

que, en presencia de una sobrecarga grasa, los pacientes con síndrome metabólico portadores del alelo Ala de PPAR- γ presentan una mayor reducción en la expresión de PPAR- γ en células mononucleares de sangre periférica producida por la hipertrigliceridemia posprandial, y una mayor alteración del equilibrio oxidativo, en comparación con pacientes con síndrome metabólico que no presentaban este polimorfismo de PPAR- γ ⁴. Nos encontramos de nuevo ante 2 situaciones aparentemente contradictorias: el alelo Ala de PPAR- γ parece ser un factor de protección frente al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y, por otra parte, el alelo Ala de PPAR- γ parece ser un factor de predisposición que empeora la aparición de alteraciones metabólicas frente a situaciones "agresivas", como dietas inadecuadas, falta de ejercicio o enfermedades metabólicas, como el síndrome metabólico; condiciones, todas ellas, que a largo plazo favorecen el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2. ¿Cómo se compaginan ambas situaciones? No lo sabemos y en ello estamos.

Juan Carlos Laguna

Bibliografía

1. Laguna JC. Mecanismo de acción de la rosiglitazona como activador del receptor PPAR γ . Clin Invest Arterioscl. 2003;14:10-6.
2. Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, Lindgren CM, Vohl MC, Nemesh J, et al. The common PPAR γ Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. Nat Genet. 2000;26:76-80.
3. Semple RK, Chatterjee VKK, O'Rahilly SO. PPAR γ and human metabolic disease. J Clin Invest. 2006;116:581-9.
4. Macías-González M, Cardona F, Queipo-Ortuño M, Bernal R, Martín M, Tinahones FJ. PPAR γ mRNA expression is reduced in peripheral blood mononuclear cells alter fat overload in patients with metabolic syndrome. J Nutr. 2008;138:903-7.

Dosis bajas del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I mejoran la resistencia a la insulina, el metabolismo lipídico y el daño oxidativo en ratas senescentes

Low doses of insulin-like growth factor I improve insulin resistance, lipid metabolism, and oxidative damage in aging rats

García-Fernández M, Delgado G, Enrique J, González-Barón S, Castilla I

Endocrinology. 2008;149:2433-42.

Las concentraciones de hormona del crecimiento (GH) y factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) declinan con la edad. Los cambios relacionados con la edad parecen estar relacionados con descensos en las hormonas anabólicas GH y IGF-I. El objetivo de este

estudio fue investigar los efectos antioxidantes, anabólicos y metabólicos de un tratamiento sustitutivo con dosis bajas de IGF-I en ratas senescentes. En este protocolo, se incluyeron 3 grupos experimentales: a) controles jóvenes sanos (17 semanas de edad); b) ratas viejas (V) no tratadas (103 semanas de edad), y c) ratas senescentes (103 semanas de edad) tratadas con IGF-I durante un mes ($2,25 \mu\text{g IGF-I} \times 100 \text{ g de peso corporal}^{-1} \times \text{día}^{-1}$). En comparación con los controles jóvenes, las ratas V no tratadas mostraron una reducción en los valores de IGF-I y testosterona, y un descenso en la componente antioxidante total del suero, situaciones que corrigió el tratamiento con IGF-I. Además, las ratas V no tratadas presentaron incrementos en los valores séricos de colesterol, triglicéridos y glucosa con hiperinsulinemia, y una reducción en la concentración de ácidos grasos libres. El tratamiento con IGF-I fue capaz de revertir la resistencia a la insulina, reducir los valores de colesterol y triglicéridos e incrementar de forma significativa la concentración de ácidos grasos libres. El grupo de ratas V mostró un daño oxidativo mayor en los tejidos hepático y cerebral, asociado con alteraciones en las actividades de enzimas antioxidantes. El tratamiento con IGF-I redujo el daño oxidativo en el cerebro y el hígado, y normalizó las actividades de las enzimas antioxidantes y la disfunción mitocondrial. En conclusión, dosis bajas de IGF-I restablecen la IGF-I circulante, mejoran el metabolismo lipídico y de la glucosa, incrementan los valores de testosterona y la capacidad antioxidante total del suero, y reducen el daño cerebral y hepático en asociación con una normalización de las actividades de enzimas antioxidantes y de la función mitocondrial.

COMENTARIO

El envejecimiento se ha definido como la disminución progresiva en la habilidad del organismo para mantener la homeostasis, con lo que se incrementa de forma paralela el riesgo de muerte. El envejecimiento está asociado a inmunosenescencia, disminución de la secreción hormonal y del metabolismo hepático, pérdida de masa corporal y masa ósea y a un incremento en la masa de tejido adiposo. En consecuencia, la edad es un factor de riesgo no modificable para numerosas enfermedades crónicas metabólicas y degenerativas, incluidas la artritis reumatoide, las dislipemias, la aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares asociadas, la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y las enfermedades neurodegenerativas. Aunque, por desgracia, no conocemos los mecanismos moleculares causantes del deterioro progresivo de la homeostasis, en la gran mayoría de las enfermedades asociadas a la edad hay un sustrato común de aparición de inflamación crónica, asociada a un incremento de los procesos oxidativos incontrolados en el metabolismo celular y a una alteración patológica del funcionalismo mitocondrial¹.

El cambio progresivo en la pirámide de edad poblacional en las sociedades occidentales constituye un reto de primer orden para los sistemas de salud nacionales, dado el aumento previsible en las necesidades de atención y cui-

datos médicos solicitados por una sociedad progresivamente envejecida y el incremento resultante en las tensiones socioeconómicas del sistema². Por ello la investigación sobre los mecanismos moleculares implicados en el envejecimiento y cómo su conocimiento puede revertir en un incremento, no sólo en la cantidad, sino quizá, más importante, en la calidad de los años vividos, está emergiendo como uno de los campos de estudio más activos y de más demanda social. En este contexto se encuadra el estudio recientemente publicado por García-Fernández et al³ en la revista *Endocrinology*.

Los mecanismos moleculares implicados en la alteración de la homeostasis energética parecen centrarse en un desequilibrio entre las reacciones catabólicas y anabólicas del organismo. En el primero de los casos, el descenso en la expresión y la actividad de factores de transcripción claves para el correcto metabolismo de moléculas energéticas, como los ácidos grasos, conduciría a la acumulación de éstos y sus derivados (ceramidas, triglicéridos, etc.) con el desencadenamiento de procesos de lipotoxicidad en diversos tejidos⁴. En el segundo caso, explorado por García-Fernández et al³, la incapacidad del organismo para mantener una producción correcta de hormonas anabólicas, estimuladoras del metabolismo, como la hormona del crecimiento y el factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I), conduce también a la instauración progresiva de enfermedades metabólicas. García-Fernández et al³ demuestran que la administración de bajas dosis diarias de IGF-I a ratas extremadamente senescentes (24 meses

de edad), durante un mes, restituye las concentraciones plasmáticas de IGF-I, disminuidas con la edad, mejora el perfil lipídico y el potencial antioxidante plasmáticos, la disfunción mitocondrial y reduce el daño oxidativo en los tejidos hepático y cerebral⁴. Dada la extrema edad de las ratas estudiadas, prácticamente en el límite de la esperanza de vida para las ratas Wistar, habría sido de interés disponer de datos similares obtenidos al inicio del proceso de senescencia que, en la rata, se considera alrededor de los 18 meses de edad⁵.

Juan Carlos Laguna

Bibliografía

1. Knight JA. The biochemistry of aging. *Adv Clin Chem.* 2001;35:1-62.
2. Day JC. Population projections of the United States by age, sex, race and Hispanic origin: 1993-1950. En: US Department of Commerce Bureau of Census, editor. Washington DC: 2003. p. 25-1104.
3. García-Fernández M, Delgado G, Puche JE, González-Barón S, Castilla I. Low doses of insulin-like growth factor I improve insulin resistance, lipid metabolism, and oxidative damage in aging rats. *Endocrinology.* 2008;149:2433-42.
4. Sanguino E, Roglans N, Laguna JC. Fibrates, PPAR α and the ageing process: Possible transcendence in human therapeutics. En: Vázquez M, Laguna JC, editores. *New Emerging Pharmacological Targets in Metabolic Diseases.* Transworld Research Network. Trivandrum; 2007. p. 119-28.
5. Ferrari AU, Radaelli A, Centola M. Aging and the cardiovascular system. *J Appl Physiol.* 2003;95:2591-7.