

PROSTANOIDES Y LECHO VASCULAR MESENTÉRICO: SU IMPLICANCIA EN ENFERMEDADES CARDIOMETABÓLICAS

Palabras clave: Prostanoides; lecho vascular mesentérico; hipertensión arterial.
Key words: Prostanoids; mesenteric vascular bed; hypertension.

Las enfermedades metabólicas como el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2 están estrechamente vinculadas con la hipertensión arterial y constituyen un importante problema de salud pública a nivel mundial. Sin embargo, la relación exacta entre las mismas aún no está completamente dilucidada. El lecho vascular mesentérico constituye una fuente de prostanoides formada por las prostaglandinas (PGs) y tromboxanos (TXs). Estos mediadores lipídicos juegan un importante papel en la regulación del tono vasomotor. Recientemente se ha aumentado el interés en el estudio de la función del lecho mesentérico en estas enfermedades. Alteraciones en la función del tejido adiposo perivascular localizado alrededor de los vasos mesentéricos inducida por alteraciones de la dieta podrían constituir un posible vínculo entre las alteraciones metabólicas y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares como la hipertensión arterial. Un estudio realizado por nuestro laboratorio mostró un patrón alterado de la liberación de prostanoides en el lecho vascular mesentérico en un modelo experimental de síndrome metabólico en la rata inducida por una dieta alta en grasa.

Metabolic diseases such as metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus are closely linked to hypertension and constitute a major public health problem worldwide. However, the exact relationship between them is not yet fully understood. The mesenteric vascular bed constitutes a source of prostanoids such as prostaglandins (PGs) and thromboxanes (TXs). These lipid mediators play an important role in the regulation of vasomotor tone. Recently, the interest in the study of mesenteric bed function in these diseases has been aroused. Alterations in the function of perivascular adipose tissue located in the mesenteric vessels induced by dietary alterations could constitute a possible link between metabolic alterations and the development of cardiovascular diseases such as hypertension. To address these issues, we present the results of a study of our laboratory showing an altered pattern of prostanoid release in the mesenteric vascular bed in an experimental model of metabolic syndrome in rats induced by a high fat diet.

■ INTRODUCCIÓN

El desarrollo progresivo y preocupante a nivel mundial de las enfermedades como el síndrome metabólico, la diabetes mellitus tipo 2

y las enfermedades cardiovasculares están estrechamente relacionadas (Van Gaal y col., 2006). El síndrome metabólico puede ser definido como una afección dada por un conjunto de factores de riesgo. Si

bien existen diferencias a la hora de definir estos factores, la mayoría de las organizaciones científicas incluyen el aumento de la circunferencia de la cintura (adiposidad visceral) como uno de los principales crite-

■ Hyun Jin Lee^{1*}; Silvana M. Cantú¹; Adriana S. Donoso¹; Marcelo R. Choi¹; Horacio A. Peredo¹; Ana M. Puyó¹.

¹Cátedra de Anatomía e Histología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.

* E-mail: glee@ffyba.uba.ar

rios de diagnóstico de este síndrome (Despres y Lemieux, 2006). Esta adiposidad juega un papel fundamental en la patogénesis de la hipertensión arterial, la resistencia a la insulina y la secreción inadecuada de adipocinas, sustancias con funciones endocrinas y paracrinas secretadas por el tejido adiposo (Jensen, 2008).

En las últimas décadas, la prevalencia del síndrome metabólico alcanzó proporciones epidémicas, siendo sus posibles causas la vida sedentaria y el cambio en los hábitos alimenticios. La modernización de las sociedades ha modificado el paradigma del consumo hacia comidas de rápida preparación. Nuestros sistemas reguladores se ven sobrepasados por alimentos apetitosos que contienen excesiva energía, elevada cantidad de grasas sobretodo saturadas y trans, abundantes aditivos y también bebidas con alto contenido en azúcares, sumado a los comportamientos sedentarios. Este ambiente «tóxico» se ha convertido en un medio de cultivo que junto a los factores genéticos predisponen a los individuos de todos los rangos etarios a desarrollar enfermedades cardiometabólicas.

Existen evidencias de que el consumo de dietas ricas en grasa ($\geq 30\%$ de la energía aportada por la misma) como así también de una dieta de hidratos de carbono, tales como fructosa, se correlaciona con una alta prevalencia del síndrome metabólico (George y col., 1990; Tucker y col., 1992). Estos factores inducen un incremento de los niveles de catecolaminas plasmáticas, lo cual produce activación simpática, aumento de la insulina plasmática y resistencia a la misma (Arone y col., 1995). Es conocido que estas alteraciones podrían provocar hipertensión arterial (Valensi, 2005).

El lecho vascular mesentérico

juega un importante papel fisiológico. Desde la primera mención que se conoce hecha por Leonardo Da Vinci en uno de sus escritos sobre anatomía humana de comienzos del siglo XVI (Figura 1) hasta pleno siglo XXI, en que se ha sugerido que sea considerado como un órgano (Coffey y O'Leary, 2016), el mesenterio

permaneció casi sin relevancia clínica. Aún no se sabe demasiado sobre las funciones específicas de esta parte del organismo, más allá de ser un pliegue del peritoneo que hace de conexión de los intestinos con el abdomen y que proporciona sostén y lleva irrigación a las vísceras. Es de gran importancia tanto por sus vasos

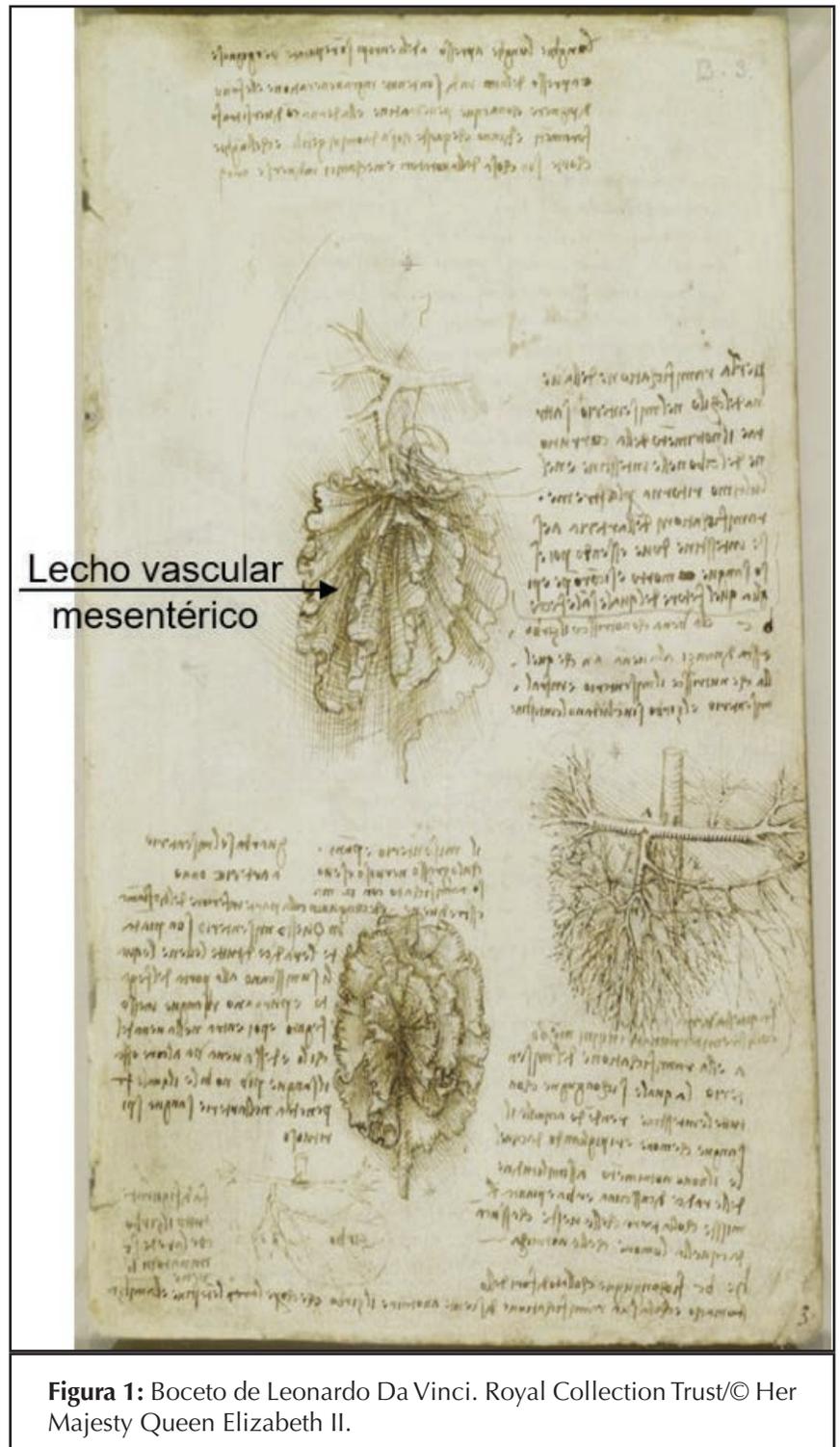


Figura 1: Boceto de Leonardo Da Vinci. Royal Collection Trust/© Her Majesty Queen Elizabeth II.

mesentéricos como por el tejido adiposo perivascular que lo forman. Por otra parte, el lecho vascular mesentérico constituye una fuente de prostanoides, los cuales están involucrados en el control del tono vascular.

■ LECHO VASCULAR MESENTÉRICO

El término «tejido adiposo perivascular» se refiere al tejido adiposo alrededor de los vasos sanguíneos. Entre las ubicaciones conocidas de este tejido incluyen lechos vasculares del mesenterio. Muy lejos de ser un órgano que simplemente almacena la grasa corporal, el tejido adiposo constituye un órgano con importante actividad endócrina e inmune, cuyas características dependen de factores individuales como genética, medio ambiente, equilibrio calórico, contenido de los alimentos ingeridos y actividad física. El tejido adiposo puede estar ubicado de manera subcutánea o visceral, y existe una creciente evidencia del potencial patogénico del tejido adiposo blanco visceral (Bays, 2014).

Cabe mencionar que el tejido adiposo perivascular localizado alrededor de los vasos mesentéricos consiste principalmente de tejido adiposo blanco visceral. La deposición intra-abdominal de grasa visceral ectópica se ha asociado a la resistencia a la insulina y a la enfermedad cardiovascular en humanos y animales (Despres, 2006; Haffner, 2007). La disfunción del tejido adiposo perivascular inducida por una alimentación rica en grasas conduce a alteraciones en la modulación de la inflamación, la actividad contráctil del músculo liso vascular y la función endotelial, todos factores de riesgo en el desarrollo de la hipertensión arterial.

El curso de la investigación de la regulación del tono vascular ha

cambiado a través de los años. El interés en el tejido adiposo perivascular se ha desarrollado recientemente. En preparaciones de anillos vasculares generalmente se eliminaba dicho tejido porque se pensaba que no contribuía en los mecanismos contráctiles. La posible participación de los adipocitos perivascuales a la regulación del tono vascular y el remodelado vascular parece ser especialmente importante debido al incremento de la diabetes y la hipertensión arterial.

Los miembros de la familia de los prostanoides, formado por las PGs y TXs exhiben acciones biológicas de gran alcance que incluyen la regulación tanto del tono vasomotor como la remodelación de la pared de los vasos en condiciones tanto fisiológicas como fisiopatológicas (Moncada y Vane, 1979; Félétou y col., 2010a). La PGD_2 y la PGI_2 causan vasodilatación, la $PGF_{2\alpha}$ y el TXA_2 inducen vasoconstricción, mientras que la PGE_2 puede producir ambos efectos. Estos mediadores lipídicos son sintetizados y liberados no sólo por el endotelio y las células musculares lisas, sino también por el tejido adiposo perivascular de las arterias mesentéricas. Se podría esperar una desregulación de la secreción de dichas moléculas vasoactivas y proin-

flamatorias en el desarrollo de la hipertensión arterial.

Se ha propuesto que la inflamación crónica del tejido adiposo podría contribuir decisivamente a la patogénesis de la adiposidad visceral relacionada con la resistencia a la insulina (Xu y col., 2003). Asimismo, se ha relacionado a la diabetes mellitus tipo 2 con la inflamación mediada por las ciclooxigenasas (COX) y el estrés oxidativo (Helmersson y col., 2004) y se ha observado que el gen de la COX-2 (Bolduc y col., 2004) tiene una gran expresión en el tejido adiposo.

■ HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y PROSTANOIDES

La presión arterial es el producto del gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica. Cada uno de ellos depende de diferentes factores como la volemia, la contractilidad miocárdica y la frecuencia cardíaca. La vasoconstricción funcional y/o estructural de las arterias de mediano calibre (arterias de resistencia) determina el incremento de la resistencia periférica. Los cambios en el gasto cardíaco y resistencia periférica dependen de la interacción de diversos sistemas que actúan interrelacionados entre sí. Mientras unos tienden

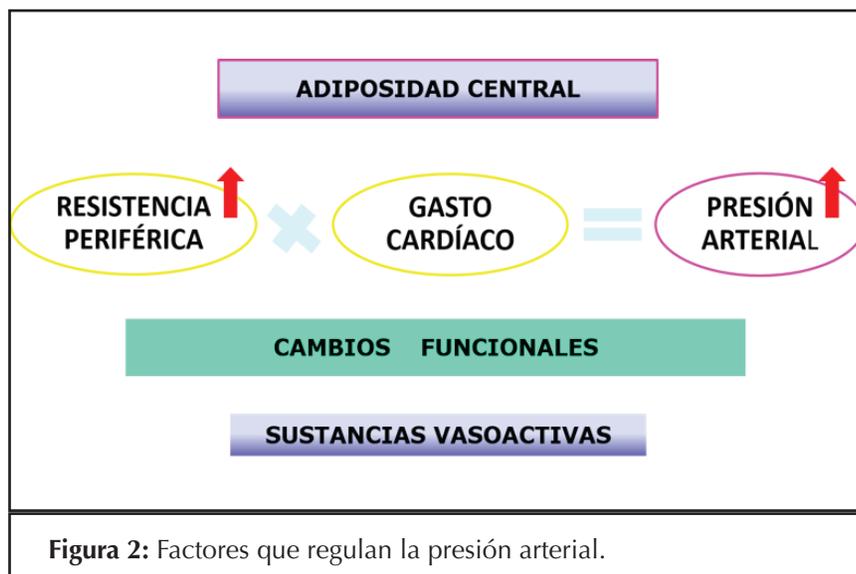


Figura 2: Factores que regulan la presión arterial.

a elevar los niveles de presión arterial (prostanoides vasoconstrictores) otros tienden a disminuirlos (prostaglandinas vasodilatadoras). El lecho vascular mesentérico es de gran importancia para la regulación de la presión arterial pues está formado por un conjunto de vasos periféricos de intercambio y no de conducción, por lo cual una alteración en el sistema vascular será más reproducible y cuantitativa.

En los últimos años han surgido pruebas que apoyan la hipótesis de que tanto la disfunción adiposa como la disfunción endotelial están fuertemente asociadas con las enfermedades cardiovasculares en el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2. Los agentes derivados de la pared vascular podrían estar implicados en la hipertensión arterial inducida por el síndrome metabólico.

Nuestro laboratorio viene estudiando la capacidad del lecho vascular mesentérico de rata para producir y liberar prostanooides. Los modelos experimentales animales han sido fundamentales en la identificación de las funciones biológicas y fisiopatológicas como así también para estudios farmacológicos. Hemos caracterizado distintos modelos dietarios experimentales en ratas: el de sobrecarga oral de fructosa y el de dieta alta en grasa que podrían imitar en cierta medida las alteraciones dietéticas observadas en las poblaciones occidentales y reproducir las características del síndrome metabólico humano (Valensi, 2005; Hariri y Thibault, 2010).

En uno de nuestros estudios hemos encontrado alteraciones en el patrón de liberación de prostanooides en el lecho vascular mesentérico, trabajando sobre un modelo experimental de síndrome metabólico inducido por una dieta alta en grasa

(Peredo y col, 2015). Resultados de este estudio mostraron que la dieta alta en grasa administrada en ratas por 8 semanas produce un aumento del índice de adiposidad del lecho vascular mesentérico y de la presión arterial sistólica respecto al grupo control que recibía una dieta estándar para roedores. Por otra parte, encontramos una correlación positiva entre estos dos parámetros.

En cuanto a la liberación de prostanooides en el lecho mesentérico se observó que la dieta alta en grasa aumentó la liberación de prostanooides vasoconstrictores como el TXB_2 y la $PGF_2\alpha$. También se encontró que este aumento en la liberación de prostanooides vasoconstrictores se correlaciona positivamente con la elevación de la presión arterial sistólica. Además, la dieta alta en grasa aumenta la liberación de PGE_2 y disminuye la proporción de liberación de PGI_2/TXA_2 a las 8 semanas de tratamiento en comparación con el grupo control (Lee y col., 2017).

La acumulación de evidencia sugiere que la COX-2 puede ser responsable de la producción sistémica de PGE_2 y la generación de especies reactivas del oxígeno, mientras que

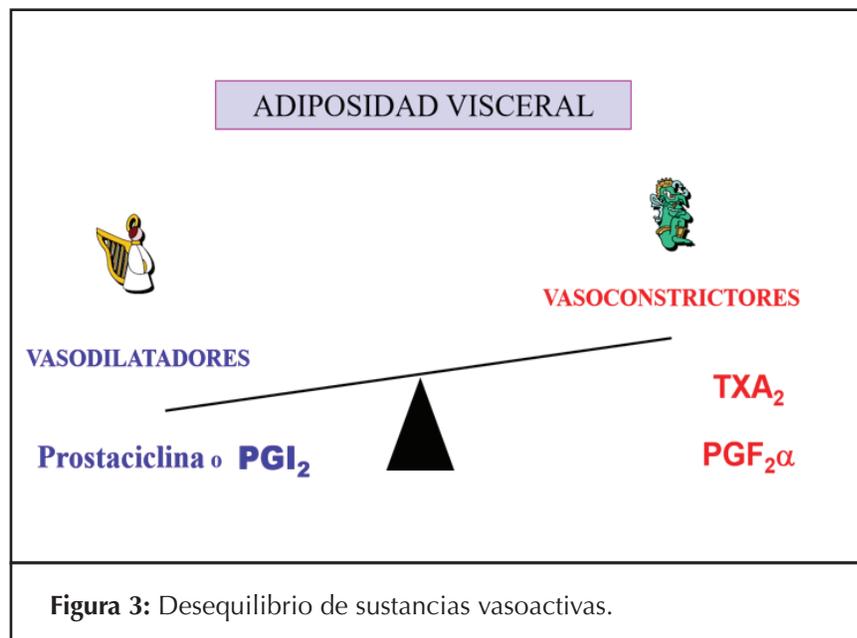
la COX-1 media la síntesis de TXs (McAdam y col., 1999) (Whelton y col., 2000) (Lee y col., 2006). Estudios sugieren que el aumento de la presión arterial puede asociarse al descenso significativo de las concentraciones de prostaglandinas.

Aunque los efectos adversos más frecuentes se relacionen a la inhibición selectiva de la COX-2, la ausencia de selectividad para esta isoenzima no elimina completamente el riesgo de eventos cardiovasculares, de modo que todos los fármacos del largo espectro de los AINEs deberían ser prescritos tras la consideración del balance riesgo/beneficio.

■ CONCLUSIONES

La elevación de la presión arterial encontrada en este modelo experimental en rata producida por una dieta alta en grasa podría atribuirse en parte al incremento de la adiposidad y a las alteraciones observadas en la liberación de prostanooides en el lecho vascular mesentérico hacia el aumento de los vasoconstrictores, lo que trae como consecuencia un aumento de la resistencia periférica.

Estos resultados apoyan el para-



digma emergente de la disfunción del tejido adiposo y endotelial como vínculo entre las enfermedades cardiovascular y metabólicas relacionadas con la resistencia periférica a la insulina.

La farmacología mesentérica está poco desarrollada, en parte debido a la inaccesibilidad relativa del mesenterio, pero sobre todo a la escasez de investigación. Es necesario conocer las actividades de fármacos dentro del mesenterio, así como la farmacocinética y la farmacodinamia.

■ BIBLIOGRAFÍA

- Arone J., Mackintosh R., Rosenbaum M., Leibel R.L., Hirsh J. (1995) Autonomic nervous system activity in weight gain and weight loss. *Am. J. Physiol. (Reg. Int. Comp. Physiol.)*; 269: R222-R225.
- Bays H.E. (2014) Central obesity as a clinical marker of adiposopathy; increased visceral adiposity as a surrogate marker for global fat dysfunction. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*; 21: 345–351.
- Bolduc C., Larose M., Lafond N., Yoshioka M., Rodrigue M.A., Morissette J., Labrie C., Raymond V., St-Amand J. (2004) Adipose tissue transcriptome by serial analysis of gene expression. *Obes Res*; 12: 750–757.
- Coffey, J.C., O'Leary, D.P. (2016) The mesentery: structure, function, and role in disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*; 3: 238-247.
- Despres J.P. (2006) Intra-abdominal obesity: an untreated risk factor for Type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Endocrinol Invest*; 29: 77-82.
- Despres J.P., Lemieux I. (2006) Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*; 444: 881-887.
- Féléto M., Köhler R., Vanhoutte P.M. (2010) Endothelium-derived vasoactive factors and hypertension: possible roles in pathogenesis and as treatment targets. *Curr Hypertens Rep*; 12: 267 - 275.
- George V., Tremblay A., Després J.P., Leblanc C., Bouchard C. (1990) Effect of dietary fat content on total and regional adiposity in men and women. *Int J Obes*; 14: 1085–1094.
- Haffner S.M. (2007) Abdominal adiposity and cardiometabolic risk: do we have all the answers? *Am J Med*; 120: 10-17.
- Hariri N, Thibault L (2010) High-fat diet induced obesity in animal models. *Nutr Res Rev*; 23: 270-299.
- Helmersson J., Vessby B., Larsson A., Basu S. (2004) Association of type 2 diabetes with cyclooxygenase-mediated inflammation and oxidative stress in an elderly population. *Circulation*; 109: 1729–1734.
- Jenssen M.D. (2008) Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*; 93: 57-63.
- Lee E., Choi M.K., Youk H.J., Kim C.H., Han I.O, Yoo B.C., Lee M.K., Lim S.J. (2006) 5-(4-Chlorophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-3-trifluoromethylpyrazole acts in a reactive oxygen species-dependent manner to suppress human lung cancer growth. *J Cancer Res Clin Oncol*; 132: 223–233.
- Lee H.J., Cantú S.M., Donoso A.S., Choi M.R., Peredo H.A., Puyó A.M. (2017) Metformin prevents vascular prostanoid release alteration induced by a high-fat diet in rats. *Auton Autacoid Pharmacol*; 37: 37-43.
- McAdam B.F., Catella-Lawson F., Mardini I.A., Kapoor S., Lawson J.A., FitzGerald G.A. (1999) Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci USA*; 96: 272–277.
- Moncada S., Vane J.R. (1979) Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood-vessel walls. *N Engl J Med*; 300: 1142-1147.
- Peredo H.A., Lee H.J., Donoso A.S., Andrade V., Sánchez Eluchans N.M., Puyó A.M. (2015) A high-fat plus fructose diet produces a vascular prostanoid alteration in the rat. *Auton Autacoid Pharm*; 34: 35-40.
- Tucker L.A., Kano M.J. (1992) Dietary fat and body fat. A multivariate study of 205 adult females. *Am J Clin Nutr*; 56: 616–622.
- Valensi P. (2005) Hypertension, single sugars and fatty acids. *J Hum Hypertens*; 19: S5-S9.
- Van Gaal L.F., Mertens I.L., De Block C.E. (2006) Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*; 444: 875–880.
- Whelton A., Schulman G., Wallermark C. Drower E.J., Isakson P.C., Verburg K.M., Geis G.S. (2000) Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. *Arch Intern Med*; 160: 1465–1470.
- Xu H., Barnes G.T., Yang Q., Tan G., Yang D., Chou C.J., Sole J., Nichols A., Ross J.S., Tartaglia L.A., Chen H. (2003) Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest*; 112: 1821–1830.

El artículo 41 de la Constitución Nacional expresa:

Todos los habitantes gozan del derecho a un ambiente sano, equilibrado, apto para el desarrollo humano, y para que las actividades productivas satisfagan las necesidades presentes, sin comprometer las de las generaciones futuras.

Para ello, trabajamos en el Instituto de Investigación e Ingeniería Ambiental (3iA) en docencia, investigación y desarrollo tecnológico.

3iA



UNIVERSIDAD
NACIONAL DE
SAN MARTÍN



INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN E INGENIERÍA AMBIENTAL
www.unsam.edu.ar