

Papel de la angiotensina II producida en el adipocito en el desarrollo del síndrome metabólico

Role of angiotensin II produced in the adipocyte in the development of the metabolic syndrome

GUSTAVO MÁRQUEZ-SALOM • COROZAL
PATRICIO LÓPEZ-JARAMILLO • BUCARAMANGA

Resumen

La descripción de las funciones del adipocito y del repertorio de sustancias que produce para la homeostasis glucosídica y lipídica, regulación termogénica y almacenamiento y distribución de grasa, permitió identificar al angiotensinógeno y a la angiotensina II como factores importantes para la diferenciación adipocitaria y para la regulación del tamaño de la reserva grasa en respuesta a cambios nutricionales. En el presente artículo revisamos los datos que confirman la existencia de la maquinaria bioquímica necesaria para la síntesis de angiotensina II en adipocitos humanos, y las evidencias que sugieren una importancia protagónica de la angiotensina II producida en el adipocito como un factor causal del síndrome metabólico. Nosotros proponemos que la mayor producción de angiotensina II en el tejido adiposo visceral en pacientes con obesidad abdominal es uno de los principales factores causales en el desarrollo del Síndrome Metabólico. (Acta Med Colomb 2004;29:112-116)

Palabras clave: adipocitos, obesidad, funciones de la célula adiposa, angiotensina II, síndrome metabólico.

Abstract

The description of the adipocyte functions and the role of numerous substances secreted by adipose cells for glucose and lipids homeostasis, thermal regulation, fat storage and distribution, allowed the identification of the angiotensinogen and angiotensin II as important factors for the adipocyte differentiation as well as for the regulation of the adipose reserve responding to nutritional changes and challenges. In this article we review the data that confirm the presence of the necessary biochemistry and molecular machinery required for the synthesis of angiotensin II in human adipose cells and the evidence which may suggest its protagonist role as causal factor for the Metabolic Syndrome. We propose that one of the most important factors for the development of the Metabolic Syndrome is the higher expression of angiotensin II in the visceral adipose tissue of the obese patients. (Acta Med Colomb 2004;29:112-116)

Key words: adipocytes, obesity, adipose cell functions, angiotensin II, Metabolic Syndrome.

Funciones endocrinas de los adipocitos

Son tan variadas y sorprendentes las múltiples funciones endocrinas de la célula adiposa que pese a los avances en el conocimiento de las mismas, en el momento no se conocen totalmente todas las propiedades ni completamente los papeles fisiológicos y fisiopatológicos de la gran cantidad de compuestos peptídicos y no peptídicos sintetizados y liberados por el tejido adiposo. Hormonas, citocinas y enzimas sintetizadas y liberadas

Dr. Gustavo Márquez-Salom: MD, FACP (Hon) Presidente Asociación Colombiana de Medicina Interna, Bogotá, D.C.; Dr. Patricio López-Jaramillo: PhD Fundación Cardiovascular de Colombia, Bucaramanga

Correspondencia al Dr. Gustavo Márquez Salom. Cra 16A No. 77-11 Oficina 204, Tel: 2368994, 2368682 Bogotá, Colombia

E-mail: gusmar52@hotmail.com
Recibido: 30/04/2004. Aceptado: 28/07/2004.

en los adipocitos constituyen una red molecular de comunicación entre ellos y otros órganos como hipotálamo, hígado, páncreas, músculo esquelético y riñones. Las señales endocrinas, paracrinas y autocrinas generadas en el adipocito intervienen en la homeostasis glucosídica y lipídica, en la termogénesis y en el control de la ingesta, convirtiéndose el adipocito en una célula generadora de mecanismos de regulación metabólica, neuroendocrina, inmunológica y cardiovascular (1, 2). Los adipocitos son capaces de modificar sensiblemente su tamaño, así, hasta en 20 veces su diámetro y en varios cientos de veces su volumen, para lo cual disponen de todas las enzimas de la lipólisis y de la lipogénesis necesarias para producir estos dramáticos cambios morfológicos. Se ha propuesto que los cambios del adipocito se dan como una adaptación homeostática que pretende mantener al individuo libre de sobrepeso y obesidad, acudiendo a modificaciones en la diferenciación, volumen y distribución del tejido adiposo. Para esto el propio adipocito produce una serie numerosa de sustancias que están implicadas en procesos que regulan múltiples funciones orgánicas con el fin de evitar la excesiva acumulación de tejido graso. Entre estas sustancias con actividad biológica destacamos: leptina, lipoproteinlipasa (LPL), proteína estimuladora de acilación (ASP), proteína que transfiere ésteres de colesterol (CETP), proteína que se une al retinol (RBP), apo E, proteína que se une a ácidos grasos (FABP o Ap2), enzima málica, acyl CoA sintasa, glicerol 3 fosfato deshidrogenasa, ácidos grasos libres, angiotensinógeno, angiotensina II (AU), catepsinas D y G, enzima convertidora de la angiotensina, factor de necrosis tumoral alfa (FNT α), interleucina 6 (IL-6), proteína-Agouti, monobutirina, factor de crecimiento similar a la insulina (IGF1), factor de crecimiento de fibroblasto (FGF-2), factor de crecimiento transformante beta (TGF β), inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), prostaciclina (PGI $_2$, PGF 2α , PGE $_2$), adiponectina, resistina, adiposina, hormonas esteroides, glucocinasa, fosfoenolpiruvato, carboxikinas, Glut 4 y PI3K. Adicionalmente se ha identificado en los adipocitos la presencia de receptores PPAR y de receptores ATI Y AT2 para la angiotensina II.

La leptina induce reducción de la ingesta por menor expresión de neuropéptido Y a nivel hipotalámico e influye en la termogénesis favoreciendo la expresión de la proteína desacoplante 2 (UPC 2) para aumentar la temperatura corporal y reducir la producción de ATP en la célula β pancreática con detrimento del primer pico de secreción insulínica.

La lipoproteinlipasa hidroliza triglicéridos y regula el ingreso de los ácidos grasos libres (AGL) al tejido adiposo. La insulina y los glucocorticoides son sus estimulantes fisiológicos y se considera que en conjunción con estos últimos se logra determinar la distribución topográfica de la grasa corporal y la aparición de obesidad visceral.

La proteína que transfiere ésteres de colesterol se incrementa por inanición, por dietas altas en colesterol o

por estímulo con insulina. Participa en la transferencia de colesterol esterificado de las HDL a las VLDL.

La proteína que se une al retinol participa en el metabolismo y almacenamiento de los retinoides en el tejido adiposo.

La proteína que se une a los ácidos grasos (FABP o aP2) se localiza en el citosol del adipocito y moviliza los AGL en la fase acuosa del citosol y los conduce a los organelos membranosos intracelulares para su esterificación u oxidación.

La sintasa de ácidos grasos, la glicerol 3 fosfato deshidrogenasa y la proteína estimuladora de acilación fomentan la síntesis de triglicéridos y su depósito en el tejido adiposo.

La IL-6 aumenta la termogénesis (en conjunto con IL1), interfiere en la vía de señalización de la leptina en el hipotálamo y estimula la síntesis de proteínas de fase aguda.

El FNT α interfiere con la vía de señalización de la insulina, aumenta la expresión de IL-6 y de leptina y altera la función de la LPL. También reduce la expresión de GLUT-4.

La proteína-Agouti no tiene aún papel definido pero se ha propuesto su influencia en desarrollo de resistencia a la insulina y en la regulación de algunas funciones del adipocito.

La monobutirina estimula vasodilatación y angiogénesis.

Los factores de crecimiento de fibroblasto y el transformante beta estimulan la proliferación celular de preadipocitos y la celularidad en los depósitos de grasa. El factor de crecimiento transformante beta aumenta la expresión de RNAm del PAI-1 en forma similar a como lo hace la insulina. El FNT α y la interleucina 1b estimulan la secreción de proteína PAI y contribuyen a su mayor concentración en obesidad y resistencia a la insulina.

El factor de crecimiento similar a la insulina estimula la proliferación celular y es mediador de hormona de crecimiento en diversos tipos de células.

Las prostaciclina (PGI $_2$, PGF 2α , PGE $_2$) participan en el proceso de diferenciación del preadipocito mediante una acción paracrina.

La adiponectina se correlaciona negativamente con el IMC y cantidad de grasa visceral y es modulada por insulina.

La resistina, secretada por adipocitos maduros suscita aún controversia por falta de conocimiento preciso de su papel en la obesidad y resistencia a la insulina, pero sus niveles están estrechamente vinculados al agonismo de receptores PPAR γ .

La adiposina al igual que la cardioponectina participa en la vía alterna del complemento.

La aromatización de andrógenos a estrógenos se lleva también a cabo en el tejido adiposo. El aumento de la enzima 11-hidroxiesteroide- β deshidrogenasa, que interconvierte Cortisol y cortisona, se ha señalado como un factor contributivo a la obesidad androide.

La presencia de glucocinasa, fosfoenolpiruvato carboxikinasa, GLUT 4 y PI3K representan capacidad para la incorporación de glucosa y su metabolismo dentro de los adipocitos.

Entre los receptores PPAR, la isoforma γ es la más abundante en el tejido adiposo. Intervienen en la expresión y represión de genes de sustancias que son claves en las funciones adipocitarias, tales como leptina, FNT α , GLUT 4, LPL, FABP, carnitín palmitoil-transferasa y posiblemente, resistina. Se activan por metabolitos del ácido araquidónico y AGL que son ligandos naturales.

Es importante destacar que hay un número de las sustancias adipocíticas con acción opuesta a la insulina entre las ya mencionadas: leptina, resistina, FNT α , IL-6, UPC-2, Proteína-Agouti y Adipsina/ASP. También hay sustancias con acción similar a la insulina como IGF-1 y de cierta manera la adiponectina. Cabe entonces suponer que el agonismo y antagonismo de estas sustancias interviene necesariamente en la homeostasis glucosídica, lipídica y en la resistencia a la insulina.

Angiotensina II sintetizada en el adipocito y síndrome metabólico

La comprensión del papel que el angiotensinógeno y la angiotensina II tienen en el adipocito visceral es fundamental para establecer la propuesta de que dentro del origen multifactorial del síndrome metabólico, los efectos promovidos por la angiotensina II son esenciales.

Bien sabemos que la obesidad se ha relacionado con altas concentraciones de angiotensinógeno plasmático, con mayor actividad de la renina plasmática, con mayor concentración de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) tisular y con niveles más altos de aldosterona plasmática (3). También es conocido que la pérdida de peso resulta en disminución de las concentraciones de renina, de aldosterona y de la presión sanguínea. Por otro lado está bien demostrado que cuando el aporte calórico es excesivo y sostenido el resultado es obesidad, siendo que en algunas poblaciones ésta es particularmente de tipo abdominal y relacionada con mayor resistencia a la insulina, dislipidemia caracterizada por bajos niveles de HDL y triglicéridos altos, como es el caso de la población colombiana (4). El organismo entonces desarrolla procesos para evitar la obesidad entre los cuales se destaca el que la masa adipocitaria expandida expresa hormonas como la leptina, la cual pretende inhibir el apetito y ajustar la termogénesis a la mayor ingesta. Así, la inhibición de la pulsión alimentaria y la mayor generación de calor son mecanismos efectivos para preservarnos del aumento de peso. Sin embargo, el aumento de la termogénesis y la hiperleptinemia estimulan otros mecanismos adicionales mediados por el sistema nervioso simpático que afectan la presión arterial, el balance renal del sodio y el tono de las arteriolas. Estos últimos mecanismos se acentúan en la medida en que el incremento crónico y sostenido de la leptina lleva a un estado de "leptino-resis-

tencia", estado en el cual la hormona pierde sus acciones fisiológicas (5). Pero además, el aumento de la leptina produce mayor expresión de UPC 2 (proteína desacoplante 2) en una acción mediada por PPARs, la cual interfiere con la cadena respiratoria mitocondrial en las células beta pancreáticas, lo que lleva a una reducción en la generación de ATP y bloqueo del primer pico de secreción insulínica. Este mecanismo compensatorio busca oponerse al efecto lipogénico de la insulina y evitar más almacenamiento lipídico. Infortunadamente la consecuencia derivada de la alteración en la secreción de insulina es la menor eficacia para mantener la euglucemia y la pérdida de la capacidad de homeostasis glucosídica. Por otro lado, la hiperleptinemia al mediar la activación simpática y el aumento de la reabsorción renal de sodio, lleva a incremento de la presión arterial, a lo cual se suma la mayor expresión de angiotensinógeno por los adipocitos expandidos con la finalidad de generar angiotensina II destinada a activar la diferenciación del adipocito y regular el tamaño de la reserva grasa en respuesta a los cambios nutricionales. Este papel de la angiotensina II es mediado por la interacción con su receptor ATI, pues se demostró que en ratas tratadas con losartán se obtuvo una disminución de la almohadilla grasa, de peso y del tamaño de los adipocitos, independientemente de la ingesta alimenticia, resultado que contrasta con los observados en los animales controles que recibieron placebo (6).

Van Harmelen y colaboradores (7) demostraron que la expresión del gen de angiotensinógeno en tejido adiposo en obesos humanos estuvo incrementada dos veces en relación con la expresión del gen en sujetos no obesos ($p=0.01$). Estas observaciones están de acuerdo con los resultados de otros grupos que reportaron que la expresión del gen del angiotensinógeno es inducida por dietas altas en grasa, o por la presencia de ácidos grasos libres e insulina, situaciones todas que se correlacionan con niveles altos de presión arterial (8).

Karlsson y colaboradores (9) demostraron que el tejido adiposo humano expresa angiotensinógeno y que además contiene las enzimas del SRA y también del sistema renina-angiotensina como las quimasas, con lo cual estaría asegurada la producción de angiotensina II por vías diferentes. Estos autores propusieron entonces la existencia de un papel contributivo de la angiotensina II de origen adipocítico en la hipertensión relacionada con la obesidad (9).

Jones y colaboradores analizaron (6) los efectos de la angiotensina II sobre el metabolismo lipídico en adipocitos 3T3-L1 y células adiposas humanas, y observaron que efectivamente la angiotensina II se une a receptores adipocitarios de membrana que son mayoritariamente del tipo AT2, ya que la angiotensina fue desplazada sólo con dosis muy altas de losartán y fácilmente con P-186, un antagonista de los receptores AT2. Comprobaron además la existencia de efectos de la angiotensina II sobre el almacenamiento de triglicéridos y sobre las actividades y expresión de enzimas lipogénicas claves como la sintasa

de ácidos grasos (FAS) y glicerol-3-fosfato deshidrogenasa (GPDH) en todos los grupos celulares estudiados y mantenidos en cultivos primarios. Relevante fue el hallazgo de un significativo aumento en el contenido de triglicéridos (hipertrofia celular por almacenamiento lipídico) y en la actividad de las enzimas antes mencionadas, efectos que fueron mediados principalmente a través de receptores de membrana AT2. Sin embargo, no descartaron que los efectos sobre las enzimas lipogénicas se deban a una acción dual sobre receptores AT2 y AT1 ya que la adición de losartán resultó en atenuación, no obstante su incapacidad de penetrar al interior de la célula, donde se presume que predominan receptores AT1 nucleares. Por consiguiente podría especularse que hay también receptores AT1 en la membrana o que el losartán tiene propiedades que van más allá de las mediadas por receptores AT1. También observaron que la angiotensina II aumentó la tasa de transcripción de genes *ob* y que la insulina aumentó los niveles de RNAm del angiotensinógeno en adipocitos 3T3-L1 (6).

Con los antecedentes expuestos, es pertinente pensar que el fracaso de la leptina para impedir el desarrollo de obesidad, especialmente de la abdominal, pudiera de cierta forma equipararse con el fracaso de la mayor producción de angiotensina II en el adipocito, la cual no logra ganar la partida en el sujeto comedor desmedido e inveterado, generando más bien, y desafortunadamente, un impacto negativo en los sistemas cardiovascular y metabólico, coadyuvado este impacto negativo por otras señales también adipocitarias como la elevación de ácidos grasos libres producto de la lipólisis y el incremento del FNT α , entre otras. Es bien conocido que un aumento de FNT α lleva a disfunción endotelial (10, 11). En este sentido recientemente demostramos que en células endoteliales humanas cultivadas, la angiotensina II, a través del receptor AT1, estimula la producción de FNT α , el cual a su vez activa a la metaloproteína 2, la cual induce la pérdida de la función endotelial (12).

En su conjunto las evidencias de las que actualmente disponemos sugieren que el angiotensinógeno, tiene en el adipocito el mismo papel que en otros tejidos como sustrato para la síntesis de angiotensina II, la cual se forma en el adipocito de frente a la presencia de insulina y de dietas altas en grasas y ácidos grasos libres. Frente a estos, y posiblemente otros retos, el resultado es una mayor producción de angiotensina II en el paciente obeso o en el transgresor alimentario, independientemente de que exista hiperglicemia. Esta mayor producción de angiotensina II adipocítica sería la responsable de inducir estrés oxidativo con insulino-resistencia, disfunción endotelial y morbi-mortalidad cardiovascular.

Una nueva hipótesis

Con estos antecedentes proponemos que la mayor expresión de angiotensina II a partir del adipocito visceral en el paciente obeso y dislipidémico es una causal impor-

tante del síndrome metabólico. Los efectos deletéreos de la angiotensina II empeorarán cuando aparezca hiperglicemia, ya que ésta entrará a modular directamente la producción celular de angiotensina II, agravando las señales mitogénicas proliferativas, el estrés oxidativo, la disfunción endotelial y la insulina-resistencia. Además, el importante papel de la angiotensina II producida en el adipocito visceral se refuerza por la observación de que el nivel de angiotensinógeno en tejido graso visceral es casi el doble que en tejido graso subcutáneo. Por esta razón y por la relación establecida entre obesidad visceral y síndrome metabólico, es necesario determinar la producción de angiotensina en tejido adiposo visceral en pacientes obesos y con síndrome metabólico para confirmar nuestra propuesta.

En soporte de nuestra hipótesis importantes ensayos clínicos como el CAPPP (13), HOPE (14) y LIFE (15) demostraron que la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina y de los receptores AT1, tienen un efecto beneficioso para mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir la incidencia de diabetes mellitus tipo 2.

Conclusiones

La expresión de angiotensinógeno por los adipocitos humanos y la existencia de las enzimas necesarias para producir angiotensina II a partir de diferentes vías en el tejido adiposo, respalda la importancia que el sistema R-A tiene en la función de diferenciación y regulación adipocíticas. La mayor producción de angiotensinógeno en sujetos obesos y en respuesta a dieta alta en ácidos grasos libres e insulina, situaciones que cursan con niveles más altos de presión arterial, permite considerar el impacto endotelial y cardiovascular que conlleva la puesta en marcha de mecanismos mediados por angiotensina II producida en el propio adipocito. La respuesta metabólica en adipocitos humanos a esta última se pone en evidencia por la hipertrofia celular por almacenamiento lipídico de triglicéridos y expresión de enzimas claves en la síntesis de estos lípidos, como mecanismo para la regulación del tamaño de la reserva grasa frente a cambios nutricionales. El costo que se cobra por el efecto homeostático de la angiotensina II sobre el metabolismo lipídico tiene el potencial de generar las condiciones del síndrome metabólico sin que se presente hiperglucemia. Nuestra hipótesis es que la angiotensina II tiene un papel protagónico como causal del síndrome metabólico por su hiperactividad en el tejido adiposo visceral. Creemos que es fundamental profundizar en la investigación de la producción de angiotensina II en el tejido adiposo visceral en pacientes obesos y con síndrome metabólico. Pensamos que estos conocimientos dentro del contexto de todas las funciones adipocíticas consideradas en conjunto son responsables de la resistencia a la insulina, inflamación, disfunción del endotelio y del impacto cardiovascular cuando falla el "adipostato".

Referencias

- 30 **González Hita M, Bastidas Ramírez B, Madrigal Ruiz B, Godínez S, Panduro A.** Funciones endocrinas de la célula adiposa. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2002;**10**:140-146.
- 40 **Moreno M, Martínez J.** El tejido adiposo: órgano de almacenamiento y órgano secretor. *Anales de la Salud, Universidad de Navarra* 2003;**47**:S1-S16.
- 50 **Egan BM, Greene EI, Goodfriend TL.** Insulin Resistance and cardiovascular disease. *Am J Hyperten* 2001;**14**:116S-125S.
- 40 **Pérez M, Casas JP, Cubillos LA, Serrano NC, Silva FA, Morillo CA, López-Jaramillo P.** Using waist circumference as screening tool to identify Colombian subjects at cardiovascular risk. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2003;**10**:328-335
- 70 **Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J.** Obesity Hypertension: Role of Leptin and Sympathetic Nervous Sistem. *Am J Hyperten* 2001 ;**14**:103S-115S.
- 80 **Jones BH, Standridge MK, Moustaid N.** Angiotensin II increases Lipogenesis in 3T3-L1 and Human Adipose Cells. *Endocrinology* 1997;**138**:1512-1519.
- 90 **Van Harmelen V, Ariapart P, Hoffstedt J, Lundkvist I, Bringman S, Arner P.** Increased adipose angiotensinogen gene expression in human obesity. *Obesity Research* 2000;**8**:337-341.
- : 0 **Jones BH, Standridge MK, Taylor JW, Moustaid N.** Angiotensinogen gene expression in adipose tissue: analysis of obese models and hormonal nutritional control. *Am J Physiol* 1997; **273**: R236-R242.
- : 0 **Karlsson C, Lindell K, Ottosson M, Sjostrom L, Carlsson B, Carlsson L.** Human Adipose Tissue Expresses Angiotensinogen and Enzymes Required for Its Conversion to Angiotensin II. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;**83**:3925-3929.
10. **López-Jaramillo P, Casas JP.** Blockade of endothelial enzymes new therapeutic targets. *Journal of Human Hypertension* 2002;**16**(S1):100-103.
- 330 **López- Jaramillo P. Casas JP.** Endothelial dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. *Journal of Human Hipertensión* 2002;**16**(S1):31 -37
- 340 **Arenas IA, Xu Y, López- Jaramillo P, Davidge ST.** Angiotensin II induced MMP-2 release from Endothelial Cells is mediated by TNF alpha. *American Journal of Physiology* 2004;**286**:C779-C784.
13. **Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al.** Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999;**353**: 611-616.
14. The Hearth Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;**342**:145-153.
15. **Lindholm LH, Isben H, Borch-Johnsen K, et al.** Risk of new-onset diabetes in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *JHypertens* 2002;**20**:1879-1886.