

## Bibliografía

1. Bjornheden T, Levin M, Evaldsson M, Wiklund O. Evidence of hypoxic areas within the arterial wall in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:870–6.
2. Calvani M, Rapisarda A, Uranchimeg B, Shoemaker RH, Melillo G. Hypoxic induction of an HIF-1 $\alpha$ -dependent bFGF autocrine loop drives angiogenesis in human endothelial cells. *Blood.* 2006;107:2705–12.
3. Martínez-González J, Badimon L. The NR4A subfamily of nuclear receptors: new early genes regulated by growth factors in vascular cells. *Cardiovasc Res.* 2005;65:609–18.
4. Yuan G, Nanduri J, Bhasker CR, Semenza GL, Prabhakar NR. Ca<sup>2+</sup>/calmodulin kinase-dependent activation of hypoxia inducible factor 1 transcriptional activity in cells subjected to intermittent hypoxia. *J Biol Chem.* 2005;280:4321–8.

Vicente Lahera

Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid,  
Madrid, España

Correo electrónico: vlahera@med.ucm.es

doi:10.1016/j.arteri.2010.10.007

## La rosuvastatina restaura la función adrenérgica y nitrérgica en arteria mesentérica de ratas obesas

Blanco-Rivero J, De Las Heras N, Martín-Fernández B, Cachafeiro V, Lahera V, Balfagón G. *Br J Pharmacol.* 2010 Sep 14. doi:10.1111/j.1476-5381.2010.01030.x. [Epub ahead of print].

**Objetivos:** Las dietas hipercalóricas son determinantes en la etiología de la obesidad en humanos. Pruebas experimentales y clínicas indican que la obesidad está asociada con alteraciones en la función vascular. Por otra parte, la innervación vascular desempeña un papel relevante en la regulación del tono vascular en distintos lechos vasculares, como el lecho mesentérico, donde se ha descrito la participación de tres distintos tipos de innervaciones: adrenérgica, sensitiva y nitrérgica. Por otra parte, diversos fármacos producen efectos beneficiosos en distintas alteraciones cardiovasculares y metabólicas asociadas a la obesidad. Por lo tanto, los objetivos de este estudio fueron determinar: 1) si existen cambios en la función de los distintos tipos de innervaciones asociados a la obesidad inducida por una dieta rica en grasas, y 2) los efectos de la rosuvastatina sobre las posibles alteraciones presentes en este modelo de obesidad inducida por dieta.

**Métodos:** Ratas Wistar macho se dividieron en tres grupos experimentales: 1) ratas alimentadas con una dieta estándar durante 7 semanas, como grupo control; 2) ratas alimentadas con una dieta rica en grasas (33,5% de grasa) durante 7 semanas, y 3) ratas alimentadas con dieta rica en grasa y tratadas simultáneamente con rosuvastatina (15 mg/kg día) durante 7 semanas. Se analizaron las variaciones de la respuesta vasoconstrictora a estimulación eléctrica (EE: 200 mA, 0,3 ms, 1–16 Hz, 30 s) en presencia/ausencia de 1  $\mu$ mol/l del antagonista de los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos fentolamina, de 0,1 mmol/l del inhibidor inespecífico de NOS L-NAME, o de 0,1 mmol/l del inhibidor específico de nNOS 7NI. Asimismo, se midieron también la liberación de NA y de NO y la expresión protéica de nNOS.

**Resultados:** La EE indujo una contracción dependiente de frecuencia, que fue mayor en animales obesos. La

fentolamina redujo la respuesta a EE en ambos grupos, pero en mayor medida en animales obesos. La liberación de NA fue mayor y la de ATP menor en ratas obesas. Tanto L-NAME como 7NI incrementó la contracción inducida por EE en arterias de animales control, pero no en obesos. La liberación de NO y la expresión de nNOS fueron menores en ratas obesas. Todas estas alteraciones se vieron revertidas por el tratamiento por rosuvastatina.

**Conclusiones:** Estos resultados muestran un efecto hasta ahora desconocido de la capacidad de la rosuvastatina de restaurar la función de la innervación vascular alterada por la obesidad.

## Comentario

La arteria mesentérica forma parte de la circulación esplácnica y participa, dado el gran volumen de sangre que circula por ella, en la regulación de la presión arterial, para lo cual resulta fundamental la regulación del tono vascular. Dicho tono está regulado por diversos factores locales, metabólicos, endocrinos y nerviosos, destacando entre estos últimos la innervación perivascular mesentérica. En la arteria mesentérica superior se han descrito tres tipos de innervación: la adrenérgica, la nitrérgica y la sensitiva. Las terminaciones nerviosas perivasculares liberan distintos neurotransmisores vasoconstrictores y vasodilatadores, que regulan el tono vascular y el flujo sanguíneo como resultado del equilibrio entre las distintas innervaciones<sup>3</sup>. La innervación adrenérgica libera principalmente noradrenalina (NA), pero también ATP y neuropéptido Y; la innervación nitrérgica libera óxido nítrico (NO), y la innervación sensitiva cuenta con el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) como principal neurotransmisor, que se libera junto con sustancia P<sup>5</sup>.

Las modificaciones de los distintos tipos de innervación están implicadas en la génesis y mantenimiento de alteraciones vasculares asociadas a múltiples situaciones fisiopatológicas, como envejecimiento e hipertensión arterial. Estas modificaciones pueden ser debidas tanto a cambios en la liberación de los neurotransmisores correspondientes, como a alteraciones en la respuesta de las células del músculo liso vascular a dichos neurotransmisores, que pueden ser distintas dependiendo del modelo experimental analizado. La participación de la innervación perivascular mesentérica se modifica en hipertensión arterial y se caracteriza principalmente por un aumento en la

liberación y respuesta vasoconstrictora a NA. El papel del NO en esta situación es controvertido, ya que, a pesar de aumentar su liberación, la sensibilidad del músculo liso vascular a este neurotransmisor es menor. Lo mismo ocurre con el CGRP, observándose una disminución de su liberación en ratas espontáneamente hipertensas, la cual se compensa con un aumento de la respuesta vasodilatadora a CGRP<sup>5</sup>.

Durante el proceso de envejecimiento se produce un aumento en la liberación de NA proveniente de las fibras nerviosas adrenérgicas, y por tanto, una vasoconstricción de la arteria mesentérica. En dicha situación, tanto la liberación de NO como de CGRP de origen neuronal disminuyen. En conjunto, todos estos datos llevan a pensar en la participación de la innervación perivascular en las patologías cardiovasculares, como hipertensión arterial, o en el envejecimiento<sup>5</sup>.

La obesidad se asocia a alteraciones vasculares, entre las que destaca la presencia de disfunción endotelial por alteraciones en la liberación y/o biodisponibilidad del NO de origen endotelial<sup>1</sup>. Asimismo, se ha descrito una hiperactividad adrenérgica, sugiriendo un papel importante del sistema nervioso simpático en las alteraciones metabólicas y las patologías cardiovasculares asociadas con la obesidad<sup>4</sup>. Los resultados principales de este trabajo muestran por primera vez que la obesidad inducida por dieta en ratas modifica la participación de las innervaciones adrenérgica y nitrérgica perivascuales mesentéricas. En los animales con obesidad inducida por dieta, se observa un aumento en la liberación de NA, y una disminución de la liberación de ATP y NO, lo que en conjunto llevan a un aumento de la respuesta vasoconstrictora.

Se han realizado numerosos estudios sobre el efecto de diversos tipos de fármacos con acciones cardiovasculares sobre la función vascular en situaciones de obesidad<sup>2</sup>. Puesto que las estatinas poseen efectos hipolipemiantes y anti-inflamatorios, en el presente estudio se estudió el efecto de un tratamiento crónico con rosuvastatina sobre las

alteraciones de la función de la innervación vascular asociadas con la obesidad. El tratamiento con rosuvastatina previno las modificaciones en la liberación de neurotransmisores de la innervación perivascular mesentérica producidas por la obesidad. Los resultados de este trabajo muestran un efecto hasta ahora desconocido de la rosuvastatina sobre la regulación neural del tono vascular mesentérico. El conocimiento de estas anomalías y su reversión por acción de la rosuvastatina abre un amplio campo de investigación que permitirá comprender mejor los mecanismos implicados en estos trastornos y ayudar al diseño de nuevos tratamientos.

## Bibliografía

1. Belin de Chantemèle EJ, Vessièrès E, Guihot AL, Toutain B, Loufrani L, Henrion D. Cyclooxygenase-2 preserves flow-mediated remodeling in old obese Zucker rat mesenteric arteries. *Cardiovasc Res.* 2010;86:516–25.
2. De las Heras N, Martín-Fernández B, Miana M, Ballesteros S, Oubiña MP, López-Farré AJ, et al. The protective effect of irbesartan in rats fed a high fat diet is associated with modification of leptin-adiponectin imbalance. *J Hypertens.* 2009;27:37–41.
3. Loesch A. Perivascular nerves and vascular endothelium: recent advances. *Histol Histopathol.* 2002;17:591–7.
4. Prior LJ, Eikelis N, Armitage JA, Davern PJ, Burke SL, Montani JP, et al. Exposure to a high-fat diet alters leptin sensitivity and elevates renal sympathetic nerve activity and arterial pressure in rabbits. *Hypertension.* 2010;55:862–8.
5. Sastre E, Márquez-Rodas I, Blanco-Rivero J, Balfagón G. Innervación perivascular de la arteria mesentérica superior: implicaciones fisiopatológicas. *Rev Neurol.* 2010;50:727–37.

Vicente Lahera  
*Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid,*  
*Madrid, España*  
*Correo electrónico: vlahera@med.ucm.es*