

PPAR α y síndrome metabólico

Manuel Vázquez-Carrera

Unidad de Farmacología. Departamento de Farmacología y Química Terapéutica e Instituto de Biomedicina (IBUB). Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

A medida que la obesidad ha ido alcanzado proporciones epidémicas en las sociedades industrializadas, se ha observado un incremento proporcional en la incidencia de trastornos metabólicos asociados a la presencia de esta enfermedad, como la intolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina, la hiperlipidemia y la hipertensión, todos ellos factores de riesgo de la aterosclerosis. Los estudios realizados en los últimos años han puesto de manifiesto que la presencia conjunta de estos factores de riesgo cardiovascular no es casual y que su desarrollo simultáneo se asocia con un mayor riesgo aterosclerótico que su presencia por separado. Al conjunto de estos trastornos, inicialmente denominado "síndrome X" por Reaven, se le denomina actualmente "síndrome metabólico" y se define como la presencia conjunta de varias anomalías metabólicas, como la obesidad abdominal, la dislipidemia (aumento de los valores de triglicéridos y reducción del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad), la intolerancia a la glucosa y la hipertensión arterial^{1,2}. La prevalencia del síndrome metabólico está aumentando en todo el mundo y actualmente se ha convertido en una amenaza sanitaria global que, se cree, causa el 6-7% de todas las muertes por cualquier motivo. Esto se debe a que los individuos con síndrome metabólico presentan 5 veces más riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2³, si no la han desarrollado ya, además de presentar el doble de posibilidades de morir, y 3 veces más posibilidades de presentar un infarto o un accidente cerebrovascular, comparados con personas que no presentan síndrome metabólico². Teniendo en cuenta todas estas consideraciones, resulta crucial conocer los mecanismos fundamentales que participan en el desarrollo de esta

enfermedad. De este modo, podrán establecerse nuevos objetivos farmacológicos con los que ayudar a los pacientes con síndrome metabólico a controlar la enfermedad cuando no pueden conseguirlo únicamente con la instauración de dieta y el aumento de la actividad física. Para profundizar en estos mecanismos, en el presente número de CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS, Roglans et al⁴ utilizaron un modelo animal de síndrome metabólico inducido por una elevada ingesta de fructosa a través de la dieta. Es importante destacar que el consumo excesivo de hidratos de carbono en la dieta genera un aumento en la síntesis hepática de ácidos grasos, los constituyentes de los triglicéridos, lo que favorece su acumulación hepática y su incorporación a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), causando hipertrigliceridemia. De hecho, los resultados de este estudio muestran que, tras administrar un suplemento con un 10% de fructosa (peso/volumen) en el agua de bebida de las ratas durante 2 semanas, se observó un aumento de 2 veces tanto de los valores de triglicéridos plasmáticos, como hepáticos. Una aportación muy interesante de este estudio es que no todos los hidratos de carbono producen los mismos efectos, puesto que la ingesta de la misma cantidad de glucosa no modificó estos parámetros. Este hecho sugiere que la fructosa puede alterar procesos que no se afectan cuando se administra glucosa. En primer lugar, los autores de este estudio comprobaron que en su modelo se producía un aumento de la expresión de genes implicados en la síntesis hepática de ácidos grasos. Así, demuestran que la administración de hidratos de carbono, ya sea fructosa o glucosa, aumenta la expresión de genes implicados en la síntesis de los ácidos grasos, como es el caso de la esteroil-CoA desaturasa o la sintasa ácido-graso. La expresión de estos 2 genes pueden regularla dos factores de transcripción: SREBP-1c (Sterol Regulatory Element Binding Protein 1c) y ChREBP (Carbohydrate Response Element Binding Protein). En el modelo utilizado por los auto-

Correspondencia: Dr. M. Vázquez-Carrera.
Unitat de Farmacologia. Facultat de Farmàcia.
Diagonal 643. 08028 Barcelona. España.
Correo electrónico: mvazquezcarrera@ub.edu

res, el segundo de estos factores de transcripción es el que parece estar implicado en el aumento de la síntesis hepática de ácidos grasos. Por tanto, la síntesis de ácidos grasos estaba aumentada en este modelo, tanto en los animales que recibieron glucosa, como en los que recibieron fructosa. Sin embargo, tan sólo en estos últimos animales apareció hipertrigliceridemia y esteatosis hepática, lo que sugería la presencia de mecanismos adicionales. Precisamente, el objetivo de los autores de este estudio fue establecer cuales eran esos mecanismos adicionales. Uno de esos mecanismos que puede favorecer la síntesis de triglicéridos es una reducción de la expresión de genes implicados en la utilización y la oxidación de ácidos grasos, ya que este hecho aumentaría su disponibilidad para formar moléculas adicionales de triglicéridos. Puesto que el receptor activado por proliferadores peroxisómicos alfa (PPAR α , Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α) es un factor de transcripción fundamental en la regulación de la expresión hepática de los genes implicados en el catabolismo de los ácidos grasos, Roglans et al⁴ valoraron su actividad. PPAR α controla la expresión génica mediante 2 mecanismos. Por un lado, PPAR α puede actuar a través de un mecanismo dependiente de la unión al ADN, conocido con el nombre de transactivación, gracias a su capacidad para reconocer secuencias específicas situadas en los promotores de los genes diana regulados por este receptor. Además, PPAR α puede regular la expresión génica mediante un mecanismo independiente de la unión al ADN, conocido con el nombre de transrepresión⁵. Este segundo mecanismo supone, entre otros, la formación de uniones proteína-proteína con otros factores de transcripción, como NF- κ B, lo que provoca una reducción de la actividad de este último. Cuando los autores determinaron la expresión de PPAR α , encontraron una reducción de los valores de ARN mensajero, mientras que la expresión de uno de sus genes diana implicados en el transporte de los ácidos grasos hacia la mitocondria para ser oxidados, la carnitina palmitoiltransferasa (L-CPT-I), también estaba reducida. Conviene destacar que estos cambios no se observaron en los animales tratados con glucosa. La reducción de la expresión de la L-CPT-I era consecuencia de una inhibición del mecanismo de transactivación de PPAR α , puesto que la actividad de unión de este factor de transcripción al promotor del gen de la L-CPT-I estaba reducida. Como resultado de estos cambios, la betasoxidación mitocondrial hepática de ácidos grasos estaba reducida. En consecuencia, la administración de fructosa disminuye la actividad trans-

cripcional de PPAR α , lo que provoca una reducción del catabolismo mitocondrial de los ácidos grasos. Esta alteración, unida al incremento de la síntesis hepática de ácidos grasos que provoca la fructosa, aumenta la disponibilidad de ácidos grasos para utilizarlos en la síntesis de triglicéridos hepática, que entonces se acumulan (esteatosis) o se secretan al torrente sanguíneo transportados por las VLDL. El hecho de que la administración de glucosa, al contrario que la de fructosa, no cause una reducción de la actividad PPAR α , sugiere que esta alteración es fundamental en el ámbito hepático para que aparezcan la esteatosis y la hipertrigliceridemia. Además, los autores de este estudio demuestran que la reducción de la vía de señalización de PPAR α también afecta a su actividad transrepositora. Al caer la actividad PPAR α , se reduce la interacción proteína-proteína entre este receptor y la subunidad p65 de NF- κ B, que entonces podría liberarse para favorecer el proceso inflamatorio.

En resumen, los autores de este estudio aportan un nuevo mecanismo, la reducción de la actividad hepática de PPAR α , que parece desempeñar un papel crucial en la aparición de la esteatosis hepática y de la hipertrigliceridemia en el modelo animal de síndrome metabólico utilizado. El análisis de estos resultados interesantes nos lleva a nuevas cuestiones, cuya respuesta puede proporcionar información muy interesante sobre los mecanismos implicados en la aparición del síndrome metabólico: ¿qué mecanismos moleculares son responsables de la reducción de la expresión y de la actividad PPAR α ?, ¿cómo se puede prevenir esta reducción de la actividad de este factor de transcripción? Con toda seguridad, los autores de este estudio están diseñando nuevos experimentos para responder a estas cuestiones de modo tan brillante como lo han hecho en el artículo que se publica en este número.

Bibliografía

1. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary. *Cardiol Rev.* 2005;13:322-7.
2. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001;24:683-9.
3. Peters JM, Lee SS, Li W, Ward JM, Gavrilova O, Everett C, et al. Growth, adipose, brain, and skin alterations resulting from targeted disruption of the mouse peroxisome proliferator-activated receptor beta(delta). *Mol Cell Biol.* 2000;20:5119-28.
4. Roglans N, Vilà L, Laguna JC. Reducción en la actividad de transactivación y transrepresión de PPAR α en un modelo experimental. *Clin Invest Arterioscl.* 2007;19:1-12.
5. Daynes RA, Jones DC. Emerging roles of PPARs in inflammation and immunity. *Nature Rev Immunol.* 2002;2:748-59.

