimminiello C, et al. Effect of gemfibrozil on insulin sensitivity and on haemostatic variables in hypertriglyceridemic patients. *Atherosclerosis* 2000;148:397-406.
17. Whitelaw DC, Smith JM, Nattrass M. Effects of gemfibrozil on insulin resistance to fat metabolism in subjects with type 2 diabetes and hypertriglyceridemia. *Diabetes Obes Metab* 2002;4:187-94.
18. Ohrvall M, Lithell H, Johansson J, Vessby B. A comparison between the effects of gemfibrozil and simvastatin on insulin sensitivity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and hyperlipoproteinemia. *Metabolism* 1995;44:212-7.
19. Stewart MW, Dyer RG, Alberti KG, Laker MF. The effects of lipid lowering drugs on metabolic control and lipoprotein composition in type 2 diabetic patients with mild hyperlipidaemia. *Diabet Med* 1994;12:250-7.
20. Ogawa S, Takeuchi K, Sugimura K, Fukuda M, Lee R, Ito S, et al. Bezafibrate reduces blood glucose in type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2000;49:331-4.
21. Klein J, Ott V, Schutt M, Kelin HH. Recurrent hypoglycaemic episodes in a patient with type 2 diabetes under fibrate therapy. *J Diabetes Complications* 2002;16:246-8.

## Unsaturated fatty acids and their oxidation products stimulate CD36 expression in human macrophages

Los ácidos grasos insaturados y sus productos de oxidaci3n estimulan la expresi3n de CD36 en macr3fagos humanos

J.C. Vallve, K. Uliaque, J. Girona, A. Cabré, J. Ribalta, M. Heras y L. Massana

*Atherosclerosis* 2002;164:45-56

Los ácidos grasos (AG) están implicados en el control de la expresi3n de diversos genes relacionados con la aterosclerosis. Asimismo, recientemente se ha demostrado el importante papel que juega el receptor CD36 en la aterosclerosis y en otras patologías. El objetivo del presente estudio ha sido evaluar el efecto directo de los AG y sus productos de oxidaci3n (aldehídos) sobre la expresi3n de CD36 en macr3fagos THP-1 y en macr3fagos derivados de monocitos humanos (HMDM). Los AG estudiados han sido los saturados —láurico, mirístico,

palmítico y esteárico—, el monoinsaturado —oleico— y los insaturados —linoleico, ácido araquid3nico (AA), cido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA)—. Los aldehídos utilizados han sido malondialdehído (MDA), hexanal, 2,4-decadialenal (DDE) y 4-hidroxinonenal (HNE). La expresi3n de CD36 se determin3 por RT-PCR, Western blot e inmunofluorescencia. La incubaci3n de macr3fagos THP-1 durante 24 h con concentraciones no citot3xicas de AG insaturados aument3 de forma significativa la expresi3n de ARNm de CD36. En cambio, el tratamiento de macr3fagos THP-1 con AG saturados no afect3 los valores de ARNm de CD36. Entre todos los AG insaturados estudiados, EPA y DHA fueron los inductores más potentes de los valores de ARNm de CD36, seguidos por los ácidos oleico y linoleico. La incubaci3n de HMDM con ácido oleico o linoleico increment3 significativamente los valores de ARNm de CD36 de forma dependiente de la dosis. En consonancia con el incremento en la expresi3n de ARNm de CD36, la incubaci3n de macr3fagos THP-1 con ácido oleico o linoleico durante 24 h increment3 de forma marcada la proteína CD36. El tratamiento de macr3fagos THP-1 con MDA o hexanal durante 24 h increment3 significativamente los valores de ARNm de CD36 de forma dependiente de la dosis. Por el contrario, DDE y HNE causaron una reducci3n significativa de este parámetro. Los datos presentados evidencian un efecto regulador directo de los AG insaturados sobre la expresi3n de CD36, y apoyan la importancia de los aldehídos en la regulaci3n de la expresi3n de CD36 por los AG.

## COMENTARIO

*Durante el proceso de formaci3n de la placa de aterosclerosis, se produce una acumulaci3n patol3gica de lípidos en los macr3fagos de la íntima arterial, debido a la captaci3n de LDL modificadas a través de receptores scavenger. CD36, un receptor perteneciente a la clase B de receptores scavenger, se une a un amplio rango de ligandos, incluyendo, entre otros, LDL modificadas, células apopt3ticas y ácidos grasos de cadena larga<sup>1</sup>. La importancia de CD36 en el desarrollo de la aterosclerosis se atribuye a su capacidad de internalizar LDL oxidadas, incluso mínimamente oxidadas<sup>2</sup>, así como LDL modificadas por el sistema de mieloperoxidasas de las células fagocíticas<sup>3</sup>; asimismo, los macr3fagos de individuos que presentan una expresi3n deficiente de este receptor (NAK<sup>-/-</sup>), unen menos LDL oxidadas y acumulan menos ésteres de colesterol que las células de pacientes control<sup>4</sup>. La regulaci3n de la expresi3n de CD36 se convierte, por tanto, en un factor clave que determinará la acumulaci3n de lípidos en los macr3fagos. En estudios previos se ha demostrado que las LDL, tanto nativas como modificadas, son capaces de inducir CD36 en macr3fagos J774<sup>5</sup>. Es evidente que los responsables de este efecto pueden ser lípidos bioactivos presentes en dichas lipoproteínas, posiblemente ácidos grasos o sus productos de oxidaci3n. Ya en 1998 se demostr3 que dos de los componentes lipídicos de las LDL oxidadas, ácidos 9- y*