

Efecto de la atorvastatina sobre la expresión vascular de los PPAR en conejos dislipémicos

María Miana^a, David Sanz-Rosa^a, Natalia de las Heras^a, Paloma Aragoncillo^b, Beatriz Martín^a, Sandra Ballesteros^a, Vicente Lahera^a y Victoria Cachofeiro^a

^aDepartamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

^bDepartamento de Patología. Unidad II. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

Introducción. La familia de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) presenta efectos antiinflamatorios, antioxidantes así como efectos sobre el metabolismo lipídico y glucídico. Las estatinas presentan ciertos efectos parecidos a los PPAR, por lo que se ha sugerido que parte de sus acciones podrían estar mediadas por los PPAR.

Objetivo. Evaluar el efecto de la dislipemia y del tratamiento con atorvastatina sobre la expresión vascular de los PPAR α , β/δ y γ , la función endotelial y la lesión aterosclerótica.

Material y método. Se utilizaron conejos macho New Zealand alimentados con una dieta con un 1% de colesterol con o sin tratamiento con atorvastatina (1 mg/kg/día) durante 10 semanas. Un grupo de animales alimentados con una dieta estándar se utilizó como un grupo control. Se evaluó la respuesta a la acetilcolina (10^{-9} - 10^{-5} mol/l) y al nitroprusiato sódico (10^{-10} - 10^{-6} mol/l) en la aorta. Se realizó el análisis morfométrico de la aorta, así como la expresión vascular de los PPAR α , β/δ y γ por RT-PCR a tiempo real.

Resultados. Los animales alimentados con una dieta con un 1% de colesterol presentaron concentraciones de colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y triglicéridos superiores a los de los conejos

controles. La dislipemia se asoció con un engrosamiento de la íntima, una reducción de la relajación a la acetilcolina y una reducción de la expresión vascular de los PPAR α y γ . El tratamiento con atorvastatina normalizó las concentraciones de triglicéridos y redujo las de colesterol total y cLDL, aunque no fue capaz de normalizarlas. Asimismo, redujo el tamaño de la lesión aterosclerótica, y previno la reducción de la relajación a la acetilcolina y de la expresión de los PPAR. Ni la dislipemia ni el tratamiento con atorvastatina fueron capaces de modificar la expresión de los PPAR β/δ .

Conclusiones. Estos datos sugieren que la dislipemia tiene un efecto diferencial sobre la expresión aórtica de los distintos PPAR, ya que reduce los PPAR α y γ y no altera los PPAR β/δ . El aumento de la expresión de los PPAR α y γ observado con el tratamiento con atorvastatina podría participar en los efectos antiaterogénicos ejercidos por ella.

Palabras clave:

Aterosclerosis. Disfunción endotelial. Dislipemia. Estatinas. PPAR.

EFFECT OF ATORVASTATIN ON VASCULAR EXPRESSION OF PPAR IN DYSLIPIDEMIC RABBITS

Introduction. The family of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) displays anti-inflammatory and anti-oxidant effects, as well as some effects that act on lipid and glucose metabolism. Statins show certain effects similar to those of PPARs, and consequently it has been suggested that these drugs could exert their anti-atherogenic effects by means of PPAR modulation.

Este trabajo ha sido posible gracias a una beca de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (FEA/SEA: Pfizer 2005).

Correspondencia: Dra. V. Cachofeiro.
Departamento de Fisiología.
Facultad de Medicina. Universidad Complutense.
28040 Madrid. España.
Correo electrónico: vcara@med.ucm.es

Recibido el 4 de abril de 2007 y aceptado el 7 de mayo de 2007.

Aim. To evaluate the effect of dyslipidemia and atorvastatin treatment on vascular expression of PPAR α , β/δ and γ , endothelial function, and atherosclerotic lesions.

Material and method. Male New Zealand rabbits were fed a 1% cholesterol-enriched diet with or without atorvastatin (1 mg/kg/day) for 10 weeks. A group of animals fed a standard diet was used as a control. At the end of the treatment, responses to acetylcholine (10^{-9} - 10^{-5} mol/l) and sodium nitroprusside were evaluated (10^{-10} - 10^{-6} mol/l). Morphometric analysis of the aorta was performed, as well as real time RT-PCT to measure vascular expression of PPAR α , β/δ and γ .

Results. Animals fed a cholesterol-enriched diet had higher levels of total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol and triglycerides than controls. Dyslipidemia was associated with intimal thickening and reductions in acetylcholine relaxation and PPAR α and γ vascular expression. Atorvastatin treatment normalized triglyceride levels and reduced those of total cholesterol and LDL-cholesterol but was not able to normalize them. This drug also prevented reductions in acetylcholine relaxation and PPAR expression and reduced atherosclerotic lesion size. Neither dyslipidemia nor atorvastatin treatment modified PPAR β/δ expression.

Conclusions. These data suggest that dyslipidemia exerts varying effects on aortic PPAR expression, reducing PPAR α and γ while not modifying PPAR β/δ . The increased PPAR α and γ expression observed with atorvastatin administration could mediate the anti-atherogenic effects exerted by this statin.

Key words:

Atherosclerosis. Endothelial dysfunction. Dyslipidemia. Statins. PPARs.

La dislipemia es uno de los factores desencadenantes del proceso aterosclerótico que afecta a diversas funciones de la pared vascular, entre ellas la función endotelial¹⁻³. Las alteraciones de las funciones homeostáticas ejercidas por las células endoteliales o disfunción endotelial implican cambios en la regulación del tono vasomotor, del crecimiento y migración de las células del músculo liso, de la adhesión de leucocitos y de la función plaquetaria^{4,6}. Todos estos cambios favorecen un proceso oxidativo e inflamatorio local que se asocia con la activación de ciertos genes y la liberación de múltiples

mediadores que participan en el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis⁷.

Los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A reductasa reducen las concentraciones de colesterol total y de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), y como consecuencia ejercen efectos beneficiosos sobre la progresión y la complicación del desarrollo aterosclerótico^{5,6,8-10}. Además del efecto hipolipemiante, las estatinas ejercen una serie de acciones directas o mediadas por la reducción de la producción de los isoprenoides, que se han dado en llamar acciones pleiotrópicas. Los efectos pleiotrópicos de las estatinas incluyen: la mejora de la disfunción endotelial, la reducción del proceso oxidativo e inflamatorio, acciones antitrombóticas y de estabilización de la placa de ateroma^{5,8-11}. Todas estas acciones pueden contribuir a sus efectos beneficiosos sobre la enfermedad cardiovascular.

La familia de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) está formada por 3 tipos: α , β/δ y γ que se expresan en numerosos tejidos incluido el sistema cardiovascular¹². Estos receptores nucleares regulan la expresión génica de numerosos mediadores implicados en el metabolismo lipídico y glucídico. Diversos estudios realizados con agonistas de los PPAR α y γ (fibratos y glitazonas, respectivamente) han mostrado que además de sus acciones metabólicas ejercen efectos antiinflamatorios y antioxidantes¹³⁻¹⁶. Los PPAR β/δ son los más ubicuos y desempeñan un papel importante en el metabolismo lipídico mediante su participación en la oxidación de ácidos grasos, fundamentalmente, en el músculo esquelético¹². Por tanto, en cierta medida, los agonistas de los PPAR α y γ parecen ejercer ciertas acciones similares a las de las estatinas; por ello, se ha hipotetizado que la activación de estos receptores podría mediar algunas de las acciones de estos fármacos hipolipemiantes¹⁷⁻¹⁹. Aunque algunos estudios sugieren la participación de los PPAR α en el efecto antiinflamatorio²⁰ o el papel de los PPAR γ en la acción antioxidante de las estatinas²¹, no se conoce bien el efecto de las estatinas sobre la expresión de estos factores de transcripción nuclear. Es más, no se conoce la posible modificación de la expresión vascular de los PPAR por aumento de las concentraciones de lípidos plasmáticos o su modificación durante el desarrollo aterosclerótico. Por ello, el objetivo del estudio fue evaluar el efecto de la dislipemia sobre la expresión vascular de los PPAR así como el efecto del tratamiento con una estatina sobre éstos. Para ello, se estudió el efecto de atorvastatina sobre la función endotelial y la lesión ateros-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2840170>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2840170>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)