Documento descargado de http://www.elsevier.es el 26/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

por miligramo de proteína que PON1 y protege a las LDL frente a la peroxidación lipídica. Por tanto, el incremento de la concentración plasmática de esta enzima en pacientes EAP y EAC debería ser suficiente para equilibrar las alteraciones de los niveles de PON1. Este hallazgo se corresponde con estudios previos en los que se observó que la sobreexpresión de PON3 humana en ratones protegía frente a la progresión de la aterosclerosis en dichos animales. En concreto, se observó que en ratones en los que se sobreexpresó PON3 se produjeron cambios en los niveles de lípidos plasmáticos. Aunque se desconoce el mecanismo preciso a través del cual la PON3 suprime la formación de la lesión, la reducción del ateroma es debida en parte a que esta proteína estimula las propiedades antiaterogénicas de las lipoproteínas. En estudios previos, la incubación de lipoproteínas con el sobrenadante de células en las que se había sobreexpresado la PON3 hizo que estas fuesen menos proinflamatorias y tuviesen menos lípidos hidroperoxidados. En este estudio, el plasma y las LDL de los ratones tratados con PON3 sobreexpresada presentaron niveles más bajos de lípidos oxidados que sus controles, además de ser menos susceptibles a ser modificadas por la oxidación, mientras que las propiedades antiinflamatorias de las HDL en esos mismos animales, estaban aumentadas.

Una de las observaciones de este trabajo es que en los pacientes EAP encontraron una relación directa entre la concentración plasmática de PON3, la hipertensión y las alteraciones metabólicas (insulina e índice HOMA), que no tuvo lugar en los pacientes EAC. La diabetes está estrechamente relacionada con el desarrollo de EAP, y estos resultados sugieren que PON3 está jugando un papel importante en la regulación del metabolismo de la glucosa, una de las principales alteraciones relacionadas con el síndrome metabólico. Un estudio realizado en ratones transgénicos demostró que la sobreexpresión de PON3 disminuía el tejido adiposo y los niveles circulantes de leptina comparados con los animales control. Por tanto, parece que PON3 desempeña un papel importante en la protección frente el desarrollo de obesidad.

En resumen, este trabajo muestra que la concentración plasmática de PON3 está incrementada en pacientes tanto con EAP como con EAC, 2 manifestaciones diferentes de la aterosclerosis con fenotipos claramente diferenciados. Por otra parte, la principal limitación reside en la ausencia de mecanismos a través de los cuales la PON3 estaría realizando esos efectos sobre el desarrollo de la aterosclerosis.

Bibliografía general

1. Deakin SP, Bioletto S, Bochaton-Piallat ML, James RW. HDL-associated paraoxonase-1 can redistribute to cell membranes and influence sensitivity to oxidative stress. Free Rad Biol Med. 2011;50:102–9.
2. Ng CJ, Bourquard N, Hama SY, Shih D, Grijalva VR, Navab M, et al. Adenovirus-mediated expression of human paraoxonase 3 protects against the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. Atheroscler Thromb Vasc Biol. 2007;27:1–7.
3. Shih DM, Xia YR, Wang XP, Wang SS, Bourquard N, Fogelman AM, et al. Decreased obesity and atherosclerosis in human paraoxonase 3 transgenic mice. Circ Res. 2007;100:1200–7.

Beatriz Martín Fernández
Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España
Correo electrónico: bmartinfernandez@med.ucm.es

doi:10.1016/j.arteri.2012.02.001

Una modificación génica (rs12691) en la proteína de unión estimulante a CCAT α regula el metabolismo glucídico en el síndrome metabólico

Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Garcia-Rios A, Phillips CM, Hall W, Gjelstad IM, et al. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2011;xx:1-7. En prensa.

Introducción y objetivos: La proteína de unión estimulante a CCAT α (CEBPα, por sus siglas en inglés) es un factor de transcripción implicado en la adipogénesis y en la homeostasis energética. La restricción calórica reduce la expresión de CEBPα en pacientes con síndrome metabólico (SM). Un estudio previo relacionó el polimorfismo de nucleótido único rs12691 y la CEBPα con los cambios en la concentración de los triglicéridos de absorción rápida. Nuestro objetivo fue valorar los efectos del rs12691 en el metabolismo glucídico en pacientes con SM.

Métodos y resultados: El metabolismo glucídico se valoró mediante índices estáticos (concentración plasmática de glucosa, sensibilidad a la insulina, leptina y resistina) y dinámicos (índice de disposición, índice de sensibilidad a la insulina, HOMA-IR y respuesta aguda de la insulina a la glucosa). Las medidas se realizaron al comienzo del estudio y a las 12 semanas de haber recibido 4 tipos de dietas (dieta alta en ácidos grasos saturados [AGS], dieta alta en ácidos grasos monoinsaturados [AGMI], dieta baja en grasa [BG] y dieta baja en grasa rica en ácido grasos omega-3 [AGO]) en 486 pacientes con SM. Los portadores del alelo menor A del rs12691 tuvieron el índice de disposición alterado ($p = 0,0003$), menor respuesta aguda a la insulina ($p = 0,005$) y menor índice de sensibilidad a la insulina ($p = 0,025$), lo que indica una menor sensibilidad a la insulina y una disminución en su secreción tanto a tiempo 0 como al final de las dietas. Además, los portadores del alelo A mostraron una concentración menor de HDL.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 26/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Conclusiones: La presencia del alelo A del rs12691 influye sobre el metabolismo glucídico en pacientes con SM.

Comentario

El SM viene definido por la presencia de 3 o más de los siguientes criterios: obesidad central, presión arterial elevada, hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo y/o intolerancia a la glucosa. Varios estudios han relacionado el SM con el incremento de la mortalidad y la mortalidad cardiovascular y la diabetes tipo 2. Aunque su etiología no está establecida claramente, se acepta que se debe a una combinación de factores genéticos y ambientales, principalmente la dieta y el ejercicio físico. El historial genético de cada individuo juega un papel muy importante en el desarrollo de SM, las variaciones genéticas que dan lugar al inicio del SM son motivo de estudio actualmente. En el presente trabajo se estudiaron las consecuencias de la variación génica en el alelo menor A de la proteína de unión estimulante a CCAT α (CEBPα), rs12691, sobre el metabolismo glucídico valorando distintos parámetros en pacientes con SM sometidos a 4 dietas distintas (dieta alta en AGS, dieta alta en AGMI, dieta BG y dieta baja en grasa rica en AGO).

CEBPα pertenece a la familia de las proteínas de unión estimulante a CCAT (CEBP) que están implicadas en la activación de numerosos factores de transcripción relacionados entre sí. Dentro de la familia de las CEBP, la CEBPα es la que más se expresa en el tejido adiposo y en el hígado, y está implicada en el mantenimiento de la diferenciación final del fenotipo del adipocito. Igual que sucede con el PPARγ, la expresión incrementada de CEBPα estimula la adipogénesis en varias líneas celulares fibroblásticas y en los preadipocitos. La expresión reversa de la CEBPα previene su propia expresión, y ello la unión de los ácidos grasos a la proteína, así como de la isoforma del transportador de glucosa específico de grasa y músculo, GLUT4, bloqueando la acumulación de triglicéridos. Los resultados del presente estudio mostraron que los portadores de la variación génica rs12691 de la CEBPα tenían el metabolismo glucídico estimulado. Aunque existen estudios previos en los que otras mutaciones modificaron la concentración y/o la función de las adipocinas, no existen trabajos previos en los que se valoren los efectos de los polimorfismos de CEBPα en los marcadores dinámicos del metabolismo de la glucosa. Previamente, ya se había observado que CEBPα regulaba la expresión génica en el metabolismo lipídico y glucídico, y que el polimorfismo rs12691 estaba relacionado con la degradación de triacilglicéridos, aunque los autores de ese trabajo no relacionaron el polimorfismo con ninguna otra variable relacionada con el metabolismo glucídico como la glucosa o la insulina. En el presente estudio no encontraron diferencias en la concentración plasmática de los triglicéridos ni en los marcadores de metabolismo glucídico (glucosa, insulina), pero sí observaron una disminución del colesterol HDL en los portadores del alelo menor.

Por otra parte, los autores de este trabajo encontraron un efecto directo del polimorfismo rs12691 sobre la secreción, la sensibilidad y la resistencia a la insulina periférica. Este hecho podría explicar que los portadores del alelo menor tuviesen una capacidad menor para manejar la sobrecarga energética. Probablemente, estos pacientes pueden mantener una concentración de glucosa adecuada e insulina en el periodo de absorción rápida, pero no pueden responder adecuadamente al estrés metabólico de una ingesta que necesite una mayor respuesta de insulina.

En resumen, los autores de este trabajo han identificado una variación génica que modifica el metabolismo glucídico de los pacientes con SM. Los portadores del alelo menor de este polimorfismo mostraron tener un peor índice de disposición, respuesta aguda de la insulina a la glucosa, sensibilidad a la insulina y el índice HOMA-IR. La principal limitación del estudio es la ausencia de mecanismos a través de los cuales el polimorfismo mencionado estaría modificando el metabolismo glucídico. Además, los autores no comentan ni explican las diferencias que hayan podido ser encontradas en los pacientes con SM con las distintas dietas administradas.

Bibliografía general

Chen Z, Torrens JI, Anand A, Spiegelman BM, Friedman JM. Cell Metab. Krox20 stimulates adipogenesis via C/EBPbeta-dependent and -independent mechanisms. 2005;1:93–106

El-Jack AK, Hamm JK, Pilch PF, Farmer SR. Reconstitution of insulin-sensitive glucose transport in fibroblasts requires expression of both PPARgamma and C/EBPalpha. J Biol Chem. 1999;274:7946e51.

Rosen ED, MacDougald OA. Adipocyte differentiation from the inside out. Nat Rev Mol Cell Biol 2006;7:885e96.

Beatriz Martín Fernández
Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España
Correo electrónico: bmartinfernandez@med.ucm.es

doi:10.1016/j.arteri.2012.02.002