

EPLERENONA PREVIENE LA ACTIVACIÓN DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA, INTOLERANCIA A LA GLUCOSA Y DISFUNCIÓN ADIPOGÉNICA EN UN MODELO ANIMAL DE OBESIDAD.

Andrea Vecchiola Cárdenas¹, Cristóbal Fuentes Zúñiga², Isidora Solar Costabal², Carlos F. Lagos Arevalo³, María Cecilia Opazo Delgado⁵, Natalia Muñoz Durango⁴, Claudia Riedel⁵, Gareth Owen⁶, Alexis Kalergis⁷, Carlos Fardella Bello⁸

¹Departamento de Endocrinología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Instituto Milenio en Immunología e Inmunoterapia IMII, ²Departamento de Endocrinología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, ³Laboratorio de Química Biológica y Descubrimiento de Drogas, Facultad de Medicina y Ciencia, Universidad San Sebastián, ⁴Departamento de Genética Molecular y Microbiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile, ⁵Laboratorio de Biología Celular y Farmacología, Facultad de Ciencias Biológicas y Facultad de Medicina, Universidad Andrés Bello, ⁶Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile, ⁷Departamento de Genética Molecular y Microbiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile, Departamento de Endocrinología, Escuela de Medicina, PUC. ⁸Instituto Milenio en Inmunoterapia, ⁸Pontificia Universidad Católica de Chile.

La Obesidad es una pandemia y se asocia con el aumento del tejido adiposo (AT), resistencia a la insulina y desórdenes metabólicos. Los componentes del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAAS) se identificaron en el TA de humanos, roedores y en cultivo celular. Debido a que el RAAS exhibe regulación autónoma, AT-RAAS emerge como un importante regulador del metabolismo del TA. Además sabemos que la activación del receptor de mineralocorticoides (MR) en el TA gatilla la inflamación y el desarrollo del Síndrome Metabólico sin embargo su bloqueo farmacológico es beneficioso.

Objetivo: Estudiar el impacto de la eplerenone (antagonista del MR) en la obesidad, estudiando los componentes del RAAS y moléculas proinflamatorias en un modelo animal de obesidad inducida por dieta.

Diseño experimental y Métodos: Ratones implantados con pellets placebo, fueron alimentados con dieta normal (ND) o alta en grasas (HFD) por 15 semanas. Adicionalmente, un grupo de ratones alimentados con HFD se les implantó pellet con eplerenone (HFDE). La composición de masa magra y grasa se analizó por Resonancia Magnética (MRI), test de tolerancia a la glucosa, TTG (Glucotest), concentración plasmática de aldosterona y renina (kits de ELISA) fueron evaluadas en estos animales. El tamaño del adipocito y acumulación de lípidos fueron investigados en hígado y TA (análisis histológico HE y Oil-red O). La expresión de moléculas del RAAS fueron evaluadas en el T (rt-pcr).

Análisis estadístico: Los datos fueron analizados como test no paramétricos, One-way ANOVA seguido por comparaciones múltiples Kruskal-Wallis o Twowayanova seguido por Tukey. La expresión de los mRNAs se normalizó ($2^{-\Delta\Delta Ct_{method}}$). 18S como referencia. Todos los datos se analizaron mediante el software estadístico GraphPadPrism 7. A $p < 0.05$ se consideró significativo.

Resultados: Eplerenona redujo el efecto de HFD en: la ganancia de peso ($p=0,0012$), niveles de glucosa en ayunas ($p=0,0118$), TTG ($p=0,0337$) y la acumulación de grasa% ($p=0,0097$). La dieta HFD aumentó el tamaño del adipocito ($p < 0,0001$) y la acumulación de lípidos en el hígado ($p < 0,0001$), efecto suprimido por eplerenona ($p=0,0028$ y $p < 0,0001$ respectivamente). En el TA, HFD aumentó significativamente los niveles de ARNm de las moléculas de RAAs AT1R ($p = 0.0013$), AT2R ($p = 0.0334$), CYP11B2 ($p = 0.0035$), MR ($p = 0.0067$) en relación a los alimentados con ND, HFDE presentó niveles de ARNm más bajos que HFD. Resultados similares se obtuvieron con la expresión de moléculas proinflamatorias, HFD aumentó expresión del RNAm de Interleukina-6 ($p = 0.0334$), HSP90 ($p = 0.0338$) and aP2 ($p = 0.0334$).

Conclusiones: El bloqueo del MR atenúa la Resistencia a insulina relacionada con la obesidad, en parte a través de la reducción de la activación del RAAS, progresión inflamatoria y la inducción de citoquinas sugiriendo un potencial terapéutico de Eplerenone para el tratamiento de la obesidad y sobrepeso.

Financiamiento: Millennium Institute on Immunology & Immunotherapy IMII P09/016-F (CEF-AK), FONDECYT 1160695 (CEF) y 11180739 (MCO). Se agradecen los servicios entregados a UC CINBIOT Animal Facility funded by PIA CONICYT ECM-07, the Program for Associative Research of the Chilean National Council for Science and Technology.