

tución de alimentos naturales por productos elaborados o concentrados de éstos, en este caso la utilización de un preparado con un alto contenido en productos polifenólicos antioxidantes, el concentrado de zumo de uva negra, parece ser un sustituto adecuado, al menos desde el punto de vista de modificación de factores de riesgo cardiovascular, a la ingesta de frutas y verduras, sin aportar la carga de potasio de éstas.

Juan Carlos Laguna

Bibliografía

1. Castilla P, Dávalos A, Teruel JL, Cerrato F, Fernández-Lucas M, Merino JL, et al. Comparative effects of dietary supplementation with red grape juice and vitamin E on production of superoxide by circulating neutrophil NADPH oxidase in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:1053-61.
2. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:S16-23.
3. Brotons C, Royo-Bordonad MA, Álvarez-Sala L, Armario P, Artigao R, Conthe P, et al. Adaptación española de la guía de prevención cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl.* 2005;17:19-33.

La expresión del ARN mensajero del PPAR- γ se reduce en las células mononucleares de sangre periférica de pacientes con síndrome metabólico tras una sobrecarga de grasa

PPAR γ mRNA expression is reduced in peripheral blood mononuclear cells after fat overload in patients with metabolic syndrome

Macías-González M, Cardona F, Queipo-Ortuño M, Bernal R, Martín M, Tinahones FJ

J Nutr. 2008;138:903-7.

El receptor activado por proliferadores peroxisómicos tipo gamma (PPAR- γ) es un regulador transcripcional del metabolismo; su actividad puede modularse por unión directa de lípidos de la dieta. La variante génica del PPAR- γ más común en humanos, Ala12, se asocia con hipertrigliceridemia posprandial en pacientes con síndrome metabólico, aunque está aún por determinar el mecanismo por el cual este polimorfismo afecta a la homeostasis lipídica. Mediante la utilización de células mononucleares de sangre periférica (PBMC), estudiamos el efecto de los polimorfismos Pro12 y Ala12 en la expresión de los genes PPAR- γ y factor nuclear kappa B antes y a las 3 y 4 h de una sobrecarga de grasa. También estudiamos diversas variables bioquímicas y de estrés oxidativo. La mayoría de indicadores de estrés oxidativo fueron superiores, antes y después de la sobrecarga de grasa, en los pacientes con síndrome me-

tabólico que en los individuos sanos. Los pacientes también difirieron, dependiendo de si presentaban la variante Pro12 o Ala12 en las PBMC; la expresión de PPAR- γ fue menor en los individuos sanos en comparación con los pacientes. Después de la sobrecarga de grasa, se estableció una correlación positiva entre los triglicéridos circulantes y la expresión de PPAR- γ (cociente = 0,617; $p < 0,05$), y se detectó una tendencia a la existencia de una correlación negativa entre la expresión de PPAR- γ y las concentraciones de 2 marcadores importantes de estrés oxidativo: la peroxidación lipídica plasmática (cociente = -0,224; $p < 0,1$) y las proteínas carboniladas (PCo) (cociente = -0,340; $p < 0,1$). Además encontramos diferencias entre los pacientes Pro12 y Ala12 en varios indicadores de estrés oxidativo, incluido un incremento en las PCo plasmáticas antes y después de la sobrecarga de grasa en los pacientes Ala12, pero no en los pacientes Pro12. Estos datos proporcionan evidencias de que la variante de secuencia Ala12 se asocia con un perfil metabólico peor que la Pro12, que se relaciona con diferencias en la expresión de PPAR- γ y al desequilibrio oxidativo tras la sobrecarga de grasa.

COMENTARIO

El receptor activado por proliferadores peroxisómicos PPAR- γ (del inglés peroxisome proliferator-activated receptor) desempeña un papel determinante en el control del metabolismo energético, dirigiendo los procesos de adipogénesis y la utilización metabólica de la glucosa en los tejidos sensibles a la insulina. De hecho, hoy día utilizamos ligandos de PPAR- γ , las tizolidindionas o glitazonas (rosiglitazona y pioglitazona), en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 por vía oral, como fármacos que incrementan la sensibilidad de los órganos diana a los efectos de la insulina¹.

La variante genética humana más común del PPAR- γ es el polimorfismo Pro12Ala, con una frecuencia poblacional que oscila entre el 2 y el 23%, dependiendo del origen étnico de la población estudiada. In vitro, el polimorfismo Pro12Ala presenta una capacidad menor de unión al ADN, con la consecuente reducción en la actividad transcripcional. En un metaanálisis relativamente reciente² se ha confirmado un incremento modesto (25%), pero significativo ($p = 0,002$), en el riesgo de diabetes en los portadores del alelo Pro, de forma que si la población humana presentara en su totalidad el alelo Ala, la prevalencia global de diabetes mellitus tipo 2 se reduciría en un 25%. Esta asociación se ha ido confirmando en la mayoría de los estudios posteriores. En contraposición, hay numerosos estudios que indican la asociación del alelo Ala con un índice de masa corporal (IMC) mayor, especialmente para valores superiores a 27 de IMC, y una sensibilidad mayor a la influencia de factores dietéticos y al ejercicio aeróbico, de forma que en presencia de hábitos de vida poco saludables los portadores del alelo Ala presentarían un perfil metabólico peor³.

El artículo de Macías-González et al⁴, publicado en Journal of Nutrition, incide en esta problemática, y demuestra

que, en presencia de una sobrecarga grasa, los pacientes con síndrome metabólico portadores del alelo Ala de PPAR- γ presentan una mayor reducción en la expresión de PPAR- γ en células mononucleares de sangre periférica producida por la hipertrigliceridemia posprandial, y una mayor alteración del equilibrio oxidativo, en comparación con pacientes con síndrome metabólico que no presentaban este polimorfismo de PPAR- γ ^t. Nos encontramos de nuevo ante 2 situaciones aparentemente contradictorias: el alelo Ala de PPAR- γ parece ser un factor de protección frente al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y, por otra parte, el alelo Ala de PPAR- γ parece ser un factor de predisposición que empeora la aparición de alteraciones metabólicas frente a situaciones "agresivas", como dietas inadecuadas, falta de ejercicio o enfermedades metabólicas, como el síndrome metabólico; condiciones, todas ellas, que a largo plazo favorecen el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2. ¿Cómo se compaginan ambas situaciones? No lo sabemos y en ello estamos.

Juan Carlos Laguna

Bibliografía

1. Laguna JC. Mecanismo de acción de la rosiglitazona como activador del receptor PPAR γ . Clin Invest Arterioscl. 2003;14:10-6.
2. Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, Lindgren CM, Vohl MC, Nemesh J, et al. The common PPAR γ Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. Nat Genet. 2000;26:76-80.
3. Semple RK, Chatterjee VKK, O'Rahilly SO. PPAR γ and human metabolic disease. J Clin Invest. 2006;116:581-9.
4. Macías-González M, Cardona F, Queipo-Ortuño M, Bernal R, Martín M, Tinahones FJ. PPAR γ mRNA expression is reduced in peripheral blood mononuclear cells alter fat overload in patients with metabolic syndrome. J Nutr. 2008;138:903-7.

Dosis bajas del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I mejoran la resistencia a la insulina, el metabolismo lipídico y el daño oxidativo en ratas senescentes

Low doses of insulin-like growth factor I improve insulin resistance, lipid metabolism, and oxidative damage in aging rats

García-Fernández M, Delgado G, Enrique J, González-Barón S, Castilla I

Endocrinology. 2008;149:2433-42.

Las concentraciones de hormona del crecimiento (GH) y factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) declinan con la edad. Los cambios relacionados con la edad parecen estar relacionados con descensos en las hormonas anabólicas GH y IGF-I. El objetivo de este

estudio fue investigar los efectos antioxidantes, anabólicos y metabólicos de un tratamiento sustitutivo con dosis bajas de IGF-I en ratas senescentes. En este protocolo, se incluyeron 3 grupos experimentales: a) controles jóvenes sanos (17 semanas de edad); b) ratas viejas (V) no tratadas (103 semanas de edad), y c) ratas senescentes (103 semanas de edad) tratadas con IGF-I durante un mes (2,25 μ g IGF-I \times 100 g de peso corporal⁻¹ \times día⁻¹). En comparación con los controles jóvenes, las ratas V no tratadas mostraron una reducción en los valores de IGF-I y testosterona, y un descenso en la componente antioxidante total del suero, situaciones que corrigió el tratamiento con IGF-I. Además, las ratas V no tratadas presentaron incrementos en los valores séricos de colesterol, triglicéridos y glucosa con hiperinsulinemia, y una reducción en la concentración de ácidos grasos libres. El tratamiento con IGF-I fue capaz de revertir la resistencia a la insulina, reducir los valores de colesterol y triglicéridos e incrementar de forma significativa la concentración de ácidos grasos libres. El grupo de ratas V mostró un daño oxidativo mayor en los tejidos hepático y cerebral, asociado con alteraciones en las actividades de enzimas antioxidantes. El tratamiento con IGF-I redujo el daño oxidativo en el cerebro y el hígado, y normalizó las actividades de las enzimas antioxidantes y la disfunción mitocondrial. En conclusión, dosis bajas de IGF-I restablecen la IGF-I circulante, mejoran el metabolismo lipídico y de la glucosa, incrementan los valores de testosterona y la capacidad antioxidante total del suero, y reducen el daño cerebral y hepático en asociación con una normalización de las actividades de enzimas antioxidantes y de la función mitocondrial.

COMENTARIO

El envejecimiento se ha definido como la disminución progresiva en la habilidad del organismo para mantener la homeostasis, con lo que se incrementa de forma paralela el riesgo de muerte. El envejecimiento está asociado a inmunosenescencia, disminución de la secreción hormonal y del metabolismo hepático, pérdida de masa corporal y masa ósea y a un incremento en la masa de tejido adiposo. En consecuencia, la edad es un factor de riesgo no modificable para numerosas enfermedades crónicas metabólicas y degenerativas, incluidas la artritis reumatoide, las dislipemias, la aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares asociadas, la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y las enfermedades neurodegenerativas. Aunque, por desgracia, no conocemos los mecanismos moleculares causantes del deterioro progresivo de la homeostasis, en la gran mayoría de las enfermedades asociadas a la edad hay un sustrato común de aparición de inflamación crónica, asociada a un incremento de los procesos oxidativos incontrolados en el metabolismo celular y a una alteración patológica del funcionalismo mitocondrial¹.

El cambio progresivo en la pirámide de edad poblacional en las sociedades occidentales constituye un reto de primer orden para los sistemas de salud nacionales, dado el aumento previsible en las necesidades de atención y cui-