



## Fibratos y protección vascular

**Juan Pedro-Botet<sup>a,\*</sup> y Mariano Blasco<sup>b</sup>, en nombre del Grupo de Trabajo de Dislipemia Aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (1) y del grupo de expertos consultados asistentes al *workshop* (2)**

<sup>a</sup> *Unitat de Lípids i Risc Vascular, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España*

<sup>b</sup> *Centro de Salud Delicias Sur, Área Sanitaria III, Zaragoza, España*

### PALABRAS CLAVE

Aterosclerosis;  
Fibratos;  
Fenofibrato;  
Protección vascular

### Resumen

Los pacientes con dislipemia aterogénica no han sido la base de ningún ensayo clínico, por lo que el efecto de los fibratos puede haber sido infraestimado en los estudios realizados hasta la fecha. Los fibratos, además de mejorar el perfil lipídico, presentan efectos protectores de la pared vascular a través de modular el papel de las lipoproteínas ricas en triglicéridos en la aterogénesis, mejoran el flujo de reserva coronario y la rigidez arterial, y mediante el efecto de los PPAR $\alpha$  activados en las células endoteliales y musculares lisas de la pared arterial. En la presente revisión analizamos la posible protección vascular de los fibratos y los posibles mecanismos implicados.

© 2017 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Atherosclerosis;  
Fibrates;  
Fenofibrate;  
Vascular protection

### Fibrates and vascular protection

#### Abstract

Patients with atherogenic dyslipidaemia have not been the focus of any clinical trials, and thus the effect of fibrates may have been underestimated to date. In addition to improving lipid profile, fibrates have protective effects on the vascular wall through modulation of the role of triglyceride-rich lipoproteins in atherogenesis, enhancing coronary reserve flow and arterial stiffness, and through the effect of activated PPAR $\alpha$  in smooth muscle and endothelial cells of the arterial wall. In the present review, we analyse the possible vascular protective effect of fibrates and the possible mechanisms involved.

© 2017 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: JPedrobotet@parcdesalutmar.cat (J. Pedro-Botet).

(1) Juan F. Ascaso, Ángel Brea, Ángel Díaz, Antonio Hernández-Mijares, Teresa Mantilla, Jesús Millán y Xavier Pintó.

(2) Rafael Crespo Sabarís, Luis Ángel Cuellar Olmedo, Daniel Escribano Pardo, Francisco Javier García-Norro Herreros, Juan Gírbés Borrás, Diego Godoy Rocati, Ignacio Goicolea Opacua, Fernando Goñi Goicoechea, Luis Otegui Ilarduya, Adrián Juanes de la Peña, Luis Lample Lacasa, Sergio Martínez Hervás, María Carmen Martínez Vernia, Alfonso Pérez del Molino Castellanos, Francisco Javier Montoro Martí, Vicente Pascual Fuster, Belén Roig Espert, Lucio Sánchez Cabrero, Juan José Tamarit García, Gregorio Tiberio López, Francisco Valls Roca y Alfredo Yoldi Arrieta.

## Introducción

La eficacia clínica de los fibratos procede principalmente de 5 ensayos de intervención, prospectivos y aleatorizados: Helsinki Heart Study (HHS)<sup>1</sup>, Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT)<sup>2</sup>, Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study<sup>3</sup>, Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD)<sup>4</sup> y Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)<sup>5</sup> (tabla 1). Aunque el HHS<sup>1</sup> y el VA-HIT<sup>2</sup> demostraron una reducción significativa de los objetivos cardiovasculares en prevención primaria y secundaria, respectivamente, con gemfibrozilo, ni el FIELD<sup>4</sup> ni el ACCORD<sup>5</sup> mostraron beneficios cardiovasculares. Se han descrito disminuciones en las tasas de infarto de miocardio no fatal, pero a menudo como resultado del análisis post hoc, siendo el efecto más evidente en sujetos con valores elevados de triglicéridos (TG) y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) bajo<sup>6</sup>. Un reciente metaanálisis y revisión sistemática de la asociación entre la reducción del riesgo cardiovascular y las diferentes estrategias hipolipemiantes concluyó que solo las estatinas y los fármacos no estatina que actúan a través de la regulación al alza de la expresión del receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se asocian a una similar reducción del riesgo de episodios cardiovasculares graves por cambio en la concentración de colesterol unido a LDL (cLDL)<sup>7</sup>. Los resultados de 3 metaanálisis coetáneos confirman que los fibratos reducen los episodios cardiovasculares graves en pacientes con TG altos y cHDL bajo, pero sin disminuir la mortalidad cardiovascular ni total<sup>8-10</sup>. Es de destacar que los pacientes con dislipemia aterogénica, es decir, TG altos y cHDL bajo, no han sido la base de ningún ensayo clínico, por lo que el efecto de los fibratos puede haber sido infraestimado en los estudios realizados hasta la fecha<sup>11,12</sup>. Por ello, consideramos de interés analizar la posible protección vascular de los fibratos y los posibles mecanismos implicados.

## Estudios angiográficos

Las primeras evidencias de la protección vascular de los fibratos proceden de los estudios angiográficos efectuados para valorar la progresión/regresión de la enfermedad aterosclerosa.

En este sentido, el Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT)<sup>13</sup> en varones supervivientes de un infarto de miocardio antes de los 45 años, con evidencia angiográfica de al menos una lesión coronaria significativa, objetivó que los tratados con bezafibrato mostraron con respecto al grupo placebo un efecto del tratamiento de 0,13 mm (intervalo de confianza del 95%, 0,10-0,15;  $p = 0,049$ ) en el cambio medio del mínimo diámetro vascular, y una menor incidencia acumulada de episodios coronarios (3 frente a 11 pacientes;  $p = 0,02$ ).

Sobre la base de los hallazgos del estudio BECAIT<sup>13</sup> y a que el cHDL bajo es una de las alteraciones lipídicas más frecuentes en los pacientes con enfermedad cardíaca coronaria, se planteó el Lipid Coronary Angiography Trial (LOCAT) en pacientes con cirugía de revascularización coronaria y cHDL bajo como principal alteración lipídica<sup>14</sup>. Los pacientes tratados con gemfibrozilo mostraron una significativa menor progresión de la aterosclerosis comparados con el grupo placebo, así como una marcada reducción de nuevas lesiones en los pontajes aortocoronarios ( $p < 0,001$ ).

Finalmente, el Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS)<sup>15</sup> fue diseñado y llevado a cabo en colaboración con la Organización Mundial de la Salud para demostrar si la normalización de la dislipemia diabética se acompañaba de un enlentecimiento en la progresión de la aterosclerosis coronaria en pacientes con diabetes tipo 2 con aceptable control metabólico y, al menos, una lesión coronaria en el estudio angiográfico. Después de un seguimiento mínimo de 3 años, el grupo tratado con fenofibrato mostró un menor incremento en el diámetro de la estenosis, un menor descenso en el mínimo diámetro de la luz vascular y un menor descenso del diámetro medio (fig. 1); aunque el estudio no se diseñó para analizar objetivos clínicos, se registraron menos episodios cardiovasculares comparado con el grupo placebo (38 frente a 50, reducción del 23%).

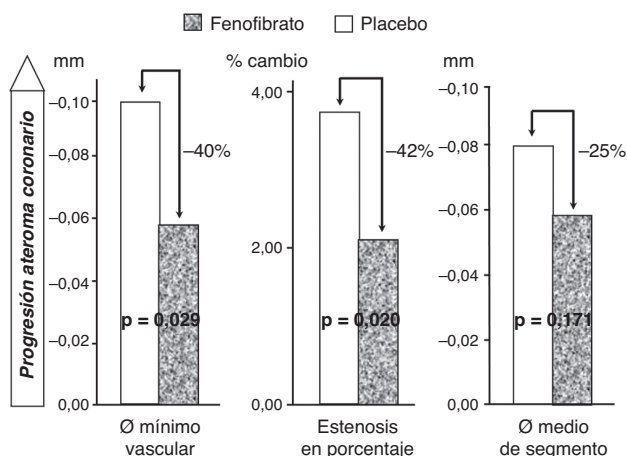
## Mecanismos vasculoprotectores

En un reciente estudio llevado a cabo en 1.080 pacientes asintomáticos con diabetes tipo 2, electrocardiograma en reposo normal, por lo menos 1 factor de riesgo cardiovascular y una concentración de cLDL  $< 3,35$  mmol/l (130 mg/dl),

**Tabla 1** Principales estudios clínicos con fibratos

Estudio (fármaco)	Objetivo principal: cohorte completa (p)	Subgrupo específico: criterio lipídico	Objetivo primario: subgrupo (p)
Helsinki Heart Study, HHS <sup>1</sup> (gemfibrozilo)	-34% (0,02)	TG $> 200$ mg/dl cLDL/cHDL $> 5$	Post-hoc -71% ( $< 0,005$ )
Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial, VA-HIT <sup>2</sup> (gemfibrozilo)	-22% (0,006)	TG $\geq 150$ mg/dl	Post-hoc -27% (0,01)
Bezafibrate Infarction Prevention, BIP <sup>3</sup> (bezafibrato)	-7,3% (0,24)	TG $\geq 200$ mg/dl	Post-hoc -39,5% (0,02)
Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes, FIELD <sup>4</sup> (fenofibrato)	-11% (0,16)	TG $\geq 204$ mg/dl cHDL $< 42$ mg/dl	Post-hoc -27% (0,005)
Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, ACCORD <sup>5</sup> (fenofibrato)	-8% (0,32)	TG $\geq 204$ mg/dl cHDL $< 34$ mg/dl	Preespecificado -31%

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos.



**Figura 1** Principales resultados del Diabetes Atherosclerosis Intervention Study<sup>15</sup>.

la presencia de dislipemia aterogénica se asoció con un mayor riesgo de isquemia miocárdica silente y enfermedad coronaria angiográfica silenciosa<sup>16</sup>. Ello pone de relieve la importancia de la dislipemia aterogénica como marcador de una elevada carga cardiovascular residual.

Si bien el colesterol es un prerrequisito para la formación de la placa de ateroma, no debemos olvidar que algunas lipoproteínas ricas en TG pueden ser también aterogénicas<sup>17</sup>. Estas lipoproteínas comprenden una gran variedad de partículas que difieren en tamaño, densidad, composición de lípidos y apoproteínas (apo). Existe una relación inversa entre el tamaño de las lipoproteínas y su capacidad de cruzar la barrera endotelial para entrar en la íntima arterial. Los quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) grandes (unidad de flotación Svedberg [Sf] 60 a 400) no son capaces de entrar en la pared arterial, mientras que las VLDL pequeñas (Sf 20 a 60) e IDL (lipoproteínas de densidad intermedia, Sf 12 a 20) pueden entrar en la íntima arterial. El contenido apoproteico también determina la capacidad aterogénica de las lipoproteínas ricas en TG. En este sentido, las VLDL ricas en apoC-III tienen un mayor poder aterogénico al disminuir la actividad lipolítica de la lipoproteinlipasa (LPL), disminuir la captación de VLDL por el receptor, aumentar el tiempo de residencia de las VLDL en la circulación sanguínea y, en consecuencia, una mayor exposición de la pared arterial a las partículas aterogénicas.

Los conocidos efectos de los fibratos sobre el perfil lipídico plasmático tienen lugar a través de los receptores nucleares denominados receptores activados de proliferación alfa (PPAR $\alpha$ ). La activación de PPAR $\alpha$  aumenta la expresión de la LPL y reduce la expresión de apoC-III, un inhibidor de la LPL, con el efecto de aumentar la lipólisis, dando como resultado una reducción de los valores de TG (fig. 2).

Por otra parte, los agonistas PPAR $\alpha$  como los fibratos tienen el potencial de frenar la secreción de quilomicrones reduciendo la esterificación del colesterol y aumentando la oxidación de ácidos grasos en el enterocito<sup>18</sup>. Reyes-Soffer et al<sup>19</sup> examinaron la respuesta de la lipemia posprandial en un subgrupo de participantes del estudio ACCORD Lipid. La combinación simvastatina/fenofibrato redujo la trigliceridemia posprandial de forma similar en todos los participantes en comparación con el grupo de simvastatina en monoterapia.

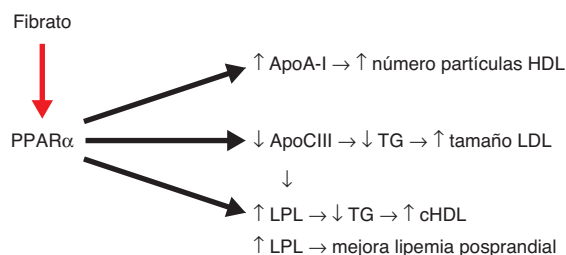
Sin embargo, los valores de quilomicrones (que contenían apoB48) se redujeron solo en los pacientes que tenían los TG plasmáticos basales elevados en ayunas.

Una de las consecuencias de los valores elevados de lipoproteínas posprandiales y sus remanentes es la disminución de la elasticidad vascular. Chan et al<sup>20</sup> examinaron la relación entre la quilomicronemia posprandial y la concentración de partículas remanentes con la vasodilatación mediada por flujo en pacientes diabéticos, obesos y dislipémicos (TG > 1,8 mmol/l y/o cHDL < 0,8 mmol/l). Los pacientes reclutados se estudiaron al inicio y después de la aleatorización de monoterapia con fenofibrato (200 mg) o placebo durante 12 semanas. El principal hallazgo fue la asociación inversa entre el cambio en los valores de apoB48 y el cambio en la vasodilatación mediada por flujo en respuesta al tratamiento con fenofibrato. Ello sugiere que la reducción de los valores de lipoproteínas posprandiales en respuesta al tratamiento con fenofibrato puede mejorar la función endotelial.

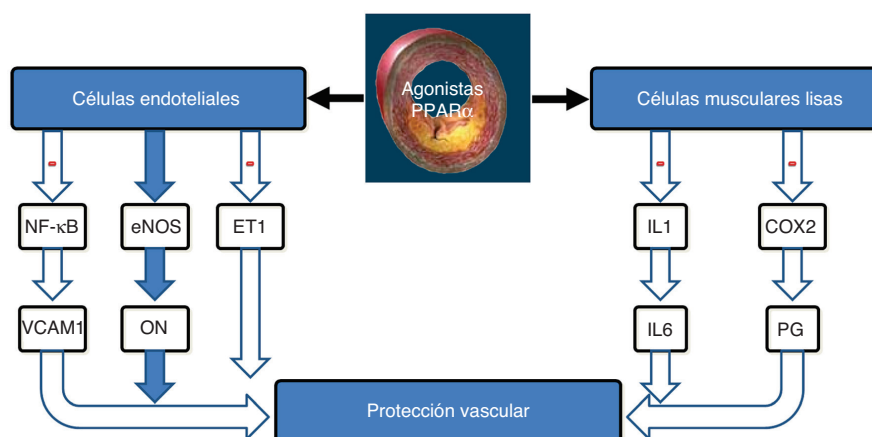
Por otra parte, el tratamiento con fenofibrato mejoró significativamente la reserva de velocidad del flujo coronario y la rigidez arterial, determinadas por ecografía Doppler no invasiva y por la velocidad de la onda de pulso, respectivamente, en pacientes con hipertrigliceridemia<sup>21</sup>.

Los PPAR $\alpha$  se expresan en las células endoteliales<sup>22</sup>, células musculares lisas vasculares<sup>23</sup>, monocitos/macrófagos<sup>24</sup> y células T<sup>25</sup>. La activación de PPAR $\alpha$  comporta la represión de la señalización NF- $\kappa$ B con la consiguiente disminución de la producción de citocinas inflamatorias en diferentes tipos celulares<sup>26</sup> (fig. 3). Los agonistas sintéticos de los PPAR $\alpha$ , como el ácido fenofibrato, disminuyen la expresión de las moléculas de citoadhesión vascular-1 (VCAM-1) inducida por citocinas y, por lo tanto, limitan la adhesión de monocitos a las células endoteliales estimuladas<sup>24,27</sup>.

Bulhak et al<sup>28</sup> demostraron que la activación de PPAR $\alpha$  protege el miocardio de la lesión de isquemia-reperfusión en una rata diabética tipo 2 a través de la activación de la vía fosfatidil inositol-3 cinasa-Akt/PKB, así como liberando el óxido nítrico (ON). En otro estudio, el agonista PPAR-WY 14643 mejoró el valor de ON y la endotelina-1 y proporcionó la protección del miocardio de rata frente a la lesión por isquemia/reperfusión<sup>29</sup>. Se han descrito efectos similares de reducción del tamaño del infarto de miocardio en ratas diabéticas para el ligando antidiabético PPAR $\gamma$ , pioglitazona<sup>30</sup>.



**Figura 2** Efectos lipídicos de los fibratos a través de la activación de los receptores activados de proliferación alfa (PPAR $\alpha$ ). Apo: apolipoproteínas; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; LPL: lipoproteinlipasa; TG: triglicéridos.



**Figura 3** Efecto de la activación de los receptores activados de proliferación alfa (PPAR $\alpha$ ) en las células endoteliales y musculares lisas de la pared arterial. COX2: ciclooxigenasa 2; eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial; ET1: endotelina1; IL: interleucina; NF- $\kappa$ B: factor nuclear-kappa B; ON: óxido nítrico; PG: prostaglandinas; VCAM1: molécula de citoadhesión vascular-1.

## Conclusión

Los fibratos, además de mejorar el perfil lipídico, presentan efectos protectores de la pared vascular a través de disminuir la progresión de la aterosclerosis, modular el papel de las lipoproteínas ricas en TG en la aterogénesis, mejorar el flujo de reserva coronario y la rigidez arterial, y mediante el efecto de los PPAR $\alpha$  activados en las células endoteliales y musculares lisas de la pared arterial.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1987;317:1237-45.
2. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1999;341:410-8.
3. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group, Israel. Lipids and lipoproteins in symptomatic coronary heart disease. Distribution, intercorrelations, and significance for risk classification in 6,700 men and 1,500 women. *Circulation.* 1992;86:839-48.
4. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1849-61.
5. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1563-74.
6. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2010;363:692-4.
7. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2016;316:1289-97.
8. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010;375:1875-84.
9. Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2011;217:492-8.
10. Bruckert E1, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011;57:267-72.
11. Tenkanen L, Mänttari M, Kovanen PT, Virkkunen H, Manninen V. Gemfibrozil in the treatment of dyslipidemia: an 18-year mortality follow-up of the Helsinki Heart Study. *Arch Intern Med.* 2006;166:743-8.
12. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, et al; Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study Investigators. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care.* 2009;32:493-8.
13. Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, De Faire U. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet.* 1996;347:849-53.
14. Frick MH, Syvanne M, Nieminen MS, Kauma H, Majahalme S, Virtanen V, et al. Prevention of the angiographic progression of coronary and vein-graft atherosclerosis by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of HDL cholesterol. Lipid Coronary Angiography Trial (LOCAT) Study Group. *Circulation.* 1997;96:2137-43.
15. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet.* 2001;357:905-10.
16. Valensi P, Avignon A, Sultan A, Chanu B, Nguyen MT, Cosson E. Atherogenic dyslipidemia and risk of silent coronary artery di-

- sease in asymptomatic patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:104.
17. Toth PP. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;12:171-83.
  18. Millar JS. Novel benefits of peroxisome proliferator-activated receptors on cardiovascular risk. *Curr Opin Lipidol*. 2013;24:233-8.
  19. Reyes-Soffer G, Ngai CI, Lovato L, Karmally W, Ramakrishnan R, Holleran S, et al. Effect of combination therapy with fenofibrate and simvastatin on postprandial lipemia in the ACCORD lipid trial. *Diabetes Care*. 2013;36:422-8.
  20. Chan DC, Wong AT, Yamashita S, Watts GF. Apolipoprotein B-48 as a determinant of endothelial function in obese subjects with type 2 diabetes mellitus: effect of fenofibrate treatment. *Atherosclerosis*. 2012;221:484-9.
  21. Wang G, He L, Liu J, Yu J, Feng X, Li F, et al. Coronary flow velocity reserve is improved by PPAR- $\alpha$  agonist fenofibrate in patients with hypertriglyceridemia. *Cardiovasc Ther*. 2013;31:161-7.
  22. Marx N, Sukhova G, Collins T, Libby P, Plutzky J. PPAR alpha activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion molecule 1 expression in human endothelial cells. *Circulation*. 1999;99:3125-31.
  23. Marx N, Schönbeck U, Lazar MA, Libby P, Plutzky J. Peroxisome proliferator activated receptor activators inhibit gene expression and migration in human vascular smooth muscle cells. *Circ Res*. 1998;83:1097-103.
  24. Neve BP, Corseaux D, Chinetti G, Zawadzki C, Fruchart JC, Durriz P, et al. PPAR alpha agonists inhibit tissue factor expression in human THP-1 cells, monocytes and macrophages. *Circulation*. 2001;103:207-12.
  25. Marx N, Kehrle B, Kohlhammer K, Grüb M, Koenig W, Hombach V, et al. PPAR activators as anti-inflammatory mediators in human T lymphocytes: implications for atherosclerosis and transplantation-associated arteriosclerosis. *Circ Res*. 2002; 90: 703-10.
  26. Neve BP, Fruchart JC, Staels B. Role of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in atherosclerosis. *Biochem Pharmacol*. 2000;60:1245-50.
  27. Marx N, Duez H, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors and atherogenesis: regulators of gene expression in vascular cells. *Circ Res*. 2004;94:1168-78.
  28. Bulhak AA, Jung C, Ostenson CG, Lundberg JO, Sjöquist PO, Pernow J. PPAR-alpha activation protects the type 2 diabetic myocardium against ischemia-reperfusion injury: involvement of the PI3-Kinase/Akt and NO pathway. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;296:H71927.
  29. Bulhak AA, Sjöquist PO, Xu CB, Edvinsson L, Pernow J. Protection against myocardial ischaemia/reperfusion injury by PPAR alpha activation is related to production of nitric oxide and endothelin-1. *Basic Res Cardiol*. 2006;101:244-52.
  30. Yasuda S, Kobayashi H, Iwasa M, Kawamura I, Sumi S, Narentuoya B, et al. Antidiabetic drug pioglitazone protects the heart via activation of PPAR-gamma receptors, PI3-kinase, Akt, and eNOS pathway in a rabbit model of myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;296:H1558-65.