



Universidad
de La Laguna

Antagonismo del receptor de mineralocorticoides en el tratamiento del síndrome metabólico

Alumno

Fabio Vinagre González

Tutor

Guadalberto Hernández

Cotutor

Diego Álvarez de la Rosa Rodríguez

13/02/2017

Índice

1. Abreviaturas.....	3
2. Abstract.....	4
2. Resumen	4
3. Método.	5
4. Introducción.....	6
4.1. Receptor de mineralocorticoides y SRAA.	6
4.2. Especificidad del MR.....	8
5. MR en tejidos “no clásicos”.....	8
5.1. Órgano adiposo.....	9
5.2. Función de MR en el tejido adiposo.....	11
6. Síndrome Metabólico.	12
6.1. MR en la generación de síndrome metabólico y relación con el SRAA.....	14
7. Nuevas vías terapéuticas para el tratamiento del síndrome metabólico.....	14
7.1. Espironolactona.	14
7.2. Eplerenona.....	15
7.3. Drospirenona.	15
7.4. CORT118335.....	16
7.5. Inhibidores de la enzima 11 β HSD1.....	16
8. Conclusiones.	17
9. Bibliografía.....	17

1. Abreviaturas.

ACTH: *Adrenocorticotropic hormone*. Hormona adrenocorticotropa.

BAT: *Brown adipose tissue*. Tejido adiposo marrón o pardo.

ECA: Enzima convertidora de angiotensina.

ENaC: *Epithelial sodium channel*. Canal de sodio epitelial.

GR: *Glucocorticoid receptor*. Receptor de glucocorticoides.

IL-6: Interleucina 6.

K⁺: Potasio.

LC3: Cadena ligera 3 de la proteína asociada al microtúbulo.

LPL: Lipoproteinlipasa.

MCP-1: *Monocyte chemoattractant protein-1*. Proteína quimioatrayente de monocitos 1.

MR: *Mineralocorticoid receptor*. Receptor de mineralocorticoides.

MRA: *Mineralocorticoid receptor antagonist*. Antagonista del receptor de mineralocorticoides.

Na⁺: Sodio.

PPAR-γ: *Peroxisome proliferator activated receptor gamma*. Receptor de peroxisoma-proliferador-activado gamma.

SRAA: Sistema renina angiotensina aldosterona.

TNF-α: *Tumor necrosis factor alfa*. Factor de necrosis tumoral alfa.

WAT: *White adipose tissue*. Tejido adiposo blanco.

2. Abstract.

The mineralocorticoid receptor (MR) has been considered for many years as an exclusive effector of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and its ligand aldosterone. Its role in this system is to regulate the balance of sodium and water, maintenance of the extracellular volume and blood pressure regulation. Recent research has revealed MR expression in other tissues not directly involved in sodium balance, such as the adipose organ.

Nowadays adipose tissue is referred to as the adipose organ because it includes different tissues with a coordinated function, white adipose tissue and brown adipose tissue. Adipose organ functions are accumulating triglycerides obtained from the diet, control of body temperature and other metabolic functions to maintain energy homeostasis. MR expression in adipose organ is to promote adipogenesis through stimulation by aldosterone or glucocorticoid. Excessive receptor activity produces an increase in the expression of adipogenic factors such as PPAR γ , proinflammatory cytokines as IL-6 and TNF α and autophagy promoters as LC3-II.

The RAAS is connected to the adipose organ by aldosterone activity. Therefore, RAAS hyperactivity will anomalously increase aldosterone concentration leading to increased stimulation of MR. In turn, receptor hyperactivity causes adipose tissue hypertrophy. This hypertrophy and the associated development of insulin resistance and glucose intolerance results in the generation of a metabolic syndrome.

The importance of this pathway in the development of metabolic syndrome opens a door to new drug therapies for the treatment of metabolic syndrome. Antagonists of MR are capable of reducing the content of triglycerides in adipocytes, reduce adipogenesis promoting factors and proinflammatory factors and ultimately reduce hypertrophy of adipose tissue, restoring its function. Examples of MR antagonists are spironolactone, eplerenone and drospirenone. An additional option for treating metabolic syndrome and preventing its harmful consequences may be based on 11 β HSD1 enzyme inhibitors, which combined with MR antagonists, could represent a promising strategy to treat this condition.

2. Resumen

El receptor de mineralocorticoides (MR) se ha considerado clásicamente como efector exclusivo del sistema de regulación renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), a través de la interacción con su ligando, la aldosterona. Su función en este sistema es regular el balance de sodio y agua, el mantenimiento del volumen extracelular y el control de la presión arterial. Investigaciones recientes han puesto de manifiesto la expresión de MR en otros tejidos no directamente relacionados con la homeostasis del sodio. Un ejemplo importante es la expresión de este receptor en el órgano adiposo.

Actualmente se tiende a hablar del tejido adiposo como órgano adiposo, pues éste posee diferentes tejidos, el tejido adiposo blanco y el tejido adiposo marrón, que realizan funciones coordinadas. Las funciones del órgano adiposo son acumular triglicéridos obtenidos de la dieta, controlar la temperatura corporal y realizar otras funciones metabólicas para el mantenimiento de la homeostasis energética. La expresión de MR en el órgano adiposo promueve la adipogénesis por medio de su estimulación por la aldosterona o glucocorticoides. Una actividad excesiva del receptor produce un aumento de la expresión de factores adipogénicos como el PPAR γ , proinflamatorios como la IL-6 y TNF α y promotores de autofagia como la LC3-II.

El SRAA está conectado con el órgano adiposo mediante la actividad de la aldosterona. Por tanto si existe una hiperactividad del SRAA, habrá un aumento de la concentración de aldosterona que conllevará un aumento de la estimulación de MR. Esta hiperactividad del receptor deriva en hipertrofia del tejido adiposo. Esta hipertrofia y disfunción unida a la resistencia a insulina y la intolerancia a la glucosa tiene como consecuencia la generación de síndrome metabólico.

Conocer el papel de esta vía en el desarrollo del síndrome metabólico abre la puerta a nuevas terapias farmacológicas para el tratamiento del mismo. Los antagonistas de MR son capaces de reducir el contenido de triglicéridos en adipocitos, disminuir la producción de factores promotores de adipogénesis y la de factores proinflamatorios, reduciendo la hipertrofia del tejido adiposo y recuperando la función del mismo. Ejemplos de antagonistas de MR son la espironolactona, la eplerenona y la drospirenona. Otra posible nueva vía de tratamiento del síndrome metabólico podría ser la utilización de inhibidores de la enzima 11 β HSD1 que, en combinación con antagonistas de MR, podrían ser el futuro del tratamiento de esta enfermedad.

3. Método.

Para la realización del trabajo se utilizó la base de datos PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov) realizando la búsqueda con las siguientes palabras clave: *mineralocorticoid receptor; metabolic syndrome; mineralocorticoid receptor antagonism; aldosterone; adipose tissue.*

A partir de estas palabras clave se seleccionaron los artículos que trataban la implicación de MR en síndrome metabólico y las oportunidades terapéuticas existentes. Se buscaron los trabajos de algunos grupos de autores relacionados para tener una perspectiva cronológica del progreso en el tema (Caprio et al. 2011), ya que fue de este grupo el artículo que inspiró el enfoque del trabajo.

4. Introducción.

4.1. Receptor de mineralocorticoides y SRAA.

El receptor de mineralocorticoides (MR) es un receptor nuclear de la subfamilia 3, grupo C miembro 2 (NR3C2). El ligando principal de MR es la aldosterona, un mineralocorticoide sintetizado por la capa glomerular de la corteza de las glándulas suprarrenales. La síntesis de aldosterona se estimula por angiotensina II, que a su vez depende de la producción de renina. Este eje de señalización forma el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). La síntesis de aldosterona también puede inducirse por un aumento del K^+ plasmático y otras hormonas como vasopresina, serotonina y ACTH. La función del SRAA y de la aldosterona es regular el balance Na^+ y K^+ , el mantenimiento del volumen extracelular y la regulación de la presión arterial [1, 19].

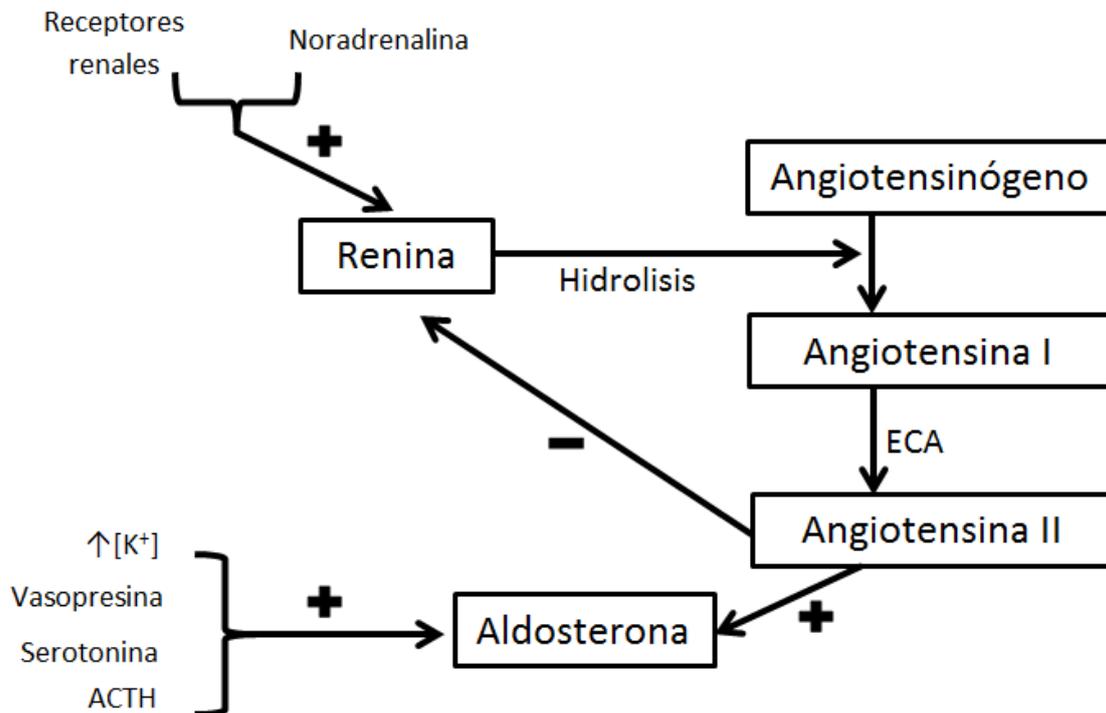


Figura 1. Sistema renina-angiotensina-aldosterona.

La aldosterona secretada a la circulación atraviesa libremente la membrana celular debido a su carácter hidrofóbico. La aldosterona se une a MR, que activa el sistema de transporte transepitelial de sodio, principalmente en las células principales del túbulo contorneado distal

y túbulo colector medular de la nefrona en el colon distal, y en glándulas salivares y sudoríparas. En ausencia de ligando MR se encuentra en el citosol asociado a un complejo proteico que incluye Hsp90, Hsp70 e inmunofilinas [17]. Este complejo colabora en el plegamiento del receptor y bloquea su translocación al núcleo. La aldosterona induce la disociación del complejo y la traslocación nuclear de MR, que se une a secuencias palindrómicas de DNA conocidas como HRE (Elementos de Respuesta a Hormonas), indistinguibles de los GRE (elementos de respuesta a glucocorticoides). Al unirse a estas secuencias se atraen complejos de remodelado de la cromatina que atraen componentes de la transcripción que facilitan la actividad de la RNA polimerasa [1, 19].

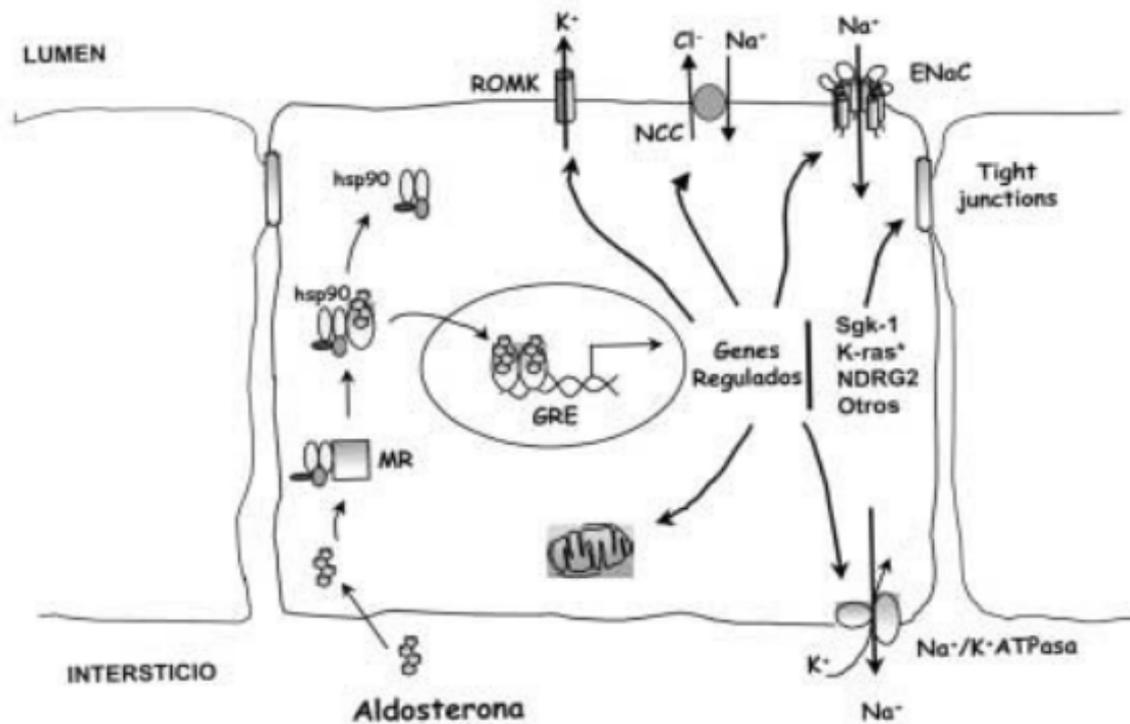


Figura 2. Acción de la aldosterona sobre el MR y respuesta sobre el transporte de iones [20].

Este proceso estimula la expresión de genes relacionados con el transporte de sodio, incluyendo las tres subunidades del canal de sodio epitelial (ENaC) y las 2 subunidades de la Na^+, K^+ -ATPasa. ENaC constituye el paso limitante de la reabsorción transepitelial de sodio y en consecuencia es el principal factor mediador de la acción de aldosterona sobre la reabsorción de sodio [1, 19].

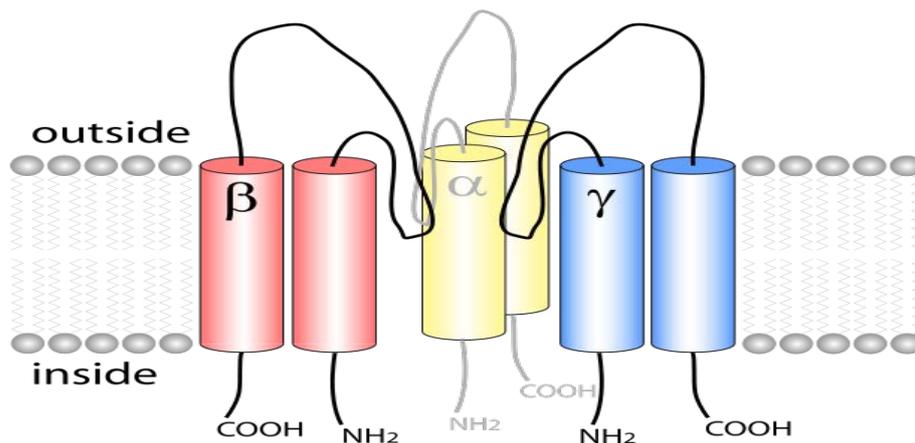


Figura 3. El Canal Epitelial de Sodio (ENaC), compuesto por tres subunidades (α , β y γ) (Commons.wikimedia.org, 2006).

4.2. Especificidad del MR.

La relación entre MR y aldosterona anteriormente explicada forma parte de un mecanismo regulador muy importante y bien conocido. Sin embargo se ha demostrado que MR se expresa también en células y sistemas no directamente relacionados con la homeostasis mineral, tales como el sistema cardiovascular, el sistema nervioso central, los macrófagos y el tejido adiposo.

MR es activado no sólo por la aldosterona, sino también por glucocorticoides como el cortisol. Teniendo en cuenta que la concentración de glucocorticoides en plasma es 100 veces superior a la aldosterona, se esperaría que MR esté permanentemente ocupado por estas hormonas. Lo que ocurre es que en los llamados “tejidos clásicos” (nombre que hace referencia a la función de SRAA en el control de la presión arterial y la homeostasis del sodio) donde se expresa MR existe una selectividad a favor de la aldosterona mediada por la enzima 11- β -hidroxi-esteroide-deshidrogenasa-2 (11 β HSD2). La 11 β HSD2 transforma cortisol en cortisona que no activa MR. Sin embargo, en tejidos “no clásicos” con expresión de MR se han encontrado niveles bajos o nulos de 11 β HSD2, sugiriendo que MR funciona como un receptor de glucocorticoides. Por otra parte, es necesario tener en cuenta que la velocidad de disociación del complejo MR-aldosterona es más lenta que la del complejo MR-cortisol. A pesar de que ambos ligandos poseen la misma afinidad por MR ($K_d=0.5-2$ nM), la baja estabilidad del complejo MR-cortisol hace que la activación por este ligando sea 10 veces menos potente que la activación por aldosterona (EC_{50} 10 nM para cortisol frente a 1 nM para aldosterona) [1, 8, 19].

5. MR en tejidos “no clásicos”.

Como se ha comentado, MR está presente en tejido adiposo. Se pudo demostrar tanto en tejido adiposo pardo como blanco la expresión del RNA mensajero y la proteína de MR [3, 4, 6]. Este hecho abrió un nuevo campo de investigación sobre la función de MR en tejidos no

epiteliales y además puso en entredicho la etiqueta que tenía el tejido adiposo pardo de “afuncional” en adultos.

5.1. Órgano adiposo.

En los últimos años se le ha dado al tejido adiposo la denominación de “órgano adiposo”, ya que responde a la definición de órgano, esto es, un conjunto de tejidos diferenciados que llevan a cabo una o varias funciones relacionadas. El órgano adiposo está compuesto por tejido adiposo pardo (BAT, *Brown Adipose Tissue*) y tejido adiposo blanco (WAT, *White Adipose Tissue*), sus células precursoras, fibroblastos, células endoteliales e inmunitarias. La función del órgano adiposo es acumular energía para luego emplearla en las necesidades metabólicas del organismo y controlar la termogénesis [6, 9].

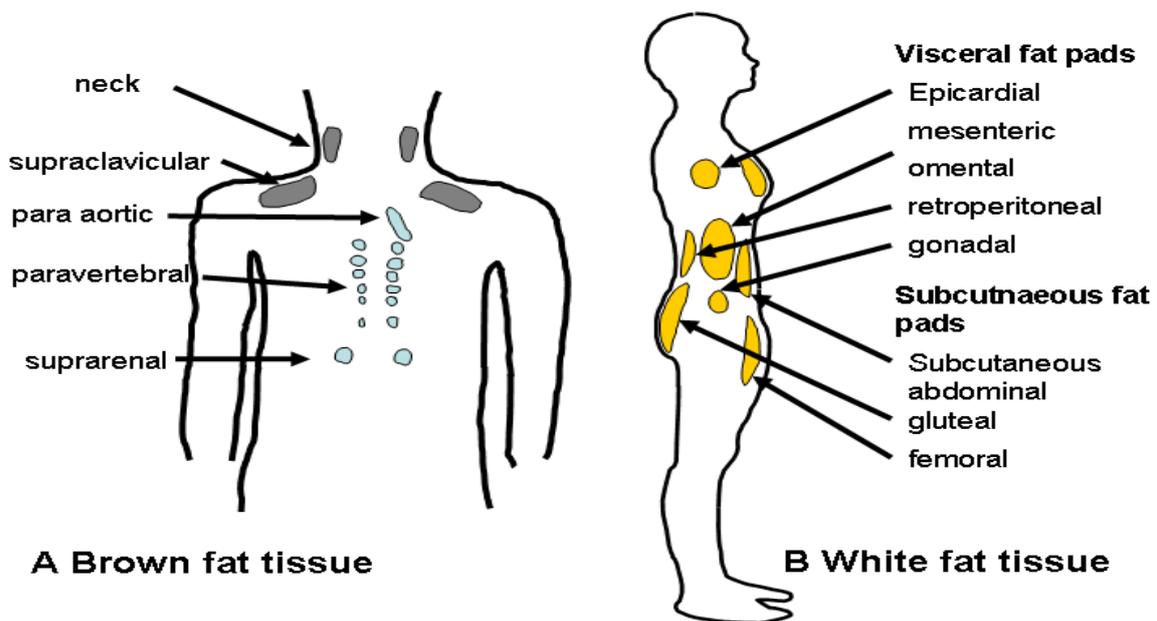


Figura 4. Distribución del tejido adiposo. El tejido adiposo está subdividido en dos localizaciones diferentes, subcutáneo y visceral. El subcutáneo se encuentra bajo la piel de forma continua con depósitos mayores en caderas, glúteos y muslos y el visceral principalmente alrededor de los órganos internos, dentro de la cavidad abdominal y el tórax [9].

Aunque el BAT ha sido considerado como afuncional y prácticamente inexistente en adultos, estudios recientes demuestran que no es así. Su presencia en adultos depende de diversos factores como la edad, género y estado nutricional. El BAT está formado por adipocitos multiloculares que almacenan grasa en múltiples compartimentos intracelulares, con numerosas mitocondrias alargadas con abundantes crestas que expresan la proteína UCP1, que activa la oxidación de ácidos grasos para generar calor, contribuyendo a controlar la

temperatura corporal [9].

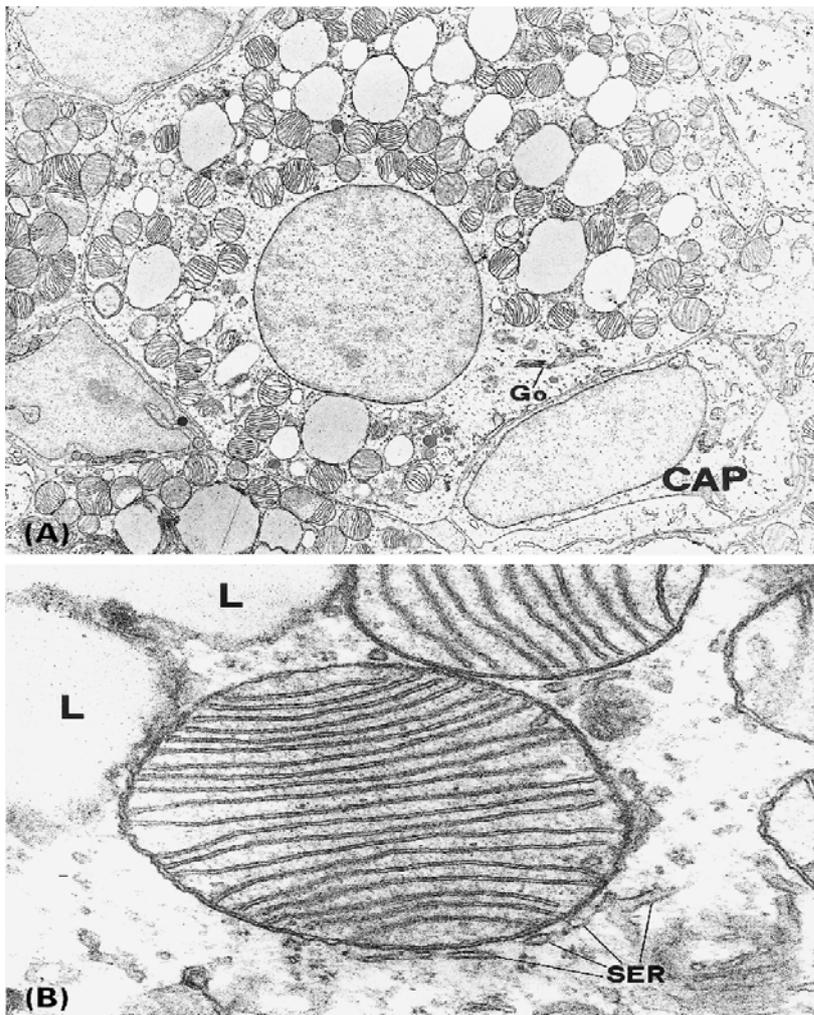


Figura 5. (A) Adipocito marrón. (B) Mitocondria característica del BAT [11].

El WAT está formado por adipocitos uniloculares con baja cantidad de mitocondrias. Estos adipocitos sintetizan leptina, hormona encargada de informar al hipotálamo del estado nutricional del organismo y regular el consumo y distribución de energía por los demás tejidos. Además posee otras funciones, entre las que destacan su actuación sobre procesos reproductivos e inmunitarios, así como la modulación de la acción de hormonas relacionadas con el metabolismo. Su vascularización es menor y su inervación es independiente al BAT [9].

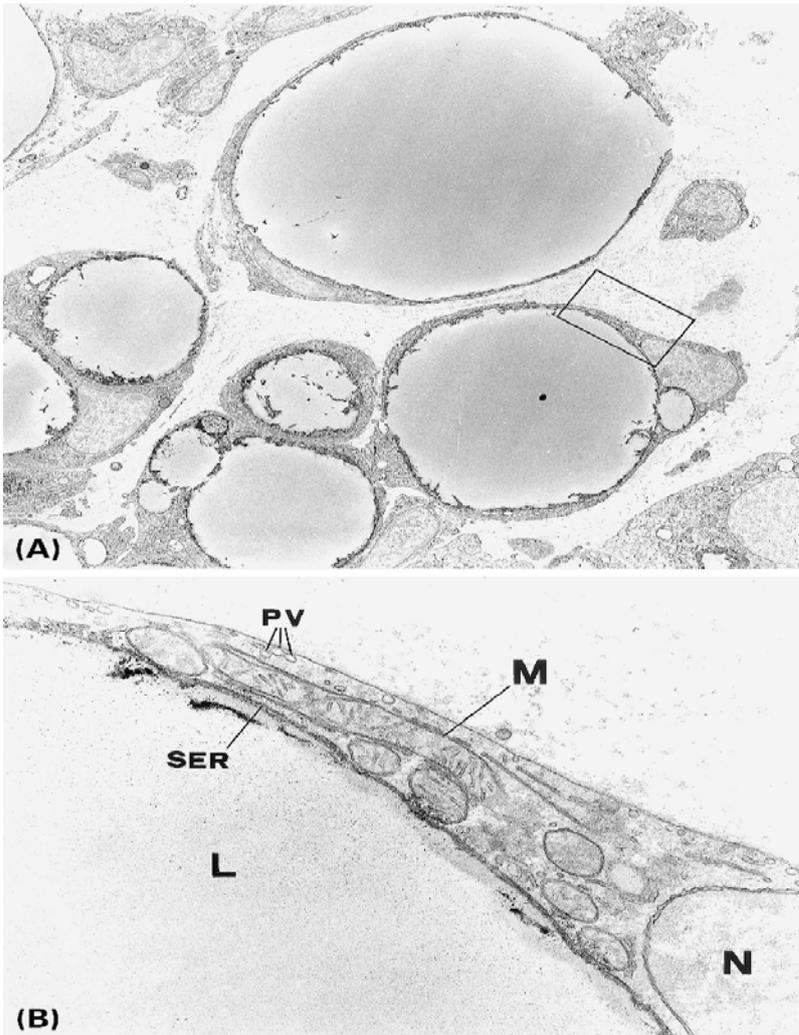


Figura 6. (A) Adipocitos blancos (WAT). (B) Mitocondrias características de WAT [11].

Las células precursoras de BAT y WAT pueden diferenciarse en cualquiera de los dos tipos de tejidos. Dadas las funciones opuestas de ambos, esta posibilidad abre una vía de estudio interesante con posibles implicaciones terapéuticas.

5.2. Función de MR en el tejido adiposo.

La aldosterona promueve la diferenciación de células precursoras de adipocitos. Utilizando células 3T3-L1, línea celular de fibroblastos capaz de diferenciarse a adipocitos en condiciones adecuadas que incluyen el glucocorticoide dexametasona. La sustitución de dexametasona por aldosterona promueve también la expresión de factores adipogénicos, cambios morfológicos característicos de adipocitos blancos, y el aumento intracelular de triglicéridos. Para comprobar que la diferenciación fue producto de la estimulación del MR por aldosterona, se cultivaron unos controles en presencia de espironolactona donde no hubo diferenciación [3, 4, 8].

La estimulación de MR en precursores de BAT también provoca la expresión de muchos factores relacionados con la adipogénesis, acumulación de triglicéridos e inhibición de la expresión y función de UCP1, impidiendo que las mitocondrias oxiden los ácidos grasos calor. Por otro lado la estimulación del MR produce la expresión de factores proinflamatorios como IL-6, TNF- α y MCP-1 [2,12]. La acumulación de ácidos grasos aumenta el volumen de los depósitos de grasa y disminuye la concentración de mitocondrias, como resultado el BAT se inflama y atrofia pasando a parecerse más al WAT [7, 13].

Un factor relevante en la acción de MR en tejido adiposo es la expresión a bajo nivel de 11 β HSD2, por lo que los glucocorticoides compiten con la aldosterona ocupando MR. Los glucocorticoides promueven la diferenciación de las células 3T3-L1 vía MR, ya que la inhibición de MR, pero no la de GR, bloquea la acción de la dexametasona [8].

Otra enzima relevante es la 11 β HSD1 (enzima que convierte los glucocorticoides inactivos en activos, generando en las células que la expresan una concentración local elevada de los mismos). En un estudio con ratones transgénicos con una elevada expresión de 11 β HSD1 y una dieta rica en grasas, los sujetos presentaron un cuadro típico de síndrome metabólico: obesidad, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina e hipertensión. Otros trabajos también señalan que en ratones obesos la actividad y expresión de la 11 β HSD1 está elevada en el tejido adiposo [10, 21].

Estos datos no sólo demuestran que los glucocorticoides producen obesidad, sino que además llevan a pensar que estas hormonas podrían ejercer su función a través de MR, por lo que la adipogénesis mediada por MR podría ser provocada tanto por aldosterona como por glucocorticoides. En resumen, la aldosterona se suma a los glucocorticoides como factor relevante en la generación del síndrome metabólico y la acción de ambos podría estar mediada por el MR.

6. Síndrome Metabólico.

El síndrome metabólico consiste en una combinación de las siguientes alteraciones metabólicas: obesidad de distribución central, disminución de la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL), hipertrigliceridemia, aumento de la presión arterial, hiperglucemia y resistencia a la insulina. El síndrome metabólico es uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI. La morbilidad y la mortalidad prematuras debidas al elevado riesgo de accidentes cerebrovasculares y desarrollo de diabetes conforman una de las principales causas de muerte prematura.

La definición de los parámetros del síndrome metabólico más aceptada a día de hoy es la de la *Internacional Diabetes Federation*, (Ver Tablas 1 y 2) [14]. Esta definición es útil tanto para el diagnóstico clínico como para la investigación y estudios de prevalencia del síndrome metabólico en diferentes poblaciones.

Obesidad central

Perímetro de la cintura^a: con especificidad respecto a los distintos grupos étnicos

Más dos cualquiera de los factores siguientes:

Aumento de los triglicéridos: $\geq 1,7$ mmol/l (150 mg/dl) *o tratamiento específico de esta alteración lipídica*

Disminución del cHDL $< 1,03$ mmol/l (40 mg/dl) en los varones

$< 1,29$ mmol/l (50 mg/dl) en las mujeres

o tratamiento específico de esta alteración lipídica

Aumento de la presión arterial Sistólica: ≥ 130 mmHg

o bien

diastólica: ≥ 85 mmHg

o bien

tratamiento de hipertensión diagnosticada previamente

Incremento de la glucemia^b Glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/l (100 mg/dl)

o bien

diabetes tipo 2 diagnosticada previamente

Si la glucemia en ayunas es $> 5,6$ mmol/l o > 100 mg/dl, se recomienda fuertemente

la realización de una PTGO, aunque no es necesaria para definir la presencia del síndrome

PTGO: prueba de tolerancia a la glucosa administrada por vía oral.

^aSi el índice de masa corporal (IMC) es > 30 , se puede asumir la presencia de obesidad central y no es necesario medir el perímetro de la cintura.

^bEn la práctica clínica también es aceptable la demostración de la alteración de la tolerancia a la glucosa, pero en todos los estudios epidemiológicos relativos a la prevalencia del síndrome metabólico se deben utilizar únicamente la glucemia en ayunas y la presencia de una diabetes previamente diagnosticada para evaluar este criterio. Las cifras de prevalencia que también incorporan los resultados de la glucemia a las 2 h se pueden añadir como un hallazgo complementario

Tabla 1. Definición mundialmente aceptada del síndrome metabólico propuesta por la International Diabetes Federation [14].

País/grupo étnico	Perímetro de la cintura (como parámetro de la obesidad central)
Europeos	Varones ≥ 94 cm Mujeres ≥ 80 cm
Asiáticos del sur	Varones ≥ 90 cm Mujeres ≥ 80 cm
Chinos	Varones ≥ 90 cm Mujeres ≥ 80 cm
Japoneses	Varones ≥ 85 cm Mujeres ≥ 90 cm

Estos valores umbral tienen una consideración de tipo pragmático, pero para establecer su relación con el riesgo se requieren datos más minuciosos. La clasificación se debe realizar según el grupo étnico, no según el país de residencia.

Tabla 2. Valores específicos del perímetro de la cintura en los distintos países/grupos étnicos [14].

6.1. MR en la generación de síndrome metabólico y relación con el SRAA.

La elevada actividad del MR produce un aumento de los factores adipogénicos y proinflamatorios, que producen cambios notables en tejido adiposo relacionados con la fisiopatología y la sintomatología del Síndrome metabólico:

- Aumento del número de adipocitos y aumento de la acumulación de triglicéridos.
- Inflamación, que produce infiltración de macrófagos, lo que conlleva mayor inflamación.
- Disminución de la sensibilidad a insulina.
- Estrés oxidativo.
- Fibrosis.
- Aumento de la proteína LC3-II que induce la autofagia.

Como consecuencia se obtiene un tejido adiposo hipertrófico disfuncional. Estos adipocitos hipertróficos son capaces de secretar factores promotores de la síntesis de aldosterona en las glándulas suprarrenales, lo que abre otra vía de comunicación entre el órgano adiposo y el SRAA. Recientemente se ha identificado a la leptina como el factor promotor de síntesis de aldosterona [11]. Por otro lado, los adipocitos también son capaces de secretar pequeñas cantidades de aldosterona por sí mismos, generando una estimulación paracrina de la adipogénesis relevante en el mantenimiento de la alteración [10, 15, 16]. Por tanto a partir de una hiperactividad del SRAA se genera y mantiene un síndrome metabólico mediado por MR.

7. Nuevas vías terapéuticas para el tratamiento del síndrome metabólico.

Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente se puede deducir que MR podría ser una diana terapéutica para el tratamiento del síndrome metabólico. Una opción sería utilizar los antagonistas del MR (MRA) espironolactona y eplerenona, ya aprobados para su utilización clínica en el contexto de la hipertensión arterial y la insuficiencia cardiaca, aunque existen otras opciones como la drospirenona o una nueva molécula de reciente desarrollo, CORT118335 [24].

7.1. Espironolactona.

Una investigación con ratas transgénicas Ren2 (que presentan actividad aumentada del SRAA, aldosterona elevada, hipertensión y resistencia a insulina) exploró la respuesta al bloqueo del MR con dosis bajas de espironolactona, lo que evita alteraciones en la presión arterial, obteniéndose una disminución de las especies reactivas del oxígeno, una mejora de la sensibilidad a insulina y un aumento del transporte de glucosa estimulado por insulina en el músculo esquelético [21].

Experimentos en ratones con dieta con alto contenido en grasa confirman los datos anteriores sobre tolerancia a insulina, glucosa en sangre y estrés oxidativo [5]. La administración de espironolactona durante la dieta grasa disminuye el aumento de peso y el tamaño de los depósitos de grasa. Además la cantidad de agua en el tejido graso y el aumento del número de adipocitos multiloculares unido al aumento de la expresión de UCP-1 indica que el WAT pasa a parecerse más al BAT. El tratamiento con espironolactona también fue capaz de disminuir los procesos de autofagia reduciendo la expresión de LC3-II. Estos cambios recuperan la actividad metabólica del tejido graso y protegen el organismo de la dieta grasa. Se obtuvieron los mismos resultados al tratar con drospirenona (ver sección 6.3) y ninguno de los dos fármacos afectó al balance sodio-potasio [5].

7.2. Eplerenona.

La eplerenona posee también cualidades para contrarrestar gran parte de la fisiopatología del síndrome metabólico. Su administración en ratones obesos, a pesar de no disminuir el peso, el tamaño del WAT ni disminuir la presión arterial, sí obtuvo resultados positivos ya que se comprobó la disminución de la glucosa en sangre, así como mayor resistencia al test de sobrecarga de glucosa, reducción de la hipertrofia de los adipocitos y disminución de infiltración de macrófagos. Se detectó, también, una reducción en citoquinas proinflamatorias TNF- α , MCP-1 e IL-6, menor expresión de 11 β HSD1 y aumento de UCP-1 [22].

7.3. Drospirenona.

La drospirenona es un antagonista sintético del MR que se ha utilizado como parte de anticonceptivos orales y en terapia hormonal sustitutiva en la menopausia debido a su actividad progestágena. Nuevas investigaciones han puesto de manifiesto otros mecanismos de acción para esta molécula relacionados con la disminución del volumen del tejido adiposo y la reducción de los efectos perjudiciales en el síndrome metabólico [7].

Estos nuevos mecanismos se observaron utilizando dos líneas celulares diferentes 3T3-L1 y 3T3-F442A. El resultado de añadir drospirenona en el proceso de diferenciación fue una disminución del número y tamaño de los depósitos de grasa, utilizando una tinción de Sudán con Red Oil O (Figura 3) que tiñe de rojo la grasa. Además, la administración de drospirenona disminuyó la expresión de LPL, adiponectina, resistina y el mRNA del PPAR γ . En cultivos maduros (con más de siete días y en ausencia de drospirenona durante la diferenciación), la administración de drospirenona también es capaz de disminuir moderadamente la concentración de triglicéridos. Resultados similares fueron observados en la línea 3T3-F442A [7]. En esta investigación también se demostró la actividad de la drospirenona en tejido adiposo humano reduciendo la diferenciación de los adipocitos y la expresión del mRNA de LPL y PPAR γ .

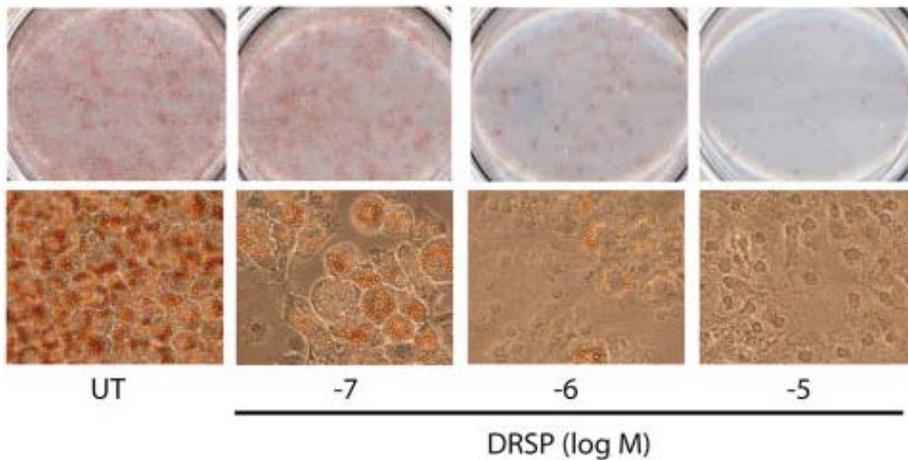


Figura 7. Cultivos de células 3T3-L1 con tinción Sudán con Red Oil O. De izquierda a derecha, cultivo sin tratar concentraciones crecientes de drospirenona [10].

7.4. CORT118335.

CORT118335 es un antagonista débil de MR y antagonista de GR, lo que podría ser una combinación más eficiente para inhibir la adipogénesis y el desarrollo de síndrome metabólico. En los experimentos de Mammi et al., [24] se utilizaron cuatro grupos de ratones: dieta normal (10% kcal como grasa), dieta rica en grasa (45% kcal como grasa) sin tratamiento, dieta rica en grasa con CORT118335 y dieta rica en grasa con mifepristona (antagonista GR, para dilucidar cuales actividades pertenecen al antagonismo MR y cuales no).

CORT118335 fue superior a otros MRAs en impedir el aumento de peso en ratones con dieta grasa, mostrando un aumento poco significativo del peso en los sujetos. La eficiencia calórica (aumento de peso por energía aportada) es mucho menor que en los controles, sin embargo el crecimiento óseo y muscular fueron mejores en los sujetos tratados con CORT. Los sujetos control presentaron osteoporosis y crecimiento muscular disminuido. Los resultados respecto a la tolerancia a glucosa y resistencia a insulina fueron similares a los de otros MRAs. La adiponectina plasmática está aumentada y la leptina disminuida. El tratamiento con CORT118335 también fue capaz de prevenir la esteatosis hepática, aunque esta actividad es resultado del antagonismo GR, ya que también la previno la mifepristona.

Debido a la poca potencia de CORT118335 como MRA, este fármaco no fue capaz de producir la “pardificación” del WAT y no aumenta la expresión de UCP-1. Tampoco es capaz de promover la diferenciación a adipocitos pardos en células 3T3-L1 [24].

7.5. Inhibidores de la enzima 11 β HSD1.

El uso de inhibidores de la enzima 11 β HSD1 ha demostrado tener actividad protectora *in vivo* en modelos animales ante todos los factores que causan el síndrome metabólico: protección metabólica, efecto antiobesidad, efectos anti-inflamatorios y antiaterogénicos. Sin embargo,

los mecanismos implicados aún no se han clarificado completamente y aún queda por cuantificar su efectividad. Actualmente se está trabajando en una gran cantidad de moléculas en este campo, muchas de ellas se encuentran en fases preclínicas o clínicas [18, 20]. El futuro del tratamiento del síndrome metabólico podría estar en una combinación de inhibidores de 11 β HSD1 con antagonistas del receptor de mineralocorticoides.

8. Conclusiones.

A diferencia de lo que se pensaba el MR juega un papel mucho más amplio en la regulación homeostática del organismo humano. El descubrimiento de su presencia fuera de los tejidos diana de SRAA ha abierto numerosas líneas de investigación. El resultado de estas investigaciones ha puesto de manifiesto, entre otros, un rol muy importante del MR en la regulación del órgano adiposo y esto a su vez indica que la aldosterona y los glucocorticoides influyen notablemente en la generación y mantenimiento del síndrome metabólico.

Aunque se han descrito bien las funciones y mecanismos del MR en el tejido adiposo su relación directa con la aparición de diabetes mellitus tipo II aún no se ha esclarecido completamente. La hipertrofia del tejido adiposo (disminución de adiponectina), el aumento de ácidos grasos libres que interfieren en la señalización de la insulina y la inhibición de la expresión de GLUT4 por parte de la aldosterona en el músculo esquelético pueden ser varios de los factores que influyen en la resistencia a insulina [10, 23].

Como todo está relacionado y conectado, una mejor comprensión del síndrome metabólico y sus consecuencias junto con nuevas moléculas y medicamentos innovadores, puede que ayuden a disminuir uno de los mayores problemas de salud pública de nuestra época. Es necesario el estudio de otros antagonistas del MR para aumentar el nivel de conocimiento sobre los mecanismos de acción de sustancias antagonistas de MR y conseguir un medicamento innovador. Una posibilidad atractiva es la de utilizar fármacos que simultáneamente bloqueen MR y el receptor de glucocorticoides. Si, además, añadimos al tratamiento inhibidores de la enzima 11 β HSD1, con objeto de disminuir la concentración local de glucocorticoides en el tejido adiposo, es posible que pronto se obtenga un tratamiento con una alta efectividad. Si evitamos el avance de la enfermedad o incluso revertirla prodría reducir el gasto farmacéutico a medio- largo plazo en una sociedad polimedicada.

9. Bibliografía.

1. Hernández Díaz, I. F. (2009). Mecanismos de acción del receptor de mineralocorticoides en cardiomiocitos. Tesis doctoral. Universidad de La Laguna. La Laguna. pp. 8-41.
2. Marzolla, V., Armani, A., Feraco, A., De Martino, M., Fabbri, A., Rosano, G. and Caprio, M. (2014). Mineralocorticoid receptor in adipocytes and macrophages: A promising target to fight metabolic syndrome. *Steroids*, 91, pp.46-53.
3. Zennaro, M., Le Menuet, D., Viengchareun, S., Walker, F., Ricquier, D. and Lombès, M.

(1998). Hibernoma development in transgenic mice identifies brown adipose tissue as a novel target of aldosterone action. *Journal of Clinical Investigation*, 101(6), pp.1254-1260.

4. Penfornis, P., Viengchareun, S., Le Menuet, D., Cluzeaud, F., Zennaro, M. C., and Lombes, M. (2000). The mineralocorticoid receptor mediates aldosterone-induced differentiation of T371 cells into brown adipocytes. *American Journal of Physiology*. 279, pp. 386–394.

5. Armani, A., Cinti, F., Marzolla, V., Morgan, J., Cranston, G., Antelmi, A., Carpinelli, G., Canese, R., Pagotto, U., Quarta, C., Malorni, W., Matarrese, P., Marconi, M., Fabbri, A., Rosano, G., Cinti, S., Young, M. and Caprio, M. (2014). Mineralocorticoid receptor antagonism induces browning of white adipose tissue through impairment of autophagy and prevents adipocyte dysfunction in high-fat-diet-fed mice. *The FASEB Journal*, 28 (8), pp.3745-3757.

6. Baxter, J., Funder, J., Apriletti, J. and Webb, P. (2004). Towards selectively modulating mineralocorticoid receptor function: lessons from other systems. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 217(1-2), pp.151-165.

7. Caprio, M., Antelmi, A., Chetrite, G., Muscat, A., Mammi, C., Marzolla, V., Fabbri, A., Zennaro, M. and Fève, B. (2011). Antiadipogenic Effects of the Mineralocorticoid Receptor Antagonist Drosiprenone: Potential Implications for the Treatment of Metabolic Syndrome. *Endocrinology*, 152(1), pp.113-125.

8. Caprio, M., Fève, B., Claes, A., Viengchareun, S., Lombes, M. and Zennaro, M. (2007). Pivotal role of the mineralocorticoid receptor in corticosteroid-induced adipogenesis. *The FASEB Journal*, 21(9), pp.2185-2194.

9. Cinti, S. (2001). The adipose organ: morphological perspectives of adipose tissues. *Proceedings of the Nutrition Society*, 60(3), pp.319-328.

10. Feraco, A., Armani, A., Mammi, C., Fabbri, A., Rosano, G. and Caprio, M. (2013). Role of mineralocorticoid receptor and renin–angiotensin–aldosterone system in adipocyte dysfunction and obesity. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 137, pp.99-106.

11. Huby, A., Antonova, G., Groenendyk, J., Gomez-Sanchez, C., Bollag, W., Filosa, J. and de Chantemèle, E. (2015). Adipocyte-Derived Hormone Leptin Is a Direct Regulator of Aldosterone Secretion, Which Promotes Endothelial Dysfunction and Cardiac Fibrosis. *CLINICAL PERSPECTIVE. Circulation*, 132(22), pp.2134-2145.

12. Jaisser, F. and Farman, N. (2015). Emerging Roles of the Mineralocorticoid Receptor in Pathology: Toward New Paradigms in Clinical Pharmacology. *Pharmacological Reviews*, 68 (1), pp.49-75.

13. Kolkhof, P. and Borden, S. (2012). Molecular pharmacology of the mineralocorticoid

receptor: Prospects for novel therapeutics. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 350(2), pp.310-317.

14. Zimmet, P., Alberti, K. and Serrano Ríos, M. (2005). Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados. *Revista Española de Cardiología*, 58(12), pp.1371-1376.

15. Marzolla, V., Armani, A., Zennaro, M., Cinti, F., Mammi, C., Fabbri, A., Rosano, G. and Caprio, M. (2012). The role of the mineralocorticoid receptor in adipocyte biology and fat metabolism. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 350(2), pp.281-288.

16. Urbanet, R., Nguyen Dinh Cat, A., Feraco, A., Venteclef, N., El Mogrhabi, S., Sierra-Ramos, C., Alvarez de la Rosa, D., Adler, G., Quilliot, D., Rossignol, P., Fallo, F., Touyz, R. and Jaisser, F. (2015). Adipocyte Mineralocorticoid Receptor Activation Leads to Metabolic Syndrome and Induction of Prostaglandin D2 Synthase Novelty and Significance. *Hypertension*, 66(1), pp.149-157.

17. Grad, I. and Picard, D. (2007). The glucocorticoid responses are shaped by molecular chaperones. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 275(1-2), pp.2-12.

18. Morton, N. (2010). Obesity and corticosteroids: 11 β -Hydroxysteroid type 1 as a cause and therapeutic target in metabolic disease. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 316(2), pp.154-164.

19. D. González-Núñez, E. Poch. (2006) Aldosterona: aspectos fisiopatológicos fundamentales y nuevos mecanismos de acción en la nefrona distal. *Nefrología*, 26 (3) pp. 291-303.

20. Hughes, K., Webster, S. and Walker, B. (2008). 11-Beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β -HSD1) inhibitors in Type 2 diabetes mellitus and obesity. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 17(4), pp.481-496.

21. Lastra, G., Whaley-Connell, A., Manrique, C., Habibi, J., Gutweiler, A., Appesh, L., Hayden, M., Wei, Y., Ferrario, C. and Sowers, J. (2008). Low-dose spironolactone reduces reactive oxygen species generation and improves insulin-stimulated glucose transport in skeletal muscle in the TG(mRen2)27 rat. *AJP: Endocrinology and Metabolism*, 295(1), pp.E110-E116.

22. Hirata, A., Maeda, N., Hiuge, A., Hibuse, T., Fujita, K., Okada, T., Kihara, S., Funahashi, T. and Shimomura, I. (2009). Blockade of mineralocorticoid receptor reverses adipocyte dysfunction and insulin resistance in obese mice. *Cardiovascular Research*, 84(1), pp.164-172.

23. Guilherme, A., Virbasius, J., Puri, V. and Czech, M. (2008). Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 9(5), pp.367-377.

24. Mammi, C., Marzolla, V., Armani, A., Feraco, A., Antelmi, A., Maslak, E., Chlopicki, S., Cinti,

F., Hunt, H., Fabbri, A. and Caprio, M. (2016). A novel combined glucocorticoid-mineralocorticoid receptor selective modulator markedly prevents weight gain and fat mass expansion in mice fed a high-fat diet. *International Journal of Obesity*, 40(6), pp.964-972.