

La adiponectina está asociada con la mejora de la función endotelial después del tratamiento con rosiglitazona en individuos no diabéticos con síndrome metabólico

Adiponectin is associated with improvement of endothelial function after rosiglitazone treatment in non-diabetic individuals with metabolic syndrome

Bahía L, Aguiar LG, Villela N, Bottino D, Godoy-Matos AF, Geloneze B, Tambascia M y Bouskela E

Atherosclerosis. 2007;195:138-46.

Objetivo. El riesgo del síndrome metabólico (SM) parece depender de la interacción entre resistencia a la insulina, anomalías metabólicas, inflamación y disfunción vascular. Los sensibilizadores de la insulina contrarrestan algunas de estas anomalías. El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos de la rosiglitazona (ROSI) en la reactividad vascular, las adipocinas y los marcadores de inflamación en un grupo de sujetos no diabéticos con SM.

Métodos y resultados. Treinta sujetos con SM según los criterios del NCEP-ATPIII y 8 sujetos sanos fueron estudiados al inicio del estudio, y 18 sujetos con SM fueron tratados con ROSI, 8 mg/día, durante 24 semanas. Antes y durante la perfusión intraarterial de acetilcolina y nitroprusiato sódico se llevó a cabo una pletismografía de oclusión venosa para evaluar la vasodilatación dependiente e independiente de endotelio. Se analizaron el flujo sanguíneo del antebrazo y la respuesta de resistencia vascular. El tratamiento con ROSI mejoró la función endotelial (aumento del 235% en el flujo sanguíneo del antebrazo; $p < 0,01$, y disminución del 56% en la resistencia vascular; $p = 0,01$), los valores de adiponectina ($7,3 [3,6-17,9]$ frente a $37,9 [19,3-42,4]$; $p < 0,01$), el índice de resistencia HOMA ($3,5 \pm 1,2$ frente a $2,7 \pm 1,6$; $p < 0,05$), los valores de proteína C reactiva (PCR) ($1,05 [0,57-2,07]$ frente a $37,9 [19,3-42,4]$; $p < 0,01$) y de fibrinógeno ($3,1 \pm 0,73$ frente a $2,62 \pm 0,64$; $p < 0,05$). La diferencia entre grupos sobre la vasodilatación dependiente de endotelio, los valores de adiponectina y de PCR desaparecieron después del tratamiento y la mejora en la función endotelial se asoció al incremento en los valores de adiponectina.

Conclusión. El tratamiento con ROSI restauró la función endotelial en sujetos con SM, probablemente a través de un proceso mediado por la adiponectina.

COMENTARIO

La aterosclerosis y sus complicaciones trombóticas son un proceso complejo que incluye diversas alteraciones fisiopatológicas como la disfunción endotelial, el estrés

oxidativo, la inflamación, el aumento de factores de coagulación, la hiperagregabilidad plaquetaria y la hipofibrinólisis, y se considera responsable, en gran medida, de la morbimortalidad cardiovascular total. La aterosclerosis se inicia en respuesta al daño y/o disfunción endotelial producido, entre otros mecanismos, por un aumento crónico de los valores de colesterol, hipertensión u otras alteraciones asociadas a factores de riesgo. La disfunción endotelial se caracteriza por alteraciones en la regulación del tono vasomotor, disminución de la eficacia como barrera selectiva, incremento de la adhesión de leucocitos, mayor tendencia a la agregación plaquetaria, hipercoagulabilidad e hipofibrinólisis, proliferación de las células de músculo liso y fibroblastos, y se considera resultante de un desequilibrio entre factores endoteliales y sistémicos con acciones contrapuestas.

El síndrome metabólico (SM) se caracteriza por la asociación de una serie de alteraciones no sólo metabólicas que incluyen la obesidad, la resistencia a la insulina, la dislipemia, la elevación de los valores de presión arterial, así como un estado protrombótico y proinflamatorio. La presencia simultánea de estos factores de riesgo en un individuo eleva en gran medida la incidencia de accidentes cardiovasculares, ya que genera una situación de daño vascular constante y progresivo que favorece el desarrollo aterosclerótico. Aunque la enfermedad cardiovascular es la consecuencia clínica principal, la mayor parte de los pacientes con SM tiene como denominador común resistencia a la insulina, lo que aumenta el riesgo de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y, por tanto, aumenta aún más el riesgo de presentar un accidente cardiovascular.

Los activadores del receptor del proliferador de peroxisomas gamma (PPAR γ) pertenecen a una familia de receptores nucleares que regulan la expresión de varios genes. Estos receptores se expresan en diferentes tejidos, incluyendo células del endotelio vascular y macrófagos. Las tiazolidinedionas (TZD) son agonistas exógenos que actúan como sensibilizadores de la insulina y, por ello, se usan en el tratamiento de DM2 para mejorar la resistencia a la insulina y el control de la glucosa. La rosiglitazona (ROSI) no sólo tiene efectos en el metabolismo de la glucosa, sino que también tiene acciones antiinflamatorias¹, aumenta los valores de adiponectina² y mejora la función endotelial en pacientes diabéticos³. Sin embargo, hay pocos estudios acerca de los efectos de las TZD en estados prediabéticos. Por ello, el objetivo del estudio de Bahía et al fue evaluar la relación entre los efectos de la ROSI en la dilatación arterial mediada por flujo, los marcadores inflamatorios y los valores de adipocinas en un grupo de sujetos no diabéticos con SM. Los resultados del estudio muestran que el tratamiento con ROSI aumentó los valores de adiponectina, mejoró la función endotelial y disminuyó los valores plasmáticos de glucosa y de insulina y, como consecuencia, el índice HOMA, así como los valores de PCR y de fibrinógeno. La diferencia entre grupos sobre la vasodilatación dependiente de endotelio, los valores de adiponectina y de PCR desaparecieron después del tratamiento y la mejora en la función endotelial se

asoció al incremento en los valores de adiponectina (420%). Esta idea es sugerida por los autores del trabajo y refuerza el concepto de que la adiponectina modula favorablemente la función vascular⁴. Entre las acciones más conocidas, la adiponectina tiene efectos en la estructura y función vasculares ya que favorece la vasodilatación dependiente del endotelio, disminuye la producción de TNF- α , la expresión de moléculas de adhesión vascular, aumenta la producción de óxido nítrico, inhibe la proliferación de células endoteliales y, posiblemente, estimule la angiogénesis. Otros estudios hechos en sujetos sanos⁵, con resistencia a la insulina⁶ o con DM2³ tratados con agonistas PPAR γ han demostrado que la mejora en la función vascular fue independiente de los efectos metabólicos, sugiriendo un efecto directo en la pared vascular. Un posible mecanismo podría ser el efecto de los agonistas PPAR γ sobre la disminución de la expresión de la endotelina 1 y el aumento en la liberación de óxido nítrico.

En resumen, el presente estudio muestra que el uso de ROSI en individuos no diabéticos con SM mejora los valores de adiponectina, la función endotelial y los marcadores inflamatorios, normalizando estos parámetros con el grupo control de individuos sanos. Además, estos datos están en la misma línea de estudios previos que sugieren los efectos vasculares protectores de las TZD en individuos no diabéticos. El papel importante de la adiponectina en la función vascular sugiere uno de los posibles mecanismos que subyacen a los efectos de las TZD en la vasculatura. Por ello, habría que establecer el uso profiláctico de TZD en individuos con un riesgo elevado de desarrollar diabetes o alguna enfermedad cardiovascular, así como la reposición de adiponectina como tratamiento novedoso para la resistencia a la insulina y DM2.

Natalia de las Heras

Bibliografía

1. Satoh N, Ogawa Y, Usui T, Tagami T, Kono S, Uesugi H, et al. Antiatherogenic effect of pioglitazone in type 2 diabetic patients irrespective of the responsiveness to its antidiabetic effect. *Diab Care*. 2003;26:2493-9.
2. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, et al. PPAR gamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose derived protein. *Diabetes*. 2001;50:2094-9.
3. Pistrosch F, Passauer J, Fischer S, Fuecker K, Hanefeld M, Gross P. In type 2 diabetes, rosiglitazone therapy for insulin resistance ameliorates endothelial dysfunction independent of glucose control. *Diabetes Care*. 2004;27:484-90.
4. Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin: A novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2563-8.
5. Hetzel J, Balletshofer B, Rittig K, Walcher D, Kratzer W, Hombach V, et al. Rapid effects of rosiglitazone treatment on endothelial function and inflammatory biomarkers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1804-9.
6. Wang TD, Chen WJ, Lin JW, Chen MF, Lee YT. Effects of rosiglitazone on endothelial function, C-reactive protein, and components of the metabolic syndrome in nondiabetic patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2004;93:362-5.

El tratamiento con un agonista PPAR doble aumenta el proceso aterosclerótico en ratones knockout para la ApoE

Increased atherosclerosis following treatment with a dual PPAR agonist in the ApoE knockout mouse

Calkin AC, Allen TJ, Lassila M, Tikellis C, Jandeleit-Dahm KA y Thomas MC

Atherosclerosis. 2007;195:17-22.

Objetivo. Estudios recientes han sugerido que los agonistas dobles del receptor activador del proliferador de peroxisomas (PPAR) α/γ están asociados a episodios cardiovasculares adversos. El objetivo de este estudio fue investigar las acciones del agonista PPAR α/γ no-tiazolidinediona, el compuesto 3q, en el desarrollo de la placa en ratones *knockout* en la apolipoproteína E (apoE KO), un modelo reconocido de desarrollo acelerado de placa.

Métodos. Ratones macho apoE KO de 6 semanas de edad fueron aleatorizados y recibieron el agonista doble PPAR α/γ , el compuesto 3q (3 mg/kg/día), el agonista PPAR γ , rosiglitazona (20 mg/kg/día), el agonista PPAR α , gemfibrozilo (100 mg/kg/día) por sonda gástrica o ningún tratamiento durante 20 semanas (n = 12/ grupo).

Resultados. Gemfibrozilo y rosiglitazona redujeron significativamente el área de la lesión. Sin embargo, el compuesto 3q se asoció a un incremento de 3 veces el área total de la placa (frente a control, p < 0,001). Este dato se asocia con una sobreexpresión de diversos marcadores de placa inestable como la molécula de adhesión de células vasculares-1 (3,5 veces, p < 0,001), la selectina P (3,4 veces, p < 0,001), la proteína quimiotáctica de monocitos-1 (3,4-veces, p < 0,001) así como el receptor *scavenger* CD36 (2 veces, p < 0,01). Estos efectos dispares fueron observados con el agonista PPAR doble a pesar de la bajada de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y la mejora en la sensibilidad a la insulina en un grado similar a los agonista PPAR α y PPAR γ usados individualmente.

Conclusión. El aumento del proceso aterosclerótico tras el tratamiento con el agonista doble PPAR α/γ coincide con recientes hallazgos clínicos. Estos datos proporcionan una base importante para un mayor estudio acerca de la utilidad y seguridad de próximas combinaciones.

COMENTARIO

Los receptores activadores del proliferador de peroxisomas (PPAR) son receptores nucleares que actúan como factores de transcripción sobre numerosos genes específi-