

Rosuvastatina y metformina reducen la inflamación y el estrés oxidativo en pacientes con hipertensión y dislipemia

Anel Gómez-García^a, Gloria Martínez Torres^b, Luz E. Ortega-Pierres^c, Ernesto Rodríguez-Ayala^b y Cleto Álvarez-Aguilar^d

^aCentro de Investigación Biomédica de Michoacán. Instituto Mexicano del Seguro Social. Morelia. Michoacán. México.

^bUnidad de Investigación en Epidemiología Clínica. Hospital General Regional N.º 1. Instituto Mexicano del Seguro Social. Morelia. Michoacán. México.

^cFacultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Morelia. Michoacán. México.

^dUnidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. México DF. México.

Introducción y objetivos. La hipertensión arterial (HTA) y la dislipemia incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular a través de los efectos proinflamatorios y el estrés oxidativo. Nuestro objetivo fue estimar el efecto de la rosuvastatina y la metformina en la inflamación y el estrés oxidativo en pacientes con HTA y dislipemia.

Métodos. En un ensayo clínico abierto paralelo, se estudió a 48 pacientes con HTA y dislipemia. Se trató a 16 pacientes con rosuvastatina 10 mg/día, 16 con metformina 1.700 mg/día y 16 con 10 mg de almidón como control. Las variables analizadas durante el estudio fueron edad, peso, índice de masa corporal (IMC), presión arterial, glucosa, colesterol total (CT), de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), triglicéridos (TG), interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), glutatión reductasa (GSH), glutatión peroxidasa (GPx) y superóxido dismutasa (SOD).

Resultados. Con 10 mg/día de rosuvastatina, disminuyeron el CT (41,7%), el cLDL (63%) y los TG (10,7%) y se incrementó el cHDL (6,3%). Después del tratamiento farmacológico con rosuvastatina o metformina, se encontró disminución e interacción entre grupos en la IL-6, el TNF α , la GSH y la GPx e incremento en la SOD.

Conclusiones. La rosuvastatina mejoró el perfil de lípidos. Ambos fármacos reducen la inflamación y el estrés oxidativo. Estos resultados demuestran un efecto adicional cardioprotector, como un mecanismo de acción direc-

to o a través de sus efectos pleiotrópicos. Son necesarios estudios adicionales a largo plazo para determinar si la rosuvastatina o la metformina serán fármacos útiles para disminuir el riesgo cardiovascular causado por el estrés oxidativo y la inflamación.

Palabras clave: Estrés oxidativo. Inflamación. Fármacos. Efectos pleiotrópicos. Riesgo cardiovascular.

Rosuvastatin and Metformin Decrease Inflammation and Oxidative Stress in Patients With Hypertension and Dyslipidemia

Introduction and objectives. Both hypertension and dyslipidemia raise the risk of cardiovascular disease because they have proinflammatory effects and increase oxidative stress. The aim of this study was to evaluate the effects of rosuvastatin and metformin on inflammation and oxidative stress in patients with hypertension and dyslipidemia.

Methods. This open parallel-group clinical study involved 48 patients with hypertension and dyslipidemia. Of these, 16 were treated with rosuvastatin, 10 mg/day, while 16 received metformin, 1700 mg/day, and the 14 in the control group received starch placebo, 10 mg/day. The following variables were recorded during the study: age, weight, body mass index, blood pressure, glucose, total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, triglycerides, interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF α), glutathione reductase (GSH), glutathione peroxidase (GPx), and superoxide dismutase (SOD).

Results. Administration of 10 mg/day of rosuvastatin decreased total cholesterol by 41.7%, LDL cholesterol by 63.0%, and triglycerides by 10.7%, and increased HDL cholesterol by 6.3%. Pharmacological treatment with either rosuvastatin or metformin lead to reductions in IL-6, TNF α , GSH and GPx levels and an increase in the SOD level, and there were significant interactions between the two treatment groups for these variables.

Conclusions. Rosuvastatin improved the lipid profile. Moreover, both rosuvastatin and metformin reduced inflammation and oxidative stress. These results

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 1220-2

Este trabajo recibió financiación del Fondo de Fomento a la Investigación (FOFOI, proyecto N.º IMSS-2004/030) del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia: Dra. A. Gómez García.
Avda. Madero Poniente, 1200 Centro. CP 58000 Morelia. Michoacán. México.
Correo electrónico: anel_gomez04@yahoo.com.mx

Recibido el 5 de abril de 2007.

Aceptado para su publicación el 10 de septiembre de 2007.

demonstrate the presence of an additional cardioprotective effect, which may result from a direct mechanism of action or be a pleiotropic effect. Further long-term studies are required to determine whether rosuvastatin or metformin can be used to decrease the cardiovascular risk resulting from oxidative stress and inflammation.

Key words: *Oxidative stress. Inflammation. Drugs. Pleiotropic effects. Cardiovascular risk.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad.
 cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.
 ECV: enfermedad cardiovascular.
 IL-6: interleucina 6.
 SOD: superóxido dismutasa.
 TNF α : factor de necrosis tumoral alfa.

INTRODUCCIÓN

En México, la prevalencia de las enfermedades crónicas no transmisibles, tales como la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus, han demostrado un crecimiento exponencial en las últimas dos décadas, llegando a superar en el adulto a las enfermedades transmisibles. La prevalencia de HTA en México es del 30,1%¹ y es uno de los principales factores de riesgo de enfermedad arterial coronaria y enfermedad cerebrovascular. Se calcula que aproximadamente el 1,5% de todos los pacientes que cursan con HTA mueren cada año por causas directamente relacionadas con dicha enfermedad^{1,2}.

En México, el 36,5% de los pacientes con HTA cursan con dislipemia¹. Esta enfermedad incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV); uno de los posibles mecanismos para la ECV es a través de los efectos proinflamatorios de la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Hay estudios que demuestran que ambas citocinas intervienen en la respuesta del proceso inflamatorio vascular crónico³⁻⁵.

Se sabe que la inflamación es una fuente de estrés oxidativo, el cual también tiene relación con el desarrollo de aterosclerosis y HTA. Reportes de estudios mencionan la importancia de una alteración en las enzimas oxidantes y antioxidantes para el desarrollo y la progresión de aterosclerosis, HTA y/o diabetes mellitus tipo 2 (DM2)⁶⁻⁸.

Los efectos adicionales de los fármacos que reducen las concentraciones séricas de los lípidos (estatinas)⁹⁻¹¹

y mejoran la sensibilidad a la insulina (metformina)¹² se conocen como efectos pleiotrópicos; entre éstos, se cita los que mejoran la función endotelial, por sus acciones antiinflamatorias y antioxidantes, estabilizar la placa de ateroma y reducir la respuesta trombogénica, entre otros¹³⁻¹⁵. Lo anterior ha permitido dilucidar algunos mecanismos en los que interviene la actividad de las enzimas oxidantes y antioxidantes para la regulación del estrés oxidativo. Sin embargo, mucha de la información disponible es experimental, por lo que se requiere de más estudios para clarificar su significado clínico. El objetivo de este trabajo fue estimar el efecto de la rosuvastatina y/o la metformina en el estrés oxidativo y la inflamación en pacientes con HTA y dislipemia.

MÉTODOS

En un estudio clínico abierto paralelo, de julio a septiembre de 2006, se captó a 510 pacientes con HTA y dislipemia seleccionados de la consulta externa de la Unidad de Medicina Familiar N.º 80 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en Morelia, Michoacán, México, de los que se excluyó a 244 por DM2 concomitante a la HTA y la dislipemia; 206 pacientes no reunieron los criterios de inclusión por tener prescrito tratamiento farmacológico para la dislipemia u otro fármaco antihipertensivo adicional y 12 pacientes rehusaron participar en el estudio. Los criterios de inclusión fueron: *a*) presentar HTA (cifras de presión arterial \geq 130/85 mmHg) y dislipemia (cLDL \geq 100 mg/dl, triglicéridos \geq 150 mg/dl, cHDL varones $<$ 40 mg/dl o cHDL mujeres $<$ 50 mg/dl)¹⁶; *b*) sin tratamiento farmacológico para la dislipemia; *c*) con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) como tratamiento farmacológico para la HTA, y *d*) edad \geq 65 años. En los pacientes que reunieron los criterios de inclusión no se modificó su tratamiento farmacológico para la HTA ni se hicieron cambios en su dieta y actividad física en los 3 meses previos a la inclusión en el estudio ni durante el seguimiento.

Se incluyó a 48 pacientes. Por el método de aleatorización simple, el investigador responsable seleccionó por edad, peso y cifras de presión arterial a cada paciente y asignó las intervenciones farmacológicas para formar los tres grupos de estudio. Se trató a 16 pacientes con la dosis farmacológica menor de rosuvastatina, 10 mg/día vía oral, administrados con el alimento nocturno (grupo rosuvastatina [GRos]); a 16 con metformina 1.700 mg/día, vía oral, administrados en tabletas de 850 mg, la primera semana 1 tableta/día con el alimento de la mañana, y si había buena tolerancia, se aumentó la dosis a 1 tableta/12 h (grupo metformina [GMetf]), y a 16 con 10 mg/día de almidón como placebo, considerado como grupo control (grupo control [GC]). El tratamiento se aplicó durante 12 semanas

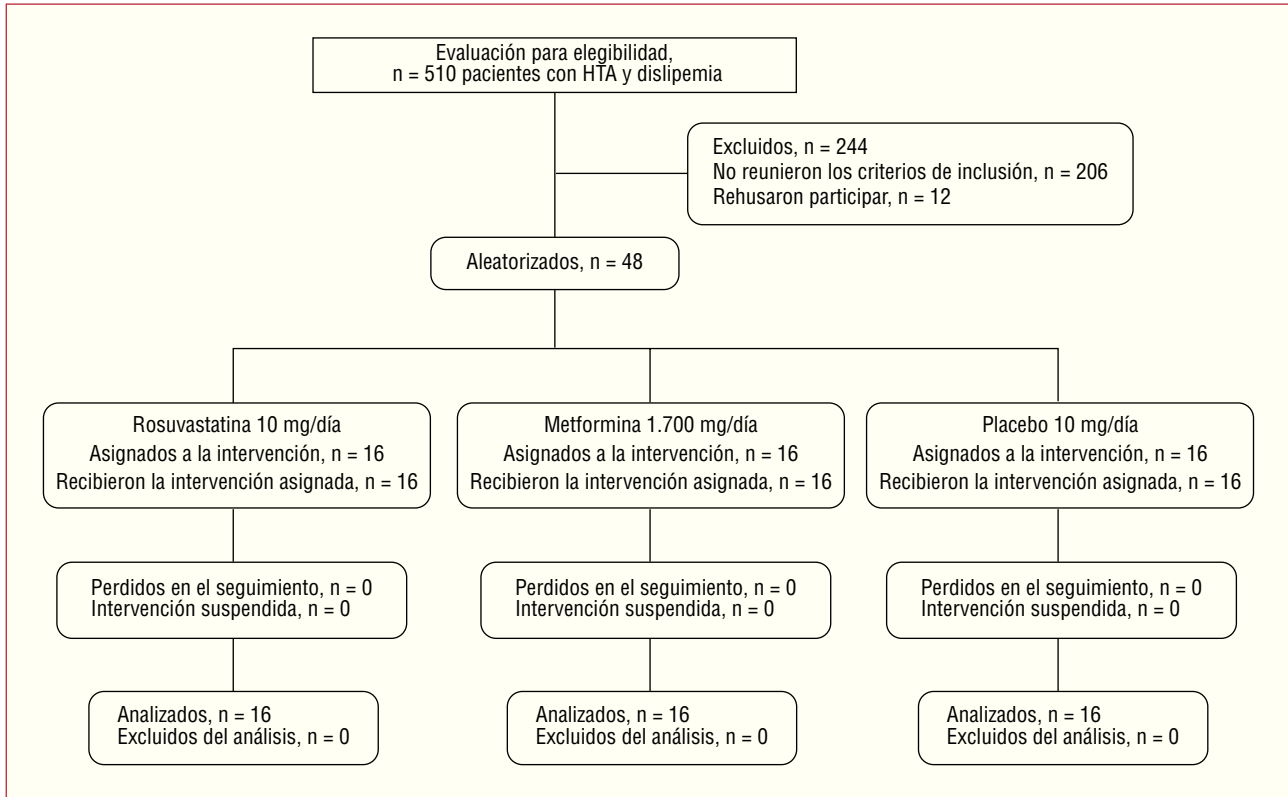


Fig. 1. Diagrama de flujo del progreso de los sujetos a través de las fases del estudio.

(fig. 1). El tamaño de muestra se estimó con la ecuación para ensayos clínicos¹⁷ con un nivel de confianza del 95%, un poder del 80% para detectar una diferencia de cambio de al menos 0,6 pg/ml y una desviación estándar (DE) asumida de la IL-6 de 0,5 pg/ml, con lo que se obtuvo un resultado de 13 pacientes por grupo. Se incluyó a 16 pacientes por la posibilidad de alguna pérdida durante el seguimiento del estudio.

Las variables estudiadas al momento de la inclusión fueron edad, peso, talla, índice de masa corporal (calculado por el índice de Quetelet), años de evolución con HTA, presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), colesterol total (CT), cLDL, cHDL, triglicéridos (TG), marcadores de inflamación (IL-6 y TNF α) y de estrés oxidativo mediante la actividad de las enzimas glutatión reductasa (GSH), glutatión peroxidasa (GPx) y superóxido dismutasa (SOD). Se los citó cada mes al consultorio de la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica del Hospital General Regional N.º 1 IMSS, para valorar la presencia de efectos secundarios atribuidos a los medicamentos, cotejar las tomas mediante el recuento de las tabletas proporcionadas, prescribir nueva dosis del medicamento y tener un mejor control para verificar que no hubiera modificación en el estilo de vida ni prescripción de tratamiento farmacológico adicional a los del estudio que pudieran tener efecto en los lípidos, la inflamación y el estrés oxida-

tivo. Al final de la intervención farmacológica se evaluaron y midieron todas las variables en los tres grupos de estudio. En todos los casos se realizó un estrecho seguimiento clínico con especial interés en monitorizar las enzimas hepáticas.

Se consideró como efectos secundarios principales de estos tratamientos tener intolerancia gástrica y/o una determinación de enzimas hepáticas 3 veces superior al límite alto de la normalidad de las cifras reportadas por el laboratorio clínico. Todos los pacientes tuvieron la posibilidad de abandonar voluntariamente el estudio en cualquier momento y fueron informados ampliamente del objetivo del trabajo; fue necesaria la firma de su consentimiento para la inclusión en el estudio. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital General Regional N.º 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Morelia, Michoacán, México.

Análisis de las muestras de sangre

La extracción venosa se realizó entre las 7.00 y las 8.00, tras 12 h de ayuno, con un reposo previo del paciente de al menos 20 min. Recogió las muestras personal especializado. Una vez colectadas las muestras sanguíneas, se centrifugaron a 4.000 rpm durante 15 min para la obtención de suero. Una vez obtenido dicho suero, se distribuyó en diferentes alícuotas para la

TABLA 1. Características clínicas y bioquímicas basales de los grupos de estudio

Variables	GRos (n = 16)	GMetf (n = 16)	GC (n = 16)	p (ANOVA)
Edad (años)	56 ± 8,8	52,25 ± 10,87	54 ± 8,01	0,538
Peso (kg)	80,57 ± 12,83	80,97 ± 10,22	77,63 ± 11,11	0,739
Talla (m)	1,54 ± 0,09	1,53 ± 0,05	1,59 ± 0,06	0,096
IMC	33,05 ± 4,09	34,39 ± 3,83	31,02 ± 3,56	0,118
AEHTA	8,68 ± 7,57	10,54 ± 4,67	5,38 ± 4,88	0,194
PAS (mmHg)	132,68 ± 21,7	142,06 ± 29,84	132,12 ± 11,32	0,490
PAD (mmHg)	86,93 ± 10,19	88,06 ± 12,69	80,92 ± 15,23	0,785
Glucosa (mg/dl)	119,68 ± 32	132,71 ± 48,82	149 ± 66,37	0,309
CT (mg/dl)	228,18 ± 25,51	225,92 ± 12,71	241,58 ± 33,4	0,253
cLDL (mg/dl)	130,29 ± 25,84	129,91 ± 7,53	130,43 ± 13,87	0,998
cHDL (mg/dl)	45,12 ± 11,73	42,91 ± 4,31	37,56 ± 19,85	0,440
TG (mg/dl)	208,21 ± 74,16	178,83 ± 38,54	240,81 ± 81,79	0,104

AEHTA: años de evolución de la hipertensión arterial; cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; GC: grupo control; GMetf: grupo metformina; GRos: grupo rosuvastatina; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TG: triglicéridos.

TABLA 2. Inflamación y enzimas de estrés oxidativo en los grupos de estudio al inicio del tratamiento farmacológico

Variable	GRos (n = 16)	GMetf (n = 16)	GC (n = 16)	p (ANOVA)
IL-6 (pg/ml)	12,45 ± 1,66	13,39 ± 3,32	14,52 ± 3,63	0,191
TNF α (pg/ml)	8,74 ± 1,27	8,66 ± 1,57	8,36 ± 1,64	0,856
GSH (nmol/min/ml)	10,42 ± 4,58	10,06 ± 8,38	13,42 ± 4,13	0,320
GPx (nmol/min/ml)	18,31 ± 6,8	14,2 ± 6,18	15,77 ± 2,97	0,148
SOD (U/ml)	0,3539 ± 0,05	0,3526 ± 0,07	0,3673 ± 0,05	0,769

cuantificación inmediata de glucosa, CT, cLDL, cHDL y TG por métodos enzimáticos colorimétricos en equipo automatizado (Dimension® AR Clinical Chemistry System) y las restantes se almacenaron a -70 °C hasta su procesamiento y se utilizaron para medir las concentraciones séricas de IL-6, TNF α , GSH, GPx y SOD, todos antigénicos, mediante ELISA (Cayman Chemical®). Cada determinación se realizó con coeficientes de variación intraanálisis y entre análisis del 3 y el 5%.

Análisis estadístico

Todos los resultados se exponen en media \pm DE. Para el análisis de la modificación de lípidos antes y después de las intervenciones farmacológicas se utilizó la prueba de la t de Student para muestras dependientes. Las diferencias en las medias fueron analizadas con ANOVA de dos factores seguida de una prueba de Bonferroni. Las variables dependientes fueron la IL-6, el TNF α y las enzimas de estrés oxidativo; como variables independientes (factores), los tratamientos farmacológicos (GRos, GMetf y GC) y el tiempo de estudio (antes y después del tratamiento). Se consideró de significación estadística un valor $p < 0,05$. Todos los cálculos se realizaron con el paquete estadístico SPSS v.12.0 para Windows (Chicago, Illinois, Estados Unidos).

RESULTADOS

Los 48 pacientes estudiados en cada grupo –GRos (n = 16), GMetf (n = 16) y GC (n = 16)– recibieron y completaron las intervenciones farmacológicas en estudio. No hubo pérdidas o intervenciones suspendidas de algún paciente durante las 12 semanas de seguimiento, por lo que se analizó a la totalidad de los pacientes. Las características clínicas, bioquímicas, marcadores de inflamación y estrés oxidativo de los pacientes en el momento de la inclusión del estudio se muestran en las tablas 1 y 2. Las variables de estudio entre los grupos al inicio de los tratamientos farmacológicos fueron semejantes.

Después del tratamiento farmacológico respectivo en cada grupo de estudio, se observó una disminución en el peso corporal en GRos (antes, 80,57 \pm 12,83 kg y después del tratamiento, 79,27 \pm 12,52 kg; $p = 0,013$) y en GMetf (antes, 80,97 \pm 10,22 kg y después del tratamiento, 74,7 \pm 10,44 kg; $p = 0,011$) y en el IMC en GRos (antes, 33,05 \pm 4,09 kg y después del tratamiento, 33,37 \pm 3,62 kg; $p = 0,002$) y GMetf (antes, 34,39 \pm 3,83 kg después del tratamiento, 32,41 \pm 4,79 kg; $p = 0,015$). En el GC no hubo diferencias significativas en el peso corporal y en el IMC.

La figura 2 ilustra el porcentaje de modificación en el perfil de lípidos en suero de los pacientes tratados con rosuvastatina, metformina y grupo control. En ella

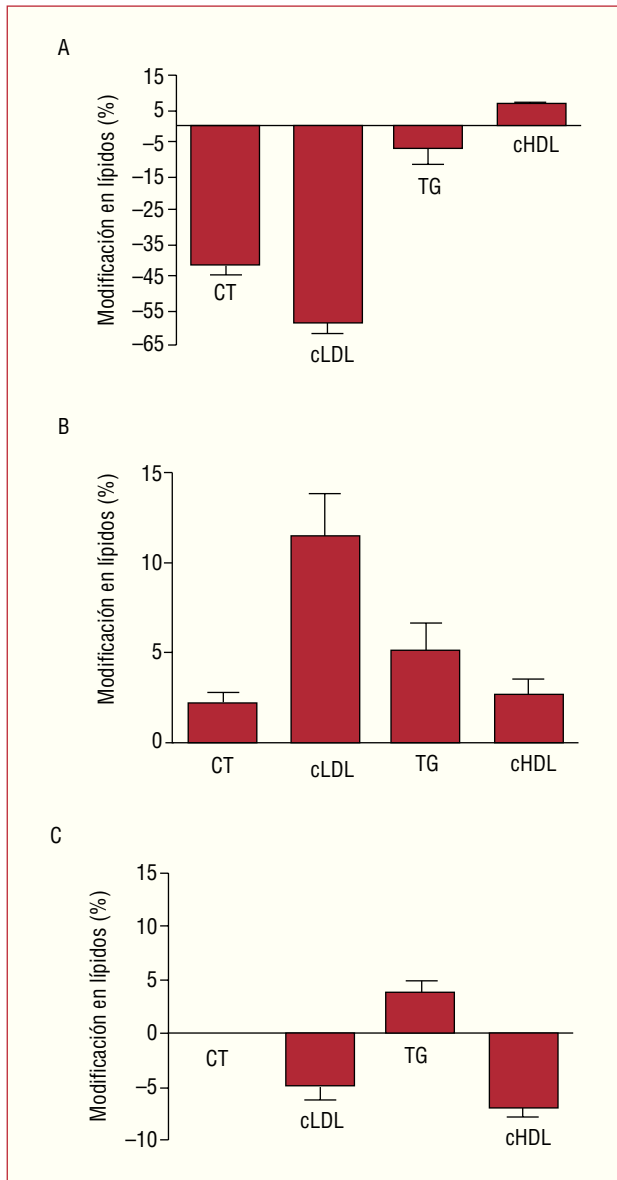


Fig. 2. Porcentaje de modificación de lípidos después de la intervención farmacológica. A: grupo rosuvastatina. B: grupo metformina. C: grupo control. cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; TG: triglicéridos.

se observa que rosuvastatina disminuyó el CT en un 41,7%, el cLDL el 63% y los TG el 10,7%, e incrementó el cHDL el 6,3%. Por el contrario, en el GMetf hubo una tendencia general al incremento en los lípidos con un efecto marcado en las cLDL, con un 11,8% de aumento.

La figura 3 muestra el efecto obtenido con los diversos tratamientos en las concentraciones séricas de IL-6 y TNF α . Rosuvastatina disminuyó la IL-6 en un 22,24% y el TNF α en el 13,03%; metformina redujo la IL-6 el 26,73% y TNF α el 8,31% ($p < 0,05$, respectivamente). El ANOVA de dos factores demuestra inte-

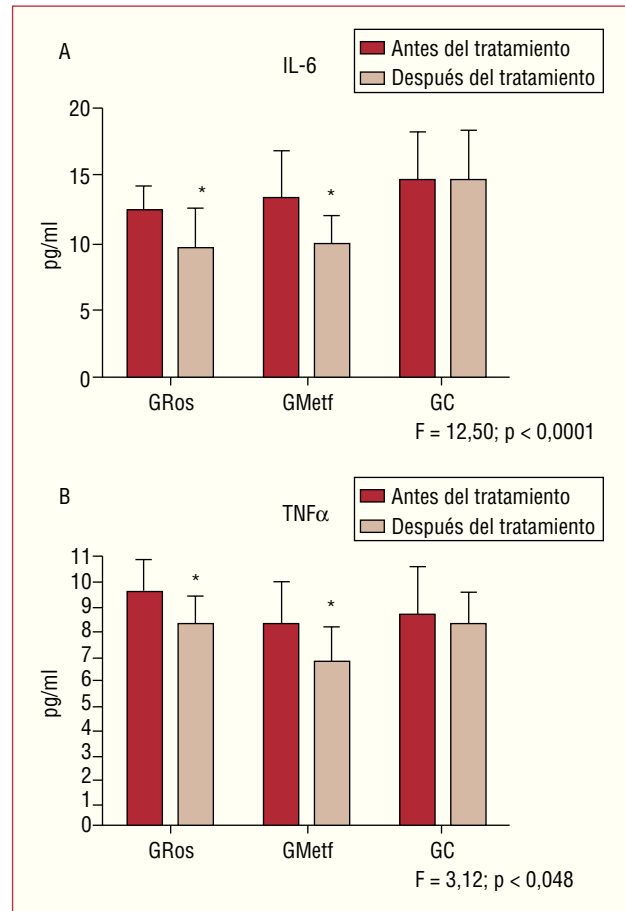


Fig. 3. Modificación de la inflamación después del tratamiento farmacológico en los diferentes grupos de estudio. Prueba ANOVA de dos factores (diferencias entre GROS y GMetf frente a GC). GC: grupo control; GMetf: grupo metformina; GROS: grupo rosuvastatina.

racción entre los grupos con respecto a la IL-6 ($F = 3,19; p = 0,045$) y TNF α ($F = 8,01; p = 0,004$), así como diferencias significativas entre los grupos GROS, GMetf frente a GP después de 3 meses de tratamiento para IL-6 ($F = 12,50; p < 0,0001$) y TNF α ($F = 3,12; p = 0,048$).

Finalmente, la figura 4 nos muestra la modificación en los marcadores de estrés oxidativo en los tres grupos de estudio. En ella se observa que rosuvastatina y metformina significativamente redujeron la actividad de la GSH y la GPx e incrementaron la actividad de la SOD. Por ANOVA de dos factores. Se encontró interacción entre los grupos con respecto a la GSH ($F = 4,46; p = 0,014$), GPx ($F = 8,04; p = 0,0006$), SOD ($F = 5,56; p = 0,008$) y diferencias significativas entre los grupos GROS, GMetf y GP después de 3 meses de tratamiento para las mismas enzimas de estrés oxidativo (GSH, $F = 17,74; p < 0,0001$; GPx, $F = 11,38; p < 0,0001$; SOD, $F = 9,11; p = 0,0004$).

Los 48 pacientes concluyeron el estudio. El tratamiento fue bien tolerado y los pacientes no declararon algún posible efecto secundario ni se observó modifi-

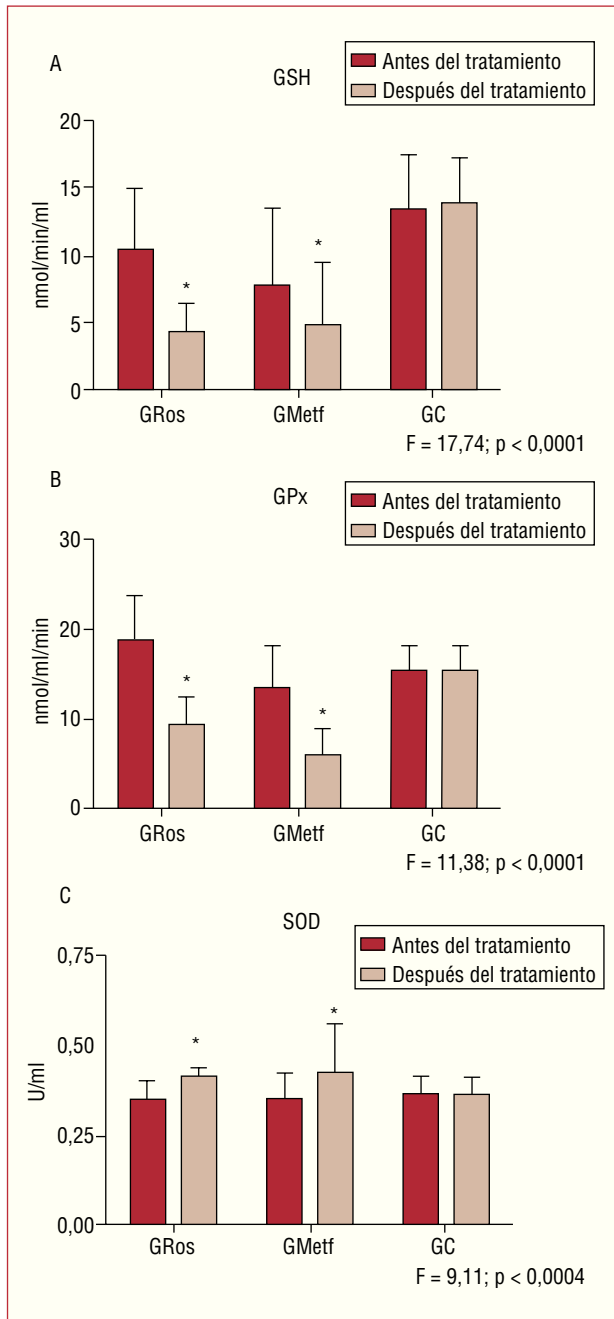


Fig. 4. Modificación de los marcadores de estrés oxidativo en los grupos de estudio después del tratamiento farmacológico. Prueba ANOVA de dos factores (diferencias entre GRos y GMetf frente a GC). GC: grupo control; GMetf: grupo metformina; GRos: grupo rosuvastatina.

cación significativa en las cifras de las enzimas hepáticas durante los 3 meses de seguimiento.

DISCUSIÓN

En este estudio se demostró que en pacientes con HTA y dislipemia después de la administración vía oral de 10 mg de rosuvastatina, durante 3 meses, se observó una disminución en CT, TG y cLDL e incremento mo-

derado en el cHDL, una disminución en la inflamación y reducción en las enzimas que marcan el estrés oxidativo. Con excepción del perfil de lípidos, donde se encontró una tendencia al incremento, especialmente en el cLDL, en las demás variables estudiadas también se observó una disminución en el grupo de pacientes tratados con metformina 1.700 mg diarios, vía oral, durante 3 meses administrados en tabletas de 850 mg en los pacientes con HTA y dislipemia.

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), como mecanismo farmacológico principal, inducen importantes reducciones en la concentración plasmática de lípidos y por eso se los considera de elección en la hipercolesterolemia y en el cLDL elevado. En nuestro estudio, después de la administración de 10 mg de rosuvastatina se encontró una disminución altamente significativa en el CT y el cLDL, lo que concuerda con los resultados obtenidos en otros estudios^{18,19}. Sin embargo, aunque los resultados son comparables a los de estudios previos, nosotros encontramos esa respuesta con la dosis farmacológica menor propuesta y no con dosis mayores, que se relacionan con efectos secundarios la severidad de éstos. Lo anterior quedó evidenciado al no reportar ningún paciente de nuestro estudio efectos secundarios atribuibles a la rosuvastatina ni alteraciones en las enzimas que indican la función hepática. El mecanismo de acción de este fármaco y en general de las estatinas es reducir el CT y el cLDL al inhibir la síntesis hepática de colesterol e incrementar la expresión de los receptores en el hígado para el cLDL, lo que favorece la captura de estas partículas.

Un hallazgo interesante en este trabajo fue encontrar una disminución moderada en el peso corporal (2,8 kg) después del tratamiento con rosuvastatina. Desde nuestro conocimiento, ésta es la primera publicación que asocia las estatinas con una reducción en el peso corporal. Nosotros no tenemos una explicación lógica a este resultado. Una posibilidad es que las estatinas, al reducir la concentración sérica de lípidos, mejoren la sensibilidad a la insulina, alteración muy frecuentemente observada en los individuos con hipertensión y dislipemia que, al disminuir la resistencia a la insulina, se acompañe de pérdida en el peso corporal²⁰. Esta hipótesis también puede estar sustentada por la disminución observada en los valores séricos de IL-6 y TNF α , citocinas que se relacionan con inflamación y resistencia a la insulina²¹.

Por otra parte, aunque se ha publicado que la metformina puede tener efectos en los valores plasmáticos de lípidos²²⁻²⁴, en nuestro estudio no se encontraron diferencias estadísticas significativas después del tratamiento con este medicamento. Nuestro resultado está de acuerdo con lo publicado por Kiayias et al²⁵, que después de una intervención farmacológica con metformina no hallaron efecto en las concentraciones plasmáticas de lípidos.

Se sabe que el principal efecto metabólico de la metformina es mejorar la sensibilidad de los tejidos periféricos y del hígado a la insulina. Se ha documentado el efecto benéfico de la metformina en la disminución del peso corporal y de las moléculas semejantes a la proinsulina^{26,27}. En nuestro estudio, después del tratamiento farmacológico de 1.700 g/día, este fármaco disminuyó significativamente el IMC, debido al efecto de la metformina en la reducción del peso corporal, que concuerda con lo que comunican varios estudios clínicos realizados por otros grupos^{28,29} y el nuestro³⁰, en los que se confirman que los efectos farmacológicos más importantes de la metformina son la pérdida de peso, la modificación de la composición corporal, el aumento en la captación de la glucosa en caso de hiperglucemia o hiperinsulinemia y la mejoría en el funcionamiento de las células beta. Diversos estudios han demostrado que la metformina suprime las concentraciones plasmáticas del inhibidor del activador de plasminógeno 1 y del factor inhibidor de la migración de macrófagos en pacientes con obesidad, por lo que este medicamento podría tener actividad antiinflamatoria y reducir la morbimortalidad cardiovascular^{31,32}.

Se ha publicado que la HTA promueve la expresión endotelial de citocinas como la IL-6 y el TNF α que median la amplificación de señales proinflamatorias³³ y participan en el desarrollo de la aterosclerosis^{34,35}, por lo que ha crecido el interés por los efectos pleiotrópicos de fármacos como las estatinas³⁶⁻³⁸ y la metformina³⁹, que podrían modular el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria, que son conocidos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.

En el presente estudio, después de la administración de rosuvastatina y metformina bajaron significativamente estos parámetros. La acción de estos fármacos sobre los marcadores de inflamación probablemente se deba al efecto en la reducción de la inflamación a través de la disminución de la actividad del factor nuclear kappa B (NF- κ B) y el incremento en la actividad de la proteína Akt en cultivo de células de monocitos³⁹⁻⁴¹. En los últimos años, se han acumulado evidencias que destacan la relevancia del NF- κ B como común denominador en la expresión coordinada de genes inducidos por procesos inflamatorios en la activación endotelial⁴². A diferencia de otros factores de transcripción, la activación del NF- κ B no requiere la inducción de su expresión génica.

Se sabe que en la HTA, la hiperglucemia y la dislipemia incrementan el estrés oxidativo. En nuestro estudio, con el tratamiento farmacológico con rosuvastatina o con metformina se encontró disminución en el estrés oxidativo. Nosotros tenemos al menos dos mecanismos que pueden explicar este efecto. El primero es que se produce un efecto indirecto de estos fármacos en la supresión del NF- κ B que reduce la inflamación y la expresión de especies reactivas de oxígeno^{41,43,44}. El segundo es un probable mecanismo

regulador de la actividad aumentada de la SOD que puede proteger contra el estrés oxidativo⁴⁵.

Limitaciones del estudio

Este estudio tiene algunas limitaciones. Una fue no haber realizado análisis de la composición corporal por bioimpedancia, por lo que con nuestros resultados únicamente podemos decir que la rosuvastatina y la metformina podrían tener un efecto benéfico en el peso corporal, pero no podemos asegurar que la pérdida de peso observada sea a expensas de la grasa corporal. Otra limitación de este estudio fue que no se midió las concentraciones séricas de insulina, ya que se sabe que esta hormona tiene un efecto antiinflamatorio en las células⁴⁶. Se necesita de estudios clínicos controlados para investigar el efecto que tiene la resistencia de la insulina en los tejidos periféricos y la interacción farmacológica de los diferentes fármacos antihipertensivos en el daño oxidativo.

CONCLUSIONES

Nuestros datos demuestran que en pacientes con HTA y dislipemia después del tratamiento farmacológico con 10 mg de rosuvastatina hubo una disminución significativa en las concentraciones séricas de CT, cLDL y TG y un incremento moderado en el cHDL. Rosuvastatina y metformina disminuyen significativamente la inflamación y el estrés oxidativo, por lo que se demuestra la posibilidad de un efecto protector cardiovascular y se corroboran algunos de los efectos pleiotrópicos de estos medicamentos. Se requiere de estudios adicionales; por ejemplo, ensayos clínicos a largo plazo para determinar si la metformina y/o la rosuvastatina serán fármacos efectivos para disminuir el riesgo cardiovascular causado por el estrés oxidativo y la inflamación en este tipo de pacientes y en otros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Velázquez Monroy O, Rosas Peralta M, Lara Esqueda A, Pastellín Hernández G, Grupo ENSA 2000, Fause Attie, et al. Hipertensión arterial en México: Resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch Cardiol Mex.* 2002;72:71-84.
2. Collins R, Peto R, Macmahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood Pressure, stroke and coronary artery disease. Part 2. Short term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet.* 1990;335:827-38.
3. Erren M, Reinecke H, Junker R, Fobker M, Schulte H, Schurek JO. Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:2355-63.
4. Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension.* 2001;38:399-403.
5. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med.* 2002;162:1867-72.

6. Stocker R, Keaney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev*. 2004;84:1381-478.
7. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis*. 1997;39:287-324.
8. Guzik TJ, Mussa S, Gastaldi D, Sadowski J, Ratnatunga C, Pillai R, et al. Mechanisms of increased vascular superoxide production in human diabetes mellitus: role of NAD(P)H oxidase and endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2002;105:1656-62.
9. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley D, Stillabower ME, Kosinski AS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1995;332:481-7.
10. Nazzaro P, Manzari M, Merlo M, Triggiani R, Scarano A, Ciancio L, et al. Distinct and combined vascular effects of ACE blockade and HMG-CoA reductase inhibition in hypertensive subjects. *Hypertension*. 1999;33:719-25.
11. Tello A, Marín F, Roldán V, García-Herola A, Lorenzo S, Clement VE, et al. Efecto de dosis máximas de atorvastatina en la inflamación, la trombogénesis y la función fibrinolítica en pacientes con cardiopatía isquémica de alto riesgo. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:934-40.
12. Pavlovic D, Kocic R, Kocic G, Tevtovic T, Radenkovic S, Mikic D, et al. Effect of four-week metformin treatment on plasma and erythrocyte antioxidative defense enzymes in newly diagnosed obese patients with type 2 diabetes. *Diab Obes Metab*. 2000;2:251-6.
13. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1712-9.
14. McFarlane SI, Muniyappa R, Francisco R, Sowers JR. Pleiotropic effects of statins: Lipid reduction and beyond. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1451-8.
15. Lucas AR, Korol R, Pepine CJ. Inflammation in atherosclerosis: some thoughts about acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006;113:e728-32.
16. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
17. Jeyaseelan L, Rao PSS. Methods of determining sample sizes in clinical trials. *Indian Pediatrics*. 1989;26:115-21.
18. Dallondville J. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2003;10:S2-78.
19. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ*. 1994;308:367-72.
20. Kim SH, Abbasi F, Reaven GM. Impact of degree of obesity on surrogate estimates of insulin resistance. *Diabetes Care*. 2004;27:1998-2002.
21. Vázquez LA, Pazos F, Berrazueta JR, Fernández-Escalante C, García-Unzueta MT, Freijanes J, et al. Effects of changes in body weight and insulin resistance on inflammation and endothelial function in morbid obesity after bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:316-22.
22. Anurag P, Anuradha CV. Metformin improves lipid metabolism and attenuates lipid peroxidation in high fructose-fed rats. *Diabetes Obes Metab*. 2002;4:36-42.
23. Giugliano D, De Rosa N, Di Maro G, Marfella R, Acampora R, Buoninconti R, et al. Metformin improves glucose, lipid metabolism, and reduces blood pressure in hypertensive, obese women. *Diabetes Care*. 1993;16:1387-90.
24. Eriksson A, Attvall S, Bonnier M, Eriksson JW, Rosander B, Karlsson FA. Short-term effects of metformin in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:330-6.
25. Kiayias JA, Vlachou ED, Papadodima EL. Metformin and lipoprotein(a) levels. *Diabetes Care*. 1999;22:859.
26. Nagi DK, Mohamed AV, Yudkin JS. Effect of metformin on intact proinsulin and des 311, 32 proinsulin concentrations in subjects with non-insulin-dependent (Type 2) diabetes mellitus. *Diabetic Med*. 1996;13:753-7.
27. Goodarzi MO, Bryer-Ash M. Metformin revisited: re-evaluation of its properties and role in the pharmacopoeia of modern anti-diabetic agents. *Diabetes Obes Metab*. 2005;7:654-65.
28. Rodríguez-Moctezuma JR, Robles-López G, López-Carmona JM, Gutiérrez-Rosas MJ. Effects of metformin on the body composition in subjects with risk factors for type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2005;7:189-92.
29. Freemark M, Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics*. 2001;107:e55.
30. Duarte Pedraza L, Castillo Pineda JC, Ramírez Enríquez J, Ibarra Ramírez F, Gómez García A, Álvarez Aguilar C. Efecto de la metformina en el peso corporal y perfil metabólico en mujeres con obesidad. *Nutrición Clínica*. 2006;7:36-42.
31. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-65.
32. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Bandyopadhyay A. The potential influence of inflammation and insulin resistance on the pathogenesis and treatment of atherosclerosis-related complications in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2422-9.
33. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med*. 2002;252:283-94.
34. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-26.
35. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of IL6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*. 2000;101:1767-72.
36. Liao JK. Beyond lipid lowering: the role of statins in vascular protection. *Int J Cardiol*. 2002;86:5-18.
37. Liao JK. Role of statin pleiotropism in acute coronary syndromes and stroke. *Int J Clin Pract Suppl*. 2003;134:51-7.
38. Li JJ, Chen XJ. Simvastatin inhibits interleukin-6 release in human monocytes stimulated by C-reactive protein and lipopolysaccharide. *Coron Artery Dis*. 2003;14:329-34.
39. Caballero AE, Delgado A, Aguilar-Salinas CA, Naranjo Herrera A, Castillo JL, Cabrera T, et al. The differential effects of metformin on markers of endothelial activation and inflammation in subjects with impaired glucose tolerance: a placebo-controlled randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3943-8.
40. Musial J, Undas A, Gajewski P, Jankowski M, Sydor W, Szczeklik A. Anti-inflammatory effects of simvastatin in subjects with hypercholesterolemia. *Int J Cardiol*. 2001;77:247-53.
41. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA*. 1998;279:1643-50.
42. Devaraj S, Chan E, Jialal I. Direct demonstration of an anti-inflammatory effect of simvastatin in subjects with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4489-96.
43. Chen LF, Greene WC. Shaping the nuclear action of NF- κ B. *Molecular Cell Biology*. 2004;5:392-401.
44. Dandona P, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Assian E, et al. Insulin inhibits intranuclear factor κ B and stimulates I κ B in mononuclear cells in obese subjects: Evidence for an anti-inflammatory effect? *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3257-62.
45. Hilgendorff A, Muth H, Parviz B, Staubitz A, Haberbosh W, Tillmanns H, et al. Statins differ in their ability to block NF- κ B activation in human blood monocytes. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2005;41:397-401.
46. Gongora MC, Qin Z, Laude K, Kim HW, McCann L, Folz JR, et al. Role of extracellular superoxide dismutase in hypertension. *Hypertension*. 2006;48:473-81.