

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 vascular<sup>4</sup>. 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- $\alpha$ , la expresión de moléculas de adhesión vascular, aumenta la producción de óxido nítrico, inhibe la proliferación de células endoteliales y, posiblemente, estimula la angiogénesis. Otros estudios hechos en sujetos sanos<sup>5</sup>, con resistencia a la insulina<sup>6</sup> o con DM2<sup>7</sup> tratados con agonistas PPAR $\gamma$  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 $\gamma$  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. Antithrombotic 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. Pistrorsch 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, Scalz 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)  $\alpha/\gamma$  están asociados a episodios cardiovasculares adversos. El objetivo de este estudio fue investigar las acciones del agonista PPAR $\alpha/\gamma$  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 $\alpha/\gamma$ , el compuesto 3q (3 mg/kg/día), el agonista PPAR $\gamma$ , rosiglitazona (20 mg/kg/día), el agonista PPAR $\alpha$ , 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 $\alpha$  y PPAR $\gamma$  usados individualmente.

**Conclusión.** El aumento del proceso aterosclerótico tras el tratamiento con el agonista doble PPAR $\alpha/\gamma$  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 específicos*

*cos tras heterodimerización con el receptor de retinoides X. PPAR $\alpha$  y PPAR $\gamma$  pueden ser activados por diferentes agonistas. El PPAR $\alpha$  participa principalmente en la oxidación de ácidos grasos y está expresado en el hígado, riñón y el músculo esquelético. PPAR $\gamma$  está vinculado con la diferenciación de adipocitos y con la sensibilidad a la insulina y ambos se expresan en células de músculo liso vascular. El PPAR $\alpha$  es activado por ligandos naturales, como ácidos grasos y eicosanoides, y por ligando sintéticos, los fibratos hipolipemiantes. Los activadores selectivos de los PPAR $\gamma$  son los sensibilizadores de la insulina, las tiiazolidinedionas o glitazonas como troglitazona, pioglitazona y rosiglitazona. Ambos agonistas se han usado ampliamente de forma individual en la práctica clínica ya que han demostrado tener efectos pleiotrópicos (acciones antiproliferativas, antioxidantes y antifibróticas), independientes de sus acciones en el control glucémico y lipídico. Por ello, cabría pensar que la combinación de estos agonistas selectivos, PPAR $\alpha$  y PPAR $\gamma$ , ofrecerá efectos beneficiosos combinados por la activación de ambos receptores nucleares. El desarrollo de PPAR $\alpha/\gamma$  dobles podría resultar teóricamente interesante en la terapéutica y la prevención de diversas enfermedades cardiovasculares y otras condiciones patológicas. En un estudio previo, Calkin et al<sup>1</sup> estudiaron las posibles acciones renoprotectoras de los PPAR independientes de los efectos en la homeostasis lipídica y glucídica en ratones diabéticos knockout para la apoE. El tratamiento con los agonistas PPAR $\alpha$  o  $\gamma$  de manera individual o con el agonista PPAR $\alpha/\gamma$  doble, el compuesto 3q, disminuyeron de manera significativa la glomerulosclerosis, la fibrosis tubulointersticial y la acumulación de colágeno tipo IV en este modelo de diabetes experimental. Sin embargo, recientes estudios en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 han sugerido que el tratamiento con muraglitazar, un agonista PPAR $\alpha/\gamma$  doble, podría estar asociado con un mayor riesgo de presentar episodios cardiovasculares adversos (muerte, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular)<sup>2</sup>.*

*Con estos antecedentes, el trabajo de Calkin et al intenta clarificar si los agonistas PPAR $\alpha/\gamma$  dobles tienen efectos directos en la aterogénesis en un modelo experimental de resistencia a la insulina y dislipemia. Para ello utilizaron ratones knockout para la apoE tratados con un agonista PPAR $\alpha/\gamma$  doble durante 20 semanas. Los datos de este estudio muestran que el tratamiento con los agonistas selectivos PPAR $\alpha$  y PPAR $\gamma$  (gemfibrozilo y rosiglitazona, respectivamente) ejerció los efectos beneficiosos esperados de cada uno de ellos en estos ratones. El tratamiento con el agonista doble redujo los valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), así como colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y aumentó la concentración plasmática de triglicéridos. Además, el compuesto 3q del PPAR doble aumentó la sensibilidad a la insulina y mejoró el control glucémico. Estos resultados se asociaron a un incremento del área de la placa aterosclerótica, así como un aumento significativo en la expresión vascular de diversos marcadores asociados a la inestabilidad de la placa, como VCAM-1, MCP-1, selectina-P y CD36 en ratones apoE KO. Asimismo, diver-*

*sos estudios preclínicos con otros agonistas PPAR $\alpha$  y PPAR $\gamma$  han demostrado una gran variedad de efectos tóxicos cardiovasculares<sup>3-6</sup>. Esta toxicidad podría haber contribuido a los resultados encontrados por Calkin et al, estimulando el proceso aterogénico en este modelo de ratón. Los mecanismos por los cuales las acciones de los agonistas dobles son o no iguales a las acciones independientes de los PPAR siguen sin estar bien establecidos. A pesar de la disminución de los valores plasmáticos de LDL, el componente 3q aumentó los valores plasmáticos de triglicéridos y disminuyó los de HDL en el modelo de ratón apoE KO. Estos datos son contradictorios con los descritos en la bibliografía, ya que el agonista PPAR $\alpha/\gamma$  doble tendría que estimular la beta oxidación de los ácidos grasos en el hígado y, como consecuencia, disminuir los valores de triglicéridos, así como activar la expresión de los genes que codifican para la apo-AI y apo-AII, aumentando la producción de partículas HDL. Por ello, los datos obtenidos en el perfil lipídico en este estudio podrían sugerir alguno de los mecanismos por los cuales se estimula la expresión de diversas moléculas de adhesión y la formación de la placa aterosclerótica en este modelo animal.*

*En resumen, los resultados de este estudio demuestran que el tratamiento con el agonista PPAR $\alpha/\gamma$  doble tiene efectos cardiovasculares adversos y, junto con los datos obtenidos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con muraglitazar, apoyan la idea de nuevos y urgentes estudios que exploren la utilidad y seguridad del uso de estos agonistas dobles.*

## Natalia de las Heras

### Bibliografía

- Calkin AC, Giunti S, Jandeleit-Dahm KA, Allen TJ, Cooper ME, Thomas MC. PPAR-alpha and -gamma agonists attenuate diabetic kidney disease in the apolipoprotein E knockout mouse. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:2399-405.
- Nissen SE, Wolski K, Topol EJ. Effect of muraglitazar on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2005;294:2581-6.
- Adinehzadeh M, Reo NV. Effects of peroxisome proliferators on rat liver sphingomyelin degradation may be involved in hepatotoxic mechanism of perfluorodecanoic acid. *Chem Res Toxicol*. 1998;11:428-40.
- Sambandam N, Morabito D, Wagg C, Finck BN, Kelly DP, Lopashchuk GD. Chronic activation of PPARalpha is detrimental to cardiac recovery after ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290:H87-95.
- Lygate CA, Hulbert K, Monfared M, Cole MA, Clarke K, Neubauer S. The PPARgamma-activator rosiglitazone does not alter remodeling but increases mortality in rats post-myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 2003;58:632-7.
- Xu Y, Gen M, Lu L, Fox J, Weiss SO, Brown RD, et al. PPAR-gamma activation fails to provide myocardial protection in ischemia and reperfusion in pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288:H1314-23.