



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



EDITORIAL

«From bench to bed side»: un camino hermoso pero plagado de dificultades



From bench to bed side: a splendid route fraught with difficulties

Juan Carlos Laguna Egea

Departamento de Farmacología y Química Terapéutica, Universidad de Barcelona; Instituto de Biomedicina; CIBEROBN, Barcelona, España

Es por todos conocido que la diabetes mellitus, especialmente la diabetes mellitus de tipo 2 (DMT2), está alcanzando proporciones epidémicas a nivel global, no solo en los países industrializados. Las proyecciones se elevan a prácticamente 600 millones de diabéticos, en su mayoría de tipo 2, para el año 2035¹. La carga social e individual de la DMT2 es enorme, reduciendo de forma significativa la calidad y la cantidad de vida del paciente. En más del 50% de los casos, la muerte del paciente diabético se debe a un evento cardiovascular fatal, ya sea a nivel cardíaco, coronario o en otras zonas del árbol vascular (infarto cerebral, enfermedad vascular periférica), asociado a una aceleración en la formación y desestabilización de las placas arterioscleróticas. Esto no es de extrañar, ya que la DMT2 cursa, entre otras manifestaciones, con la denominada dislipidemia aterogénica (LDL pequeñas y densas, hipertrigliceridemia y bajas concentraciones de colesterol HDL), así como con otros factores de riesgo arteriosclerótico asociados, como la obesidad, la hipertensión, y un estado protrombótico^{2,3}.

Sin embargo, no todo es arteriosclerosis en el daño cardiovascular inducido por la DMT2, sino que también presenta un efecto lesivo directo sobre el músculo cardíaco, lo que se conoce como cardiomiopatía diabética, en la que se produce una progresiva afectación, primero de la función diastólica y, posteriormente de la función sistólica, asociada a un deterioro de la función ventricular izquierda, que facilita la aparición de hipertrofia e insuficiencia cardíaca.

Dos recientes revisiones abordan las bases metabólicas de dicha cardiopatía^{4,5}, entre las que destacan un incremento en la oxidación lipídica, una reducción del consumo de glucosa cardíaca y la acumulación intramiocárdica de triglicéridos. Estos cambios se asocian al mantenimiento de un estado proinflamatorio crónico en el que desempeñan un papel determinante alteraciones en la actividad de factores de transcripción como NFκB y PPARs. Precisamente, uno de los grupos de investigación responsable de una de las revisiones anteriormente citadas publica en el presente número de CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS un artículo de investigación básica en el que identifican a PPARα y AMPK como posibles dianas terapéuticas en el tratamiento específico de la cardiomiopatía diabética⁶. Mediante una elegante combinación de diseños experimentales *in vitro* e *in vivo*, demuestran que la activación farmacológica de PPARα en células cardíacas es capaz de revertir el estrés de retículo endoplasmático inducido por grasas saturadas (ácido palmítico).

Por desgracia, la traslación de este tipo de estudios básicos al mundo real del control terapéutico de una patología compleja, como la DMT2, dista mucho de ser directa.

Por un lado, el patrón dietético humano que predispone al desarrollo de enfermedades metabólicas como la DMT2 no se ciñe exclusivamente al consumo excesivo de grasas saturadas. Dicho patrón comprende una dieta hipercalórica que incluye un consumo excesivo no solo de grasas saturadas, sino de azúcares refinados, carne y productos de origen animal, incluyendo lácteos, asociado a un déficit de productos

Correo electrónico: jclagunae@ub.edu

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2014.10.001>

0214-9168/© 2014 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

de origen vegetal, especialmente de legumbres y cereales⁷. Es evidente que el impacto de dicha dieta en la patología molecular del cardiomiocito puede ser mucho más complejo que el de un único factor, sean grasas saturadas, azúcares simples o cualquier otro, y por tanto mucho más difícil de revertir o «curar» por la activación de una diana molecular específica.

Por otro, y probablemente directamente relacionado con lo mencionado anteriormente, la efectividad terapéutica frente a los eventos cardiovasculares en el diabético de los únicos agonistas de PPAR α actualmente utilizados en terapéutica, los fibratos, dista mucho de ser un hecho. Tanto el fenofibrato como el gemfibrozilo, los 2 fibratos más ampliamente utilizados en terapéutica, solo muestran de forma clara una reducción de eventos cardiovasculares en aquellos pacientes con una marcada dislipidemia aterogénica al inicio del tratamiento^{8,9}.

Sin embargo, desconocemos realmente el peso relativo, dentro de los estudios clínicos efectuados hasta el momento, de la cardiomiopatía diabética en el desencadenamiento de los eventos cardiovasculares registrados y, en su caso, si ese tipo de eventos se vio disminuido por el tratamiento con fibratos. Por ello, estudios básicos como el que comentamos son imprescindibles para redirigir la investigación, bien focalizando en un tipo específico de pacientes (aquellos con evidencia clara de cardiomiopatía diabética) a tratar con los agonistas PPAR α disponibles, bien identificando nuevas dianas terapéuticas o promoviendo el diseño de nuevas moléculas, ya sean agonistas directos PPAR α o de su vía de señalización, con una potencia y especificidad cardíaca mucho más marcada.

Bibliografía

1. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 6th ed. Brussels: IDF; 2013.
2. Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Segura-Galindo A, del Cañizo-Gómez FJ. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? *World J Diabetes*. 2014;5:444–70.
3. Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance and hyperglycemia in cardiovascular disease development. *Nature Rev Endocrinol*. 2014;10:293–302.
4. Bayeva M, Sawicki KT, Ardehali H. Taking diabetes to heart – Deregulation of lipid metabolism in diabetic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000433.
5. Palomer X, Salvadó L, Barroso E, Vázquez-Carrera M. An overview of the crosstalk between inflammatory processes and metabolic dysregulation during diabetic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2013;168:3160–72.
6. Palomer X, Capdevila-Busquets E, Garreta G, Davidson MM, Vázquez-Carrera M. PPAR α atenúa el estrés del retículo endoplasmático inducido por palmitato en células cardíacas humanas por medio de la inducción de la actividad AMPK. *Clin Invest Arterioscl*. 2014;26:255–67.
7. Ezzati M, Riboli E. Behavioral and dietary risk factors for non-communicable diseases. *New Engl J Med*. 2013;369:954–64.
8. Tonkin A, Hunt D, Voysey M, Kesäniemi A, Hamer A, Waites J, et al. Effects of fenofibrate on cardiovascular events in patients with diabetes, with and without prior cardiovascular disease: The fenofibrate intervention and event lowering in diabetes (FIELD) study. *Am Heart J*. 2012;163:508–14.
9. Han SH, Oh PC, Lim S, Eckel RH, Koh KK. Comparative cardiometabolic effects of fibrates and omega-3 fatty acids. *Int J Cardiol*. 2013;167:2404–11.