

Dietary supplementation with vitamins C and E prevents downregulation of endothelial NOS expresión in hipercolesterolemia in vivo and in vitro

La suplementación dietética con vitaminas C y E previene la regulación a la baja en la expresión de la NOS endotelial en la hipercolesterolemia in vivo e in vitro

J.A. Rodríguez, A. Grau, E. Eguino, B. Nespereira, M. Pérez-Ilzarbe, R. Arias, M.S. Belzunce, J.A. Páramo y D. Martínez-Caro

Atherosclerosis 2002;165:33-40

El deterioro en la vasodilatación dependiente del endotelio en la hipercolesterolemia se ha asociado a una disminución en la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO). El presente estudio pretende determinar, en un modelo porcino, si las vitaminas antioxidantes E y C pueden mejorar la disfunción endotelial derivada de la hipercolesterolemia, y si los resultados observados *in vivo* pueden ser reproducidos *in vitro*, mediante la incubación de células endoteliales coronarias (CE) en presencia de lipoproteínas de baja densidad (LDL) nativas. Cerdos enanos adultos fueron alimentados con dieta estándar (C), enriquecida en colesterol (CA) o enriquecida con colesterol y suplementada con vitaminas C y E (CAV). Se determinó el incremento en el flujo sanguíneo dependiente del endotelio en respuesta a la acetilcolina. La expresión de la NO sintetasa endotelial (NOSe) se midió en muestras arteriales y en CE incubadas con LDL aislada de plasma porcino. La respuesta vasomotora a la acetilcolina en la CA fue significativamente menor ($p < 0,05$) que en el control y la CAV. En la CA se produjo una disminución significativa ($p < 0,05$) en la inmunorreactividad para NOSe, en comparación con la CAV y el control. Las LDL nativas obtenidas de la CA (pero no las obtenidas de la CAV) indujeron una disminución significativa en la expresión de NOSe. El tratamiento con las vitaminas C y E mejoró la capacidad vasomotora dependiente del endotelio, y previno la disminución en la expresión de NOSe en los cerdos hipercolesterolemicos. Se pudo demostrar un efecto similar *in vitro*, mediante la incubación de CE con LDL nativas, lo que sugiere que el efecto sobre la NOSe de las LDL modificadas de forma fisiológica puede desempeñar un papel en la recuperación de la función vascular.

COMENTARIO

El endotelio vascular desempeña un papel importante en la regulación del tono vasomotor debido a la síntesis y liberación de sustancias vasoactivas, entre las que destaca el NO. Pero, además, el endotelio regula todos los procesos

inflamatorios de la pared vascular, así como en la regulación de los procesos de trombosis y fibrinólisis locales importantes en el desarrollo de los síndromes coronarios agudos. Varios estudios han demostrado que la presencia de una disfunción endotelial predice el desarrollo de episodios coronarios y determina un aumento del riesgo de enfermedad coronaria¹. La hipercolesterolemia induce una disfunción del endotelio que se normaliza al reducir los valores de colesterol ligado a LDL (cLDL) tanto con tratamiento farmacológico² como con dieta^{3,4}. En estos fenómenos está involucrada la generación de radicales en la pared arterial que degradan el NO originando peroxinitratos. La administración de antioxidantes, como las vitaminas E⁵ y C⁶, y los polifenoles⁷ mejoran la función endotelial ya que reducen el estrés oxidativo en la pared arterial. En el estudio que se comenta, Rodríguez et al⁸ estudiaron el efecto de la administración de dosis muy altas de vitaminas C y E sobre la disfunción endotelial inducida por la hipercolesterolemia en un modelo de cerdos enanos. La respuesta vasomotora tras la administración de acetilcolina (vasodilatación dependiente del endotelio) fue significativamente inferior en los animales hipercolesterolemicos en comparación con los normales y con los que recibieron, además de una dieta rica en colesterol, dosis altas de vitaminas E y C. De forma paralela al fenómeno previamente descrito, los animales que recibieron una dieta rica en colesterol presentaron un descenso en la expresión de la NOSe en la pared arterial frente a los controles y a los animales que recibieron, además del colesterol dietético, dosis altas de vitaminas C y E. De igual forma, la incubación de células endoteliales con LDL obtenidas de animales hipercolesterolemicos indujo un descenso en la expresión endotelial de la NOSe en comparación con el obtenido en los animales que recibieron vitaminas E y C. Éste es el primer estudio que demuestra que las LDL nativas aisladas de cerdos enanos hipercolesterolemicos reducen la expresión endotelial de la NOSe, mientras que el tratamiento dietético con altas dosis de vitamina C y E previene este efecto inhibitorio. Sin embargo, el estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, las dosis utilizadas de vitaminas C y E exceden considerablemente los requerimientos diarios de los seres humanos, con lo que resulta imposible cualquier comparación con situaciones fisiológicas. Además, a pesar de que estos resultados explican en parte los mecanismos por los que la hipercolesterolemia induce la disfunción endotelial y por los que las vitaminas C y E la corren, carecen de repercusión e importancia clínica, ya que los estudios de intervención con estas vitaminas no han demostrado una reducción del riesgo cardiovascular⁹. En el futuro será interesante comprobar si el consumo de alimentos ricos en vitaminas y antioxidantes naturales ejerce estos efectos sobre el endotelio vascular.

José López-Miranda

Bibliografía

1. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. Circulation 2000;101:1899-906.

2. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation* 1999;99:3227-33.
3. Fuentes F, López-Miranda J, Sánchez E, Sánchez F, Páez J, Paz-Rojas E, et al. Mediterranean and low-fat diets improve endothelial function in hypercholesterolemic men. *Ann Intern Med* 2001;134:1115-9.
4. West SG. Effect of diet on vascular reactivity: an emerging marker for vascular risk. *Current Atherosclerosis Reports* 2001;3:446-55.
5. Neunteufel T, Kostner K, Katzenschlager R, Zehetgruber M, Maurer G, Weidinger F. Additional benefit of vitamin E supplementation to simvastatin therapy on vasoreactivity of the brachial artery of hypercholesterolemic men. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:711-6.
6. Chambers JC, McGregor A, Jean-Marie J, Obeid OA, Vooner JS. Demonstration of rapid onset vascular endothelial dysfunction after hyperhomocysteinemia: an effect reversible with vitamin C therapy. *Circulation* 1999;99:1156-60.
7. Leighton F, Cuevas A, Guasch V, Pérez DD, Strobel P, San Martín A, et al. Plasma polyphenols and antioxidants, oxidative DNA damage and endothelial function in a diet and wine intervention study in humans. *Drugs Exp Clin Res* 1999;25:133-41.
8. Rodríguez JA, Grau A, Eguinoza E, Nespera B, Pérez-Ilzarbe E, Arias R, et al. Dietary supplementation with vitamins C and E prevents downregulation of endothelial NOS expression in hypercholesterolemia in vivo and in vitro. *Atherosclerosis* 2002;165:33-40.
9. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;354:447-55.

Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia

Eficacia y seguridad del ezetimibe añadido a una terapia en curso con estatina en pacientes con hipercolesterolemia primaria

C. Gagné, H.E. Bays, S.R. Weiss, P. Mata, K. Quinto, M. Melino M, M. Cho, T.A. Musliner y B. Gumbiner, por el Ezetimibe Study Group

Am J Cardiol 2002;90:1084-91

El ezetimibe es un fármaco hipolipemiante que inhibe la absorción del colesterol dietético y biliar por bloqueo del paso a través de la pared intestinal. En un estudio aleatorizado, doble ciego y con control por placebo, se evaluó la eficacia y la seguridad de la adición del ezetimibe a una terapia en curso con estatinas, en pacientes con hipercolesterolemia primaria. El grupo de estudio incluyó a 769 adultos (edad \geq 18 años) con hipercolesterolemia primaria que no habían alcanzado la meta del Panel II del NCEP (National Colesterol Education Program) para el tratamiento de adultos con alteraciones dietéticas y monoterapia con estatinas. Los pacientes que había recibido una dosis estable de estatinas durante \geq 6 semanas fueron aleatorizados para recibir de forma concurrente tratamiento

con placebo (n = 390) o 10 mg/día de ezetimibe durante 8 semanas, en adición a la continuación de la estatina en régimen abierto (n = 379). La variable primaria de eficacia fue el porcentaje de cambio en el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), desde el valor basal con monoterapia con estatinas al valor final después de la intervención (variables secundarias: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad [cHDL] y triglicéridos). La terapia en curso con estatinas más ezetimibe condujo a cambios del -25,1% para el cLDL; el +2,7% para el cHDL, y el -14% para los triglicéridos, en comparación con cambios del -3,7% para el cLDL (p < 0,01), el 1% para el cHDL (p < 0,05) y -2,9% para los triglicéridos (p < 0,001), en el caso de la adición de placebo a la terapia en curso con estatinas. Entre los pacientes que no alcanzaban la meta del cLDL en el valor basal con estatinas, un 71,5% de los que recibieron estatinas más ezetimibe alcanzaron la meta en el valor final frente a un 18,9% de los que recibieron estatinas más placebo (*odds ratio*: 23,7; p < 0,001). La coadministración de estatina y ezetimibe fue generalmente bien tolerada. La adición de ezetimibe a una terapia en curso con estatinas condujo a una reducción adicional sustancial de los valores de cLDL, lo que facilitó la consecución de las metas de la NCEP. El ezetimibe ofrece una opción terapéutica nueva para los pacientes en terapia con estatinas que requieren una mayor reducción en el cLDL.

COMENTARIO

Durante los últimos años diferentes ensayos clínicos con fármacos hipolipemiantes, muy especialmente aquellos realizados con los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa o estatinas, han demostrado el beneficio de la reducción de la concentración de cLDL en sujetos con cardiopatía coronaria o riesgo cardiovascular elevado, incluso en grupos de sujetos con cifras de cLDL que se habrían considerado "normales" hasta hace poco tiempo¹.

La reducción del cLDL se ha convertido en una herramienta fundamental, posiblemente la más importante desde el punto de vista farmacológico, en la prevención de la enfermedad cardiovascular, muy especialmente la coronaria. Como consecuencia de lo anterior, las principales recomendaciones nacionales e internacionales en el tratamiento clínico de los sujetos con hipercolesterolemia, riesgo cardiovascular elevado o cardiopatía coronaria sugieren reducir de tal forma las concentraciones de cLDL, que en muchos casos supone llevar a cabo descensos superiores al 50% en los valores basales de cLDL, sin que en la mayoría de los casos se dispusiese de fármacos o combinaciones de ellos para lograrlo². La incorporación del ezetimibe al conjunto de fármacos hipolipemiantes puede suponer un avance muy importante para conseguir esos objetivos terapéuticos tan agresivos en un futuro inmediato.

El ezetimibe es un nuevo fármaco hipolipemiente, con un mecanismo de acción diferente y complementario al de los medicamentos que disponíamos hasta la actualidad. Es el primer fármaco que inhibe la absorción intestinal de colesterol y otros esterolos diferentes, como los esterolos vegetales³. Su vida media de 22 h permite una administra-