

aterosclerosis, por el cual el alelo T tiene una frecuencia menor en pacientes con más de un 50% de estenosis en 2 o 3 arterias coronarias que en pacientes con más de un 50% de estenosis en 1 coronaria. En concordancia, en pacientes del estudio Bruneck, un estudio poblacional prospectivo, se observa que el alelo T del SNP rs1940475 se asocia a un efecto protector contra la progresión de aterosclerosis carotídea durante un periodo de seguimiento de 10 años. En estos individuos, los valores de VCAM-1 soluble son inferiores en los pacientes portadores del alelo T. La presencia de este alelo da lugar a un cambio aminoacídico en el cimógeno de MMP8 que la hace menos susceptible a su activación y, por lo tanto, podría traducirse en concentraciones más bajas de proteína MMP8 activa, aunque este parámetro no fue evaluado en la cohorte de pacientes, así como tampoco lo fue el valor de Ang II, lo que imposibilitó la realización de más estudios de asociación. El trabajo de Laxton y colaboradores pone de manifiesto que la MMP8 tiene un papel clave en el desarrollo de aterosclerosis, no sólo derivado de su actividad proteolítica sobre componentes de la matriz extracelular, sino también por su capacidad para regular los valores de Ang II.

**Cristina Rodríguez**

#### Bibliografía

1. Page-McCaw A, Ewald AJ, Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8:221-33.
2. Herman MP, Sukhova GK, Libby P, Gerdts N, Tang N, Horton DB, et al. Expression of neutrophil collagenase (matrix metalloproteinase-8) in human atherosclerosis: a novel collagenolytic pathway suggested by transcriptional profiling. *Circulation.* 2001;104:1899-904.
3. Tuomainen AM, Nyssönen K, Laukkonen JA, Tervahartiala T, Tuomainen TP, Salonen JT, et al. Serum matrix metalloproteinase-8 concentrations are associated with cardiovascular outcome in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:2722-8.

## **El efecto protector de irbesartán en ratas alimentadas con una dieta de alto contenido graso está asociado con la modificación del desequilibrio leptina-adiponectina**

*The protective effect of irbesartan in rats fed a high fat diet is associated with modification of leptin-adiponectin imbalance*

**Rodríguez C, Alcudia JF, Martínez González J, Guadall A, Raposo B, Sánchez-Gómez S, Badimon L**

*J Hypertens.* 2009;27:S37-41.

**Objetivos.** Se ha observado que el sistema renina-angiotensina participa en el desarrollo del síndrome metabólico.

Este estudio pretende determinar si el irbesartán, antagonista del receptor tipo 1 de la angiotensina II, tiene un efecto protector contra las alteraciones metabólicas y cardiovasculares que se producen en ratas alimentadas con una dieta rica en grasas (HFD).

**Métodos.** Ratas Wistar ( $n = 30$ ) se dividieron en tres grupos: a) como grupo control se utilizaron ratas alimentadas con una dieta estándar durante 7 semanas; b) ratas alimentadas con HFD (el 33,5% de grasa) durante 7 semanas, y c) ratas alimentadas con HFD (el 33,5% de grasa) tratadas con irbesartán (0,1 mg/kg por día) durante 7 semanas. Se analizó el peso corporal, el peso del tejido adiposo blanco y marrón, las concentraciones plasmáticas y el valor de expresión proteínico de la leptina y la adiponectina en tejido adiposo blanco y el metabolismo de la glucosa. También se evaluó la reactividad vascular en anillos aórticos, así como la función cardíaca.

**Resultados.** Las ratas que siguieron la HFD mostraron un incremento ( $p < 0,05$ ) en el peso del tejido adiposo epididimal y lumbar, pero no experimentaron cambios en el peso del tejido adiposo marrón. El irbesartán atenuó ( $p < 0,05$ ) todos estos parámetros, pero incrementó el peso del tejido adiposo marrón. La razón de las concentraciones plasmáticas y del valor de expresión proteínica leptina/adiponectina en tejido adiposo lumbar se incrementó en las ratas alimentadas con HFD, lo que se normalizó por el tratamiento con irbesartán. Junto con estos cambios, el irbesartán mejoró ( $p < 0,05$ ) la sensibilidad a la insulina y la respuesta exacerbada a la angiotensina I y II en aorta.

**Conclusiones.** El irbesartán redujo el peso corporal y del tejido adiposo blanco, mejoró el metabolismo de la glucosa y la función vascular de la aorta. La corrección del desequilibrio leptina-adiponectina puede ser un mecanismo importante que contribuya al efecto protector del irbesartán en ratas alimentadas con HFD.

#### COMENTARIO

*La prevalencia del síndrome metabólico se ha incrementado de forma drástica en los últimos años. El síndrome metabólico va asociado a un estado proinflamatorio en el que la presencia de obesidad visceral promueve la alteración del equilibrio fisiológico en las concentraciones de adiponectinas, las cuales participan en la regulación del metabolismo lipídico y de la glucosa, así como del sistema cardiovascular<sup>1</sup>. La adiponectina es una adipocina con actividad antiinflamatoria que mejora la sensibilidad a la insulina y cuyos valores disminuyen en individuos obesos, mientras que la leptina presenta efectos opuestos<sup>2</sup>. El tejido adiposo presenta un sistema renina-angiotensina activo tanto local como sistémico que se encuentra alterado en pacientes obesos. El objetivo de este trabajo ha sido determinar si la inhibición del receptor AT1 con irbesartán tiene un efecto protector contra las alteraciones cardiovasculares derivadas de la ingesta de una dieta rica en grasas.*

*Los autores de este estudio observan que el tratamiento con irbesartán reduce la ganancia de peso corporal, la resistencia a la insulina, la alteración en el patrón lipídico y*

mejora la función vascular y el desequilibrio leptina-adiponectina que se produce en ratas sometidas a una dieta rica en grasas. La reducción de peso corporal causada por el irbesartán no estaría relacionada con una menor ingesta y parece derivarse exclusivamente de la reducción en el peso del tejido adiposo blanco. Estos resultados están en concordancia con la capacidad de la Ang II de actuar como un factor trófico en el tejido adiposo blanco, y de hecho el sistema renina-angiotensina regula la masa de tejido graso por medio, al menos en parte, del control de la lipogénesis. El aumento en los valores de adiponectina y la reducción de la disponibilidad de leptina se han relacionado con una mejora de la sensibilidad a la insulina y, por lo tanto, la corrección del equilibrio leptina-adiponectina podría ser la causa del efecto observado en los animales tratados con irbesartán<sup>2</sup>. La expresión de ambas adipocinas está bajo el control de PPAR $\gamma$ . Si bien los autores no observan que el tratamiento con irbesartán modifique la expresión de este receptor nuclear, la implicación de PPAR $\gamma$  en la modificación de las cifras de estas adipocinas no puede descartarse de forma rotunda, ya que la actividad de esta familia de receptores nucleares no sólo está controlada por su grado de expresión.

Un aspecto interesante en este estudio es la exagerada respuesta vasoconstrictora a la Ang I y II observada en los animales sometidos a dieta rica en grasas, un efecto que es contrarrestado por el tratamiento con irbesartán y que podría derivarse de un incremento en la expresión vascu-

lar de los receptores AT1, una hipótesis que debería ser confirmada y que apoyaría la importancia del sistema renina-angiotensina en las alteraciones funcionales asociadas a la obesidad.

Los resultados del estudio publicado por C. Rodríguez y colaboradores ponen de manifiesto la importancia del sistema renina-angiotensina en las alteraciones metabólicas y hormonales asociadas a la obesidad, y están en consonancia con los obtenidos recientemente en un estudio observational realizado en sujetos con síndrome metabólico, en los que la inhibición del sistema renina-angiotensina se revela como una potencial estrategia terapéutica útil en el tratamiento del síndrome metabólico en pacientes con obesidad visceral<sup>3</sup>.

### **María Miana Ortega**

#### **Bibliografía**

1. Ritchie SA, Connella JMC. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2007;17:319-26.
2. Fasshauer M, Paschke R, Stumvoll M. Adiponectin, obesity, and cardiovascular disease. Biochimie. 2004;86:779-84.
3. Tian F, Luo R, Zhao Z, Wu Y, Ban D. Blockade of the RAS increases plasma adiponectin in subjects with metabolic syndrome and enhances differentiation and adiponectin expression of human preadipocytes. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2009 [Epub ahead of print].