



## Parte IV. Efectos extralipídicos del fenofibrato

### Part IV. Non-lipid effects of fenofibrate therapy

Los resultados de los estudios clínicos de intervención con fibratos han sugerido que los efectos cardioprotectores de dicho tratamiento no pueden explicarse exclusivamente por los cambios en el perfil lipídico, apuntando que las modificaciones de otros factores pueden contribuir a sus efectos beneficiosos en la prevención cardiovascular. En este sentido, cabe recordar que la activación de los receptores nucleares PPAR $\alpha$  (receptores activados por factores de proliferación peroxisomal alfa) por el fenofibrato regula la expresión de genes clave implicados en todas las etapas de la aterogénesis, incluyendo la inflamación vascular, la inestabilidad de la placa y la trombosis, y ejerce acciones anti-aterogénicas directas en la pared vascular.

#### ¿Modifican los fibratos el tamaño de las partículas lipoproteicas?<sup>1,2</sup>

Diferentes estudios han confirmado que el tratamiento combinado de estatinas y fibratos es más eficaz en el control de la dislipemia aterogénica en pacientes con dislipemia mixta que cualquiera de los 2 fármacos en monoterapia. En este sentido, los fibratos modifican el patrón de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), de partículas pequeñas y densas a partículas grandes y boyantes. Este efecto es más pronunciado con el fenofibrato, que implica una reducción de hasta el 50% en el número de partículas LDL pequeñas y densas.

Es conocido que las partículas LDL pequeñas y densas tienen un elevado potencial aterogénico, fruto de una menor afinidad de unión al receptor LDL y, por lo tanto, de un mayor tiempo de residencia en el torrente sanguíneo. Además, las partículas LDL pequeñas y densas exhiben una alta afinidad por la unión a los proteoglicanos, dando lugar a su retención preferencial en los sitios de la pared arterial de alta permeabilidad endotelial, como en las bifurcaciones del árbol arterial. Ello facilita modificaciones biológicas, que llevan su catabolismo por vías aterogénicas, como los

macrófagos. Las partículas LDL pequeñas y densas también exhiben resistencia disminuida al estrés oxidativo y una vez oxidadas son ávidamente captadas, internalizadas y degradadas por los macrófagos, lo que conduce a su transformación en células espumosas. Se ha demostrado que las partículas LDL pequeñas y densas son un predictor independiente del grado de progresión de la enfermedad coronaria.

Por otra parte, en situación de hipertrigliceridemia, se forman preferentemente partículas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) pequeñas, pobres en lípidos, con propiedades antiaterogénicas atenuadas. Los fibratos cambian este perfil de HDL hacia partículas grandes, enriquecidas en ésteres de colesterol, que son más eficaces en el transporte reverso de colesterol desde los tejidos periféricos. El mecanismo subyacente es la reducción del número de partículas aceptoras (VLDL –lipoproteínas de muy baja densidad–, IDL –lipoproteínas de densidad intermedia–, LDL) para la transferencia de ésteres de colesterol desde las HDL, lo que resulta en un incremento de la retención de ésteres de colesterol en las HDL, cuyo tamaño de partícula aumenta.

#### Bibliografía

1. Koh KK, Quon MJ, Rosenson RS, Chung WJ, Han SH. Vascular and metabolic effects of treatment of combined hyperlipidemia: focus on statins and fibrates. *Int J Cardiol*. 2008;124:149-59.
2. Tziomalos K, Athyros VG. Fenofibrate: a novel formulation (Triglide) in the treatment of lipid disorders: a review. *Int J Nanomedicine*. 2006;1:129-47.

#### ¿Mejoran los fibratos la función endotelial?<sup>1-3</sup>

En los pacientes con aterosclerosis, la reducción del colesterol con estatinas mejora la disfunción endotelial. Así, el tratamiento con estatinas reduce la degradación del óxido

nítrico (NO) por las lipoproteínas oxidadas y puede contribuir a sus beneficios clínicos. Con respecto a los fibratos, varios estudios han examinado sus efectos en la función vasomotora.

En los pacientes con hipertrigliceridemia, el fenofibrato mejora significativamente la dilatación mediada por flujo, así como el porcentaje de respuesta vasodilatadora a la hiperoxemia mediada por el flujo en estos pacientes.

Un mecanismo plausible que subyace a la mejora de la disfunción endotelial por los fibratos es el cambio en el perfil lipoproteico. De acuerdo con esta hipótesis, se ha observado una correlación significativa entre la mejoría en la dilatación mediada por flujo y los cambios en el colesterol total, el cLDL (colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad) y el colesterol no HDL (colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad). Por otra parte, el fenofibrato aumenta la expresión de la NO sintasa endotelial (eNOS) en las células endoteliales cultivadas y aumenta la bioactividad del NO para mejorar el estrés oxidativo. Curiosamente, los ligandos de los PPAR $\alpha$  también disminuyen la expresión y la actividad de la NOS inducible, proporcionando otro mecanismo para sus efectos antiinflamatorios. La supresión de las vías de señalización inflamatorias por la activación PPAR $\alpha$  es un mecanismo adicional por el que el fenofibrato puede mejorar la actividad eNOS. En definitiva, existen pruebas de que el fenofibrato puede mejorar la biodisponibilidad del NO y la función endotelial, tanto en la fase de ayuno como posprandial, e independientemente de los cambios en los lípidos plasmáticos.

## Bibliografía

1. Koh KK, Quon MJ, Rosenson RS, Chung WJ, Han SH. Vascular and metabolic effects of treatment of combined hyperlipidemia: focus on statins and fibrates. *Int J Cardiol.* 2008;124: 149-59.
2. Sun B, Xie Y, Jiang J, Wang Y, Xu X, Zhao C, et al. Pleiotropic effects of fenofibrate therapy on rats with hypertriglyceridemia. *Lipids Health Dis.* 2015;14:27.
3. Walker AE, Kaplon RE, Lucking SM, Russell-Nowlan MJ, Eckel RH, Seals DR. Fenofibrate improves vascular endothelial function by reducing oxidative stress while increasing endothelial nitric oxide synthase in healthy normolipidemic older adults. *Hypertension.* 2012;60:1517-23.

## ¿Tienen los fibratos efectos antiinflamatorios?<sup>1,3</sup>

La expresión de numerosas moléculas de adhesión está regulada por el factor de transcripción nuclear NF- $\kappa$ B. Además, NF- $\kappa$ B también estimula la transcripción de genes que codifican factores quimioatrayentes incluyendo el péptido quimiotáctico de los monocitos y el factor estimulante de macrófagos. Es importante destacar que los valores elevados de ácidos grasos libres asociados con la resistencia a la insulina, la obesidad, la diabetes y el síndrome metabólico, causan disfunción endotelial mediante la activación de las vías inflamatorias innatas de NF- $\kappa$ B. La activación de NF- $\kappa$ B también aumenta la síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-2 e IL-6), que activan las células inflamatorias y potencian su adhesión a la pared vascular. La activación de NF- $\kappa$ B es inhibida por los agonistas PPAR $\alpha$  por mecanismos que incluyen la síntesis de I $\kappa$ B $\alpha$  inhibien-

do, de este modo, la traslocación del componente activo de NF- $\kappa$ B en el núcleo.

Los fibratos ejercen una acción antiinflamatoria mediante la inhibición de la producción de citocinas inflamatorias, incluyendo IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, INF- $\gamma$  y TNF $\alpha$ . Ello es el resultado de la represión de la actividad transcripcional del factor nuclear NF- $\kappa$ B. La terapia con fenofibrato reduce significativamente la proteína C reactiva, incluso más que la atorvastatina.

También reduce el ligando CD40, que desempeña un papel clave en la cascada de funciones inflamatorias y proaterotrombóticas. El fenofibrato también puede reducir la expresión de la proteína quimiotáctica-1 de monocitos, que controla la quimiotaxis de las células mononucleares en la pared vascular, así como de VCAM-1 e ICAM-1. Estas acciones antiinflamatorias del fenofibrato se han descrito a los 3 días de inicio del tratamiento y son independientes de los cambios en el perfil lipídico. El fenofibrato también reduce la sustancia amiloide A sérica. El fenofibrato también puede exhibir actividad antioxidante, disminuir la producción de especies reactivas de oxígeno y reducir la concentración de productos de peroxidación lipídica.

## Bibliografía

1. Koh KK, Quon MJ, Rosenson RS, Chung WJ, Han SH. Vascular and metabolic effects of treatment of combined hyperlipidemia: focus on statins and fibrates. *Int J Cardiol.* 2008;124: 149-59.
2. Okopień B, Krysiak R, Herman ZS. Effects of short-term fenofibrate treatment on circulating markers of inflammation and hemostasis in patients with impaired glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1770-8.
3. Sun B, Xie Y, Jiang J, Wang Y, Xu X, Zhao C, et al. Pleiotropic effects of fenofibrate therapy on rats with hypertriglyceridemia. *Lipids Health Dis.* 2015;14:27.

## ¿Disminuyen los fibratos la trombogénesis?<sup>1,2</sup>

En los pacientes con dislipemia se observa un estado procoagulante, con valores elevados de fibrinógeno e inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1).

Muchos estudios prospectivos han demostrado que el fibrinógeno es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular. El fenofibrato reduce los valores plasmáticos de fibrinógeno hasta en un 20%, independientemente de los cambios lipídicos, en contraste con el gemfibrocilo, que puede inducir elevaciones. Esta disminución en la fibrinogenemia se asocia con una disminución en la viscosidad plasmática y una mejoría en la agregación de los glóbulos rojos y la microcirculación. Diferentes hipótesis pueden explicar el efecto del fenofibrato sobre el fibrinógeno, incluyendo la supresión directa de la expresión génica de fibrinógeno, la inhibición de IL-6, que promueve la síntesis de fibrinógeno en el hígado, o una acción directa sobre el gel de fibrina y la estructura de trombos.

El fenofibrato también reduce de forma significativa las concentraciones plasmáticas de los complejos trombina-antitrombina y PAI-1, y suprime la regulación al alza de la expresión del factor tisular en monocitos y macrófagos estimulados.

## Bibliografía

1. Koh KK, Quon MJ, Rosenson RS, Chung WJ, Han SH. Vascular and metabolic effects of treatment of combined hyperlipidemia: focus on statins and fibrates. *Int J Cardiol.* 2008;124:149-59.
2. Okopień B, Krysiak R, Herman ZS. Effects of short-term fenofibrate treatment on circulating markers of inflammation and hemostasis in patients with impaired glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1770-8.

## Fenofibrato en la prevención y control del hígado graso no alcohólico: ¿ciencia o ficción?<sup>1,2</sup>

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es un problema de salud frecuente, con una alta mortalidad por sus complicaciones hepáticas y vasculares específicas. Se asocia a obesidad, dieta con alto contenido de grasa, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y síndrome metabólico. La alteración del *turnover* hepático de ácidos grasos junto a la resistencia a la insulina son factores clave en la patogenia HGNA. Los PPAR $\alpha$  participan en las vías metabólicas de la glucosa y los lípidos.

El nuevo concepto es que la activación de la subunidad PPAR $\alpha$  puede proteger de la esteatosis hepática. El fenofibrato, mediante la activación de PPAR $\alpha$ , mejora el perfil lipídico aterogénico asociado a la diabetes y el síndrome metabólico. Los estudios experimentales sugieren diversos efectos protectores del fármaco frente a la esteatosis hepática. Así, la activación de PPAR $\alpha$  por fenofibrato puede aumentar la expresión de genes que promueven la beta-oxidación hepática de los ácidos grasos. Por otra parte, el fenofibrato reduce la resistencia hepática a la insulina e inhibe la expresión de mediadores inflamatorios implicados en la patogenia de la esteatohepatitis no alcohólica. Estos incluyen el TNF $\alpha$ , VCAM-1, ICAM-1 y MCP-1. En consecuencia, el fenofibrato puede limitar la infiltración hepática de macrófagos. Otros efectos protectores hepáticos incluyen la disminución del estrés oxidativo y la mejoría de la función de la microvasculatura hepática. Los estudios experimentales han confirmado que el fenofibrato puede limitar la esteatosis hepática asociada con la dieta rica en grasas, la DM2 y la resistencia a la insulina relacionada con la obesidad. Algunos estudios han demostrado que estos beneficios también son relevantes en el ámbito clínico. Sin embargo, estos tienen ciertas limitaciones como ser estudios no controlados, de pequeño tamaño muestral, que el fenofibrato fue utilizado como parte de una estrategia multifactorial y la ausencia de datos histológicos.

## Bibliografía

1. Ghonem NS, Assis DN, Boyer JL. Fibrates and cholestasis. *Hepatology.* 2015;62:635-43.
2. Kostapanos MS, Kei A, Elisaf MS. Current role of fenofibrate in the prevention and management of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2013;5:470-8.

## ¿Mediante qué mecanismos el fenofibrato tiene efectos beneficiosos en la retinopatía diabética?<sup>1,2</sup>

Los resultados de los estudios FIELD y ACCORD-Eye muestran una reducción relativa de la progresión de la retinopatía diabética del 30-40% durante 4-5 años. Ambos

estudios muestran que los pacientes con retinopatía diabética preexistente tienen el mayor beneficio. Por lo tanto, existe una fuerte base para considerar el uso del fenofibrato para retrasar la progresión de la retinopatía diabética en los pacientes con retinopatía en estadios iniciales. Además, estos estudios clínicos sugieren que el fenofibrato juega un papel protector en la nefropatía diabética y la neuropatía diabética.

Se ha descrito que el fenofibrato impide la apoptosis de las células endoteliales retinianas humanas. Además, en cultivos de células de epitelio pigmentario de la retina humana, que constituyen la barrera hematorretiniana externa, el ácido fenofíbrico, metabolito activo del fenofibrato, impide la desorganización de las proteínas de unión y la hiperpermeabilidad causadas por el medio diabético.

Por otra parte, en las células de epitelio pigmentario de la retina humana cultivadas en condiciones que imitan el entorno diabético, el ácido fenofíbrico regula a la baja la sobreexpresión de componentes de la membrana basal (fibronectina y colágeno IV), evitando, por lo tanto, el aumento de la permeabilidad asociada con la acumulación de estas proteínas de la membrana basal.

Además, el ácido fenofíbrico ejerce un efecto protector dual en la barrera hematorretiniana externa. Este efecto se debe a la regulación a la baja de la señalización mediada por el estrés, así como la inducción de la autofagia y vías de supervivencia.

Chen et al demostraron que la administración oral de fenofibrato redujo significativamente la pérdida vascular de la retina y la leucostasis en modelos murinos diabéticos tipo 1 (inducida por estreptozocina en ratas diabéticas y en ratones Akita), junto con la neovascularización de la retina en el modelo murino de retinopatía inducida por oxígeno. Más recientemente, también se ha objetivado un efecto protector del fenofibrato en los pericitos retinianos.

La retinopatía diabética se ha considerado clásicamente una enfermedad de la microcirculación de la retina. Sin embargo, cada vez hay más pruebas que sugieren que la neurodegeneración de la retina es un proceso inicial en la patogenia de la retinopatía diabética. En este sentido, Simó et al han demostrado que el ácido fenofíbrico previene la neurodegeneración retiniana inducida por la diabetes en el modelo de ratón db/db, un modelo espontáneo de diabetes tipo 2. Cabe señalar que este modelo murino reproduce las características del proceso neurodegenerativo que se produce en el ojo diabético humano.

Hasta ahora, la aprobación del fenofibrato como nueva indicación de las complicaciones diabéticas microvasculares solo ha sido concedida en Australia para frenar la progresión de la retinopatía diabética existente en las personas con diabetes tipo 2.

## Bibliografía

1. Noonan JE, Jenkins AJ, Ma JX, Keech AC, Wang JJ, Lamoureux EL. An update on the molecular actions of fenofibrate and its clinical effects on diabetic retinopathy and other microvascular end points in patients with diabetes. *Diabetes.* 2013;62:3968-75.
2. Simó R, Simó-Servat O, Hernández C. Is fenofibrate a reasonable treatment for diabetic microvascular disease? *Curr Diab Rep.* 2015;15:24.

### Recomendaciones globales

- La terapia combinada de estatinas-fibrato tiene efectos beneficiosos en el perfil lipoproteico global.
- Los fibratos, además de reducir significativamente los triglicéridos e incrementar los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), aportan cambios cualitativos en el tamaño de las partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de HDL.
- El fenofibrato mejora la disfunción endotelial facilitando la biodisponibilidad del óxido nítrico, independientemente de los cambios en el perfil lipídico.
- El fenofibrato tiene efectos antiinflamatorios mediante la inhibición de la producción de citocinas inflamatorias, fruto de la represión de la actividad transcripcional del factor nuclear NF- $\kappa$ B.

- El fenofibrato disminuye la trombogénesis y mejora la estabilidad de la placa gracias a la disminución del fibrinógeno, PAI-1 (inhibidor del activador del fibrinógeno-1), y suprime la regulación al alza de la expresión del factor tisular en monocitos y macrófagos estimulados.
- Los estudios experimentales han confirmado que el fenofibrato puede limitar la esteatosis hepática asociada con la dieta rica en grasas, la diabetes mellitus tipo 2 y la resistencia a la insulina relacionada con la obesidad.
- El fenofibrato desempeña un papel protector de la retinopatía diabética a través de sus acciones antiinflamatorias, la disminución del estrés oxidativo, la disminución de la pérdida de pericitos, la neuroprotección retiniana, evita el aumento de la permeabilidad, los efectos antiapoptóticos y antiangiogénicos.