

Síndrome metabólico y sistemas renina angiotensina tisulares

Ana Belén Segarra Robles / Inmaculada Banegas Font / Manuel Ramírez Sánchez / Isabel Prieto Gómez

Resumen

El síndrome metabólico se corresponde con una serie de alteraciones metabólicas y endocrinas que suelen aparecer de forma asociada en un mismo individuo, destacando entre ellas la obesidad de tipo abdominal, intolerancia a la glucosa e hipertensión. La relevancia e importancia social de esta patología queda de manifiesto si consideramos que en los países desarrollados se estima que cerca del 30% de la población adulta podría estar afectada, porcentaje que se eleva hasta más del 70% en la población diabética.

A pesar de las dificultades a la hora de definir esta patología, parece existir consenso en que la resistencia a la insulina es la alteración que mejor la define, siendo especialmente interesante la relación entre los mecanismos subyacentes a la resistencia a la insulina y la hipertensión, ya que la aparición de resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 es significativamente menor en pacientes hipertensos tratados con inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (ECA)

o bloqueantes de los receptores de la angiotensina (BRA). Este efecto es debido, al menos en parte, a un aumento en la expresión de los transportadores GLUT4. Hasta el momento se han llevado a cabo numerosos estudios para tratar de esclarecer las posibles interacciones entre las señales intracelulares de la AngII y la insulina, pero poco es lo que se sabe sobre el posible papel de otros componentes del sistema renina-angiotensina (SRA), entre los que destacan la Ang IV y la des-Asp-Ang I (Ang 2-10).

Actualmente sabemos que tejidos que no participan directamente en el modelo clásico del SRA poseen sistemas locales, entre ellos el tejido adiposo, el riñón y la pared vascular. Las angiotensinas formadas localmente en estos tejidos, actuando de forma paracrina o autocrina, parecen estar detrás no sólo de la aparición del síndrome metabólico, sino también de sus principales complicaciones renales y cardiovasculares.

Sin duda, los descubrimientos más apasionantes sobre la relación de las

Palabras clave: Síndrome metabólico. Sistemas renina-angiotensina tisulares. Resistencia a la insulina

Fecha de recepción: Febrero 2009

El Síndrome Metabólico

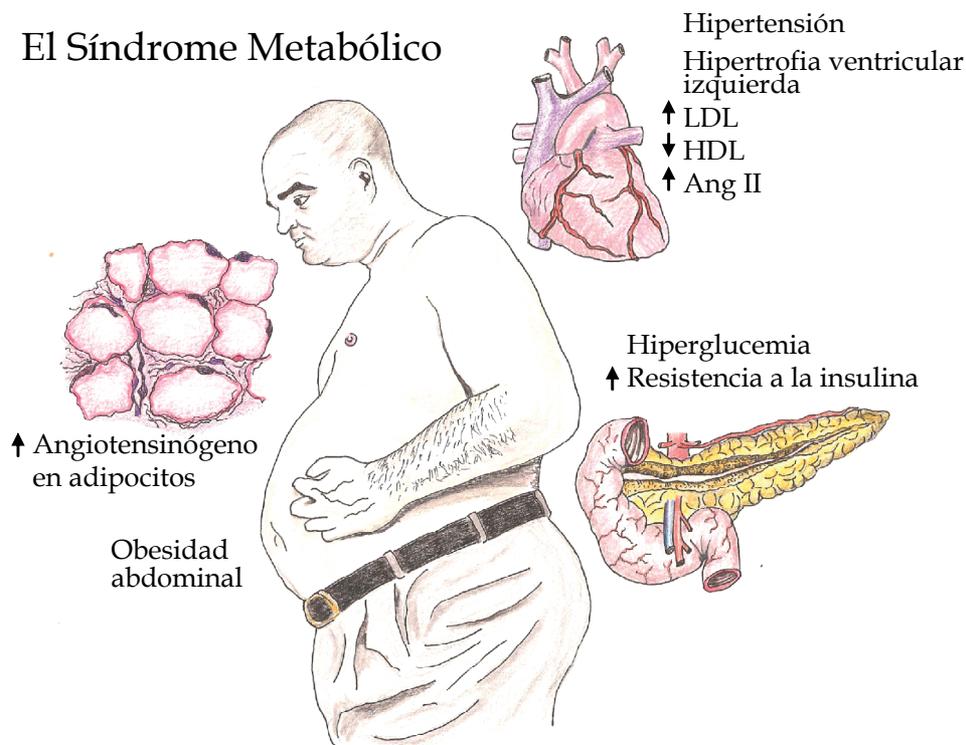


Figura 1. La imagen ilustra algunas de las características más significativas presentes en el síndrome metabólico. El bloqueo del SRA mediante inhibidores del ECA o antagonistas del receptor AT_1 , mejora la resistencia a la insulina y disminuye el tamaño de los adipocitos (ver texto).

angiotensinas tisulares y el síndrome metabólico se han encontrado en el cerebro. Es bien conocido el papel del SRA cerebral en el control de la presión arterial, pero también hay resultados que apuntan a un importante papel de dicho sistema en el control de la ingesta, el peso corporal y distintos parámetros metabólicos. Los datos obtenidos hasta el momento demuestran que la supresión del SRA cerebral podría tener como consecuencia una mayor protección frente a varias de las alteraciones asociadas al síndrome metabólico, como el aumento de peso, la hipertensión y la resistencia a la insulina; lo que abre la puerta a

la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas.

Síndrome Metabólico

El «síndrome metabólico», también llamado «síndrome X», se corresponde con una serie de alteraciones metabólicas y endocrinas que suelen aparecer de forma asociada en un individuo (figura 1). Entre estas alteraciones destacan: obesidad (principalmente de tipo abdominal), intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, disminución en los niveles de HDL colesterol, al tiempo que aumentan en sangre las cantidades de LDL

colesterol y triglicéridos, hipertrofia ventricular izquierda e hipertensión (Leung y de Gasparo, 2006). Cuando al menos tres de estas patologías se diagnostican de forma simultánea en un individuo, hablamos de «síndrome metabólico» (Kannel, 2000). Dentro de las anomalías indicadas con anterioridad, la aparición de la resistencia a la insulina parece tener un papel central, por lo que también es común que se hable del «síndrome de resistencia a la insulina». Por otro lado, cuando estas alteraciones se presentan en un individuo, con el tiempo van a propiciar la aparición de aterosclerosis y el aumento del riesgo cardiovascular, por lo que también se emplea para denominarlo el término «síndrome cardiometabólico» (Hansen, 1999). Sin lugar a dudas, la multitud de términos empleados para hacer referencia a esta alteración es reflejo de su complejidad y de las dificultades que existen para definirla. De hecho, además de las alteraciones a las que nos hemos referido con anterioridad, hay muchos otros estados patológicos que se han asociado con el síndrome metabólico, por nombrar algunos: estado proinflamatorio (Haffner, 2006) y protrombótico (Eckel y cols., 2005), disminución en los niveles de adiponectina (Lihn y cols., 2005) y aumento en los de leptina (Leyva y cols., 1998), bajas cantidades de magnesio en suero (Guerrero-Moreno y Rodríguez-Morán, 2002) y altas de ácido úrico (Schachter, 2005) e hierro (Bozzini y cols., 2005), apnea del sueño (Vgontzas y cols., 2005), síndrome del ovario policístico (Ehrmann y cols., 2006), y

disminución en los niveles de andrógenos (Blouin y cols., 2005).

La importancia social del síndrome metabólico se pone de manifiesto si tenemos en cuenta que actualmente se estima una prevalencia entre el 10 y el 30% en la población adulta de los países desarrollados (los datos varían dependiendo de la definición que se utilice), y que ésta va en aumento. Se sabe que la prevalencia es directamente proporcional a la edad del individuo, el grado de obesidad (estimado por medio del BMI), la hiperglucemia y la hipertensión. Sorprendentemente alta es la incidencia de esta alteración entre la población de diabéticos (70-90%). Las principales consecuencias del síndrome metabólico se relacionan con un mayor riesgo de padecer diabetes tipo 2, hipertensión, enfermedades renales crónicas y, sobre todo, enfermedades cardiovasculares (Lakka y cols., 2002). Los elevados niveles de glucosa, junto con el incremento en las cantidades de ácidos grasos libres en sangre son responsables de la aparición de estrés oxidativo y de un estado proinflamatorio generalizado en el organismo que conducen a la disfunción endotelial la cual, junto con la resistencia a la insulina, va a ser la causante de la aparición de alteraciones cardiovasculares (Ceriello y Motz, 2004).

Resistencia a la insulina y sistema renina-angiotensina

A pesar de las dificultades a la hora de definir esta patología, parece existir consenso en que la resistencia a la insulina es la alteración que mejor

define la fisiopatología del síndrome metabólico. El principal desencadenante de la resistencia a la insulina parece ser el aumento de ácidos grasos no esterificados circulantes (Eckel, 2005), aunque los mecanismos moleculares que relacionan la aparición de la resistencia a la insulina con el síndrome metabólico aún no se conocen con profundidad, y parecen ser bastante complejos.

Muy interesante parece la relación entre los mecanismos moleculares subyacentes a la resistencia a la insulina y otra de las alteraciones típicas del síndrome metabólico: la hipertensión. Las primeras evidencias de esta relación se obtuvieron en estudios clínicos en los que se pudo observar que la aparición de resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 eran significativamente menores en pacientes hipertensos tratados con inhibidores del ECA (enzima convertidor de angiotensina) o bloqueantes de los receptores de la angiotensina (BRA) (Zandbergen y cols., 2006). En los estudios realizados con animales de experimentación, el tratamiento con BRA mejora significativamente la sensibilidad a la insulina en ratas alimentadas con dieta alta en fructosa, efecto que se ha relacionado con cambios en la composición de las fibras musculares esqueléticas y la disminución en la expresión del TNF- α (Togashi y cols. 2000), y en ratas Zucker obesas, donde el tratamiento con BRA también mejora la tolerancia a la glucosa, al menos en parte, por un aumento en la expresión de los transportadores GLUT4 (Henriksen y cols., 2001). También se ha comprobado que el tratamien-

to con valsartan (un bloqueante del receptor AT₁) incrementa la fosforilación del sustrato del receptor de la insulina (IRS-1) y la translocación de los GLUT4 a la membrana plasmática (Horiuchi y cols., 2006, Wei y cols., 2006). El Losartan (otro bloqueante del receptor AT₁) ha demostrado también tener efectos sobre la glucemia mediante cambios en el sistema IGF-I (Zandbergen y cols., 2006).

Se sabe que el receptor AT₁ de la angiotensina está acoplado a una serie de segundos mensajeros intracelulares que podrían interferir en las rutas de translocación de los GLUT4, y se piensa que a través de estos segundos mensajeros la AngII alteraría la fosforilación de los IRS-1 y la activación de la proteína quinasa B por la PI3-quinasa (Mehta y Griendling, 2006). Por otro lado, también es conocido que las especies reactivas de oxígeno (ERO) juegan un importante papel en el desarrollo de la resistencia a la insulina, y que la Ang II está directamente implicada en el control de la producción de dichas especies reactivas, ya que parece que el aumento en los niveles de estrés oxidativo está detrás de los efectos de la Ang II sobre las respuestas presoras, el daño vascular y la resistencia a la insulina, efectos mediados por la activación de la NAD(P)H oxidasa (Horiuchi y cols., 2006) (Figura 2). Por lo tanto, aunque se han realizado numerosos estudios para tratar de esclarecer las posibles interacciones entre las señales intracelulares de la AngII y la insulina, poco es lo que se sabe sobre el posible papel de otros componentes del SRA, entre los que destacan la Ang IV y la Ang 2-10.

La Ang IV se forma in vivo a partir de la Ang II en dos pasos: en el primero de ellos la Ang II es metabolizada en Ang III por la aminopeptidasa A, y a continuación la aminopeptidasa M transforma a la Ang III en Ang IV (Wright y Harding, 1997). La aminopeptidasa A o glutamato aminopeptidasa (EC 3.4.11.7) forma parte de la familia M1 de las zinc metalopeptidasas, y es un enzima de membrana ampliamente expresado en mamíferos, sobre todo en cerebro. La aminopeptidasa M (E.C. 3.4.11.2) o alanina aminopeptidasa (aminopeptidasa N o CD13), es también una metalopeptidasa, miembro de la familia M1, unida a membrana y ubicuamente distribuida por distintos órganos y tejidos (Karamyan y Speth, 2007).

La Ang IV es un péptido biológicamente activo que ha demostrado intervenir en distintos procesos fisiológicos, fundamentalmente en el sistema nervioso central a través del receptor AT_1 , pero también mediante su unión específica al receptor AT_4 , que ha demostrado ser idéntico al enzima denominado «aminopeptidasa regulada por insulina» (IRAP), de nuevo una aminopeptidasa dependiente de Zn^{2+} (cisteína aminopeptidasa, E.C. 3.4.11.3). En relación con la homeostasis de la glucosa, parece que la Ang IV podría actuar como un inhibidor de la actividad catalítica de la IRAP y, puesto que la IRAP se localiza en las mismas vesículas citoplasmáticas que los GLUT4, la Ang IV podría interactuar con la captación de la glucosa por distintos tejidos (Stragier y cols., 2007).

En cuanto a la Ang 2-10, se trata de un péptido originado en distintos tejidos del organismo a partir de la Ang I por acción del enzima aspartato aminopeptidasa (AspAP, DAP, aminopeptidasa X, E.C. 3.4.11.21) una metaloproteínasa miembro de la familia M18 (Wilk y Wilk, 1998). En estudios recientes llevados a cabo en dos modelos animales de diabetes tipo 2 (ratones KKAY y ratas GK) este péptido ha demostrado tener un significativo efecto hipoglucemiante, y podría actuar como un antagonista fisiológico de la Ang II en el control de la glucemia, sin afectar a los niveles de presión arterial (Sim y cols., 2007), de hecho, el tratamiento con inhibidores del ECA no sólo disminuye los niveles de Ang II, sino que también aumenta los de Ang 2-10 (Sim y Qui, 2003).

En consecuencia, parece claro que otros componentes del SRA (aminopeptidasas A y M, Ang IV, AspAP y Ang 2-10), además de la Ang II, podrían estar directamente implicados en la interacción de este sistema hormonal con la insulina y con el mantenimiento de la glucemia.

Sistema Renina-Angiotensina en el tejido adiposo

Actualmente sabemos, y está documentado en una extensa bibliografía, que tejidos que no participan directamente en el modelo clásico del SRA poseen toda la maquinaria celular necesaria para generar los distintos tipos de angiotensinas (Fleming y cols., 2006). Entre ellos destacaría el tejido adiposo, ya que la presencia de un SRA local en los adipocitos ha sido

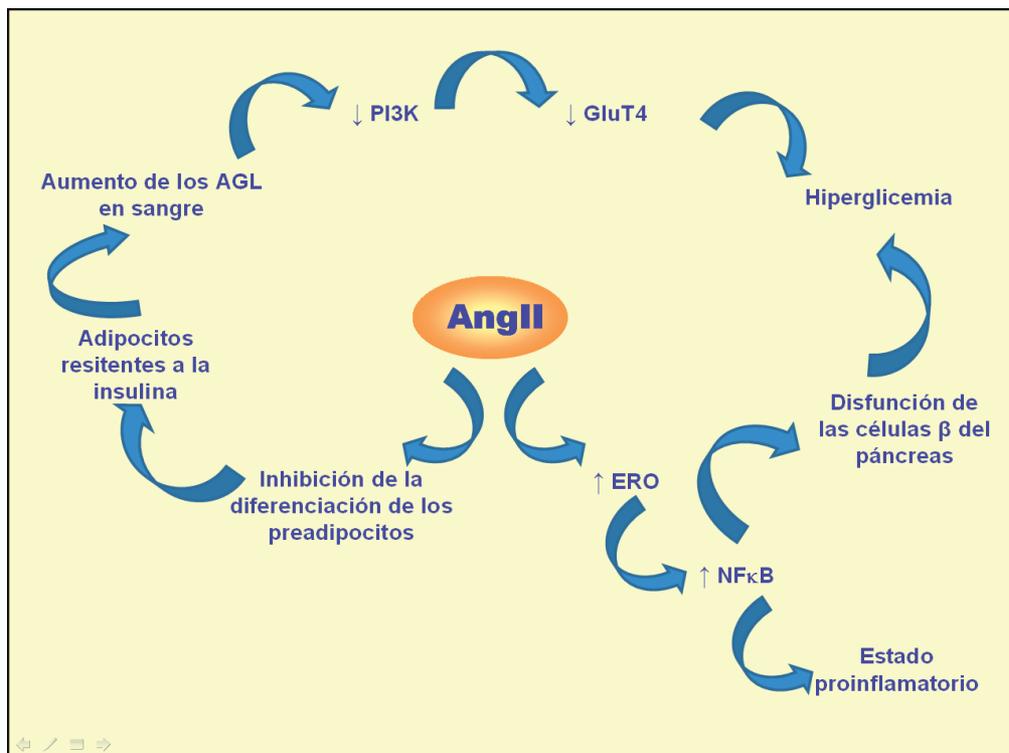


Figura 2. Esquema explicativo de la relación entre la AngII, la obesidad y la diabetes. La AngII, al tiempo que inhibiría la diferenciación de los preadipocitos, a través de la PI3-kinasa alteraría la translocación de los GluT4; y mediante el receptor AT1 aumentaría los niveles de estrés oxidativo (ERO), responsables del estado proinflamatorio y de la disfunción de las células β del páncreas.

descrita tanto en humanos, donde la expresión de los distintos componentes del SRA parece estar directamente relacionada con el peso corporal (Engeli y cols., 2005), como en modelos animales de experimentación, ya que en ratas Sprague-Dawley alimentadas con dieta alta en fructosa, la administración de inhibidores del ECA y bloqueantes de los receptores de la angiotensinas son capaces de reducir el tamaño de los adipocitos al tiempo que aumentan la sensibilidad a la insulina (Furuhashi y cols., 2004).

El SRA de los adipocitos estaría implicado en la regulación de la cantidad de tejido adiposo corporal por medio de su capacidad para inhibir la diferenciación de los preadipocitos a adipocitos maduros (sensibles a la insulina) y la lipogénesis en este tipo de células, potenciando la hipertrofia de los adipocitos existentes, por lo que la activación del SRA en este tejido podría contribuir al desarrollo de la obesidad y de la resistencia a la insulina, lo que ha sido demostrado en ratones transgénicos con sobreexpresión local de angiotensinógeno. Por últi-

mo, la secreción del angiotensinógeno por los adipocitos podría contribuir al aumento de los niveles de Ang II circulante y al establecimiento de la hipertensión (Kim y cols., 2006).

La relación entre la sensibilidad a la insulina y el bloqueo del SRA también parece demostrada en humanos, donde la administración de inhibidores del ECA o antagonistas del AT₁ incrementan la secreción de la adiponectina, una adipocina relacionada con la sensibilidad a la insulina, en pacientes con hipertensión y resistencia a la insulina (Furuhashi y cols., 2003). Parece probado que en humanos la activación del SRA en el tejido adiposo tiene lugar exclusivamente en los pacientes hipertensos (Engeli y cols, 2003). No obstante, aunque se considera clara la relación entre la expresión del SRA local en los adipocitos, la diferenciación de dichas células y la resistencia a la insulina, los resultados contradictorios obtenidos en roedores y en humanos hacen difícil especular sobre los mecanismos moleculares implicados en estos procesos.

Además, hay trabajos que demuestran que, en modelos animales de resistencia a la insulina e hipertensión, los componentes del SRA de los adipocitos pueden actuar mediante mecanismos endocrinos sobre la expresión de genes relacionados con el SRA de otros órganos periféricos, entre los que se encuentra el riñón. Estos resultados apoyarían el papel crucial del SRA del tejido adiposo en el establecimiento del síndrome metabólico y algunas de sus principales patologías asociadas, como la hipertensión o la resistencia a la insulina (Kim y cols., 2006).

Sistema Renina-Angiotensina Intrarrenal

En el riñón están presentes los distintos péptidos del sistema, que se generan por mecanismos independientes a los del SRA sistémico. Además, se sabe que la Ang II circulante es captada por las células de los túbulos proximales, por lo que la concentración de dicho péptido en el riñón puede ser más elevada que la de la sangre. Existen evidencias que demuestran que la activación inapropiada del SRA renal puede contribuir al establecimiento de la hipertensión y al daño renal (una de las principales complicaciones del síndrome metabólico), lo cual destaca la importancia del estudio de aquellos mecanismos que regulan de forma independiente el SRA intrarrenal (Kobori, y cols, 2007).

También hay estudios que apoyan una relación directa entre la resistencia a la insulina y el SRA renal. En cultivos de células renales se ha demostrado una estimulación directa de la expresión del angiotensinógeno por la glucosa, y la insulina es necesaria para la contracción de las células mesangiales por la AngII; además, la insulina aumenta la expresión del receptor AT₁ en estas células, lo que apoyaría una estimulación del SRA intrarrenal en los estados de resistencia a la insulina (Sarafidis y Ruilope, 2006).

Sistema Renina-Angiotensina Cardiovascular

Al igual que ocurre en el riñón, todos los componentes del SRA han sido descritos en los cardiomiocitos,

así como en las células endoteliales y musculares de la vasculatura. Por lo tanto, todos estos tipos celulares son capaces de generar angiotensinas. Los estímulos pro-inflamatorios o proaterogénicos son capaces de activar este SRA local, lo que a su vez aumenta la producción de radicales libres e induce estrés oxidativo en la pared vascular (Fleming y cols., 2006).

Estudios relativamente recientes demuestran que este SRA local está implicado en la aparición de daño vascular en los pacientes con diabetes tipo 2 o en el síndrome metabólico (Sowers, 2004). En cultivos de células de la pared vascular, la insulina a altas concentraciones estimula la producción de Ang II, y en ratas alimentadas con una dieta alta en fructosa la inhibición del SRA con enalapril incrementa la actividad de la óxido nítrico sintasa endotelial (ONSe). De especial interés es la relación en este modelo animal entre los componentes del SRA local, el óxido nítrico (ON) y las ERO. En las ratas a las que se les administran dietas altas en fructosa, las ERO están aumentadas, lo que podría interferir con la producción de ON. Esto, junto a la inhibición directa de la actividad ONS en estos animales, originaría una disminución en la biodisponibilidad del ON que conduciría a un aumento en la contracción vascular y a un incremento del riesgo cardiovascular asociado al síndrome metabólico (Nyby y cols., 2007).

Sistema Renina-Angiotensina Cerebral

No es menor el interés del estudio del SRA cerebral en el síndrome meta-

bólico, entre otras razones, porque a más de cuatro décadas de su descubrimiento, las funciones fisiológicas de las angiotensinas cerebrales siguen siendo en gran medida un misterio. Los primeros datos que indicaban que la Ang II tenía efectos a nivel cerebral fueron descritos por Bickerton y Buckley en 1961, pero hasta 1971 no se demostraría claramente la existencia de un SRA cerebral totalmente independiente del periférico (Gante y cols., 1971). A partir de este momento, son muchas las investigaciones que se han dirigido al estudio de este sistema, estando probada en la actualidad su participación en el control del balance hidromineral, la presión arterial y distintas funciones neurosecretoras (Wright y Harding, 1994, Karamyan y Speth, 2007).

Dentro de las funciones de control de la homeostasis corporal, cabe destacar su papel en el mantenimiento de los valores de presión arterial. La hiperactividad de este sistema subyace tanto en el desarrollo como en el mantenimiento de la hipertensión en distintos modelos animales, entre los que se encuentran las ratas espontáneas hipertensas (un modelo de hipertensión genética) (Réaux y cols., 1999), y animales transgénicos con sobreexpresión del angiotensinógeno cerebral (Morimoto y cols., 2001). Estos resultados ayudan a comprender por qué en muchos casos la hipertensión va asociada a niveles disminuidos del SRA en sangre.

Al igual que ocurre a nivel sistémico, la Ang II cerebral se genera, a partir del precursor angiotensinógeno, en una secuencia de reacciones en las

que participan la renina (una aspartil proteasa, EC 3.4.23.15) que origina el decapeptido Ang I el cual es transformado en Ang II por el enzima convertidor de angiotensina (ECA), una zinc-metaloproteasa unida a membrana. A su vez, la Ang II es metabolizada por las distintas aminopeptidasas (a las que ya hemos hecho referencia con anterioridad) hasta Ang III y Ang IV. En el caso de las angiotensinas cerebrales, también era generalmente aceptada como principal forma activa la Ang II. Sin embargo, los trabajos realizados por el equipo de la Dra. Catherine Llorens-Cortes indican que sería la Ang III la principal angiotensina cerebral implicada en el control de la presión arterial (Réaux y cols., 1999, Fournie-Zaluski y cols., 2004, Bodineau y cols., 2008). Estos descubrimientos ponen de manifiesto la importancia fisiológica de las aminopeptidasas participantes en el SRA, no sólo por su papel en la degradación de la Ang II y, por lo tanto en el control de su actividad, sino también por ser las responsables directas de la formación de distintos péptidos con actividad biológica, y lo que es más importante, determinantes en el mantenimiento del equilibrio entre ellos, que al fin y al cabo sería la clave del control de las funciones fisiológicas en las que participan.

En cuanto a la regulación de otras funciones fisiológicas, y aparte del bien conocido efecto de la Ang II cerebral sobre el control de la ingesta de agua y el balance hidrosalino (Fitzsimons, 1998), en un modelo de ratas transgénicas (TGRmRen(2)27), con cantidades elevadas de Ang II en el cerebro,

se ha demostrado un aumento en el consumo de alimento (Szczepańska-Sadowska y cols., 2003), dato que indicaría un papel del SRA cerebral en el control de la ingesta. Estos resultados son, en principio, contradictorios con los publicados por Kasper y colaboradores en 2005, procedentes de un estudio en el que se comparaban de nuevo ratas TGR (con un SRA cerebral activado) con un modelo de ratas transgénicas con disminución en la expresión del angiotensinógeno en las células gliales (ASrAogen, AS) utilizando como controles ratas SD. Además de estudiar las variaciones en la presión arterial, también se analizaron distintos indicadores metabólicos como el nivel de ingesta, el peso corporal y niveles séricos de glucosa, insulina, leptina e IGF-1.

Los autores argumentan que los datos obtenidos demuestran que las ratas con una disminución en las cantidades de Ang II cerebral podrían presentar mayor protección frente a varias de las alteraciones asociadas al síndrome metabólico, como el aumento de peso, la hipertensión y la resistencia a la insulina; lo que sugiere que el SRA cerebral tendría un importante papel en el desarrollo del síndrome metabólico. No obstante, tal y como indican los autores, no se conocen los mecanismos precisos mediante los cuales el bloqueo del SRA mejora la resistencia a la insulina, y si los beneficios son debidos a efectos centrales o periféricos. En cualquier caso, con posteriores estudios, los componentes del SRA cerebral podrían ser una importante diana terapéutica para mejorar

la resistencia a la insulina (Kasper y cols., 2005).

En conclusión, el síndrome metabólico es un proceso multifactorial en el que confluyen diversas alteraciones metabólicas y endocrinas, fruto de la alteración de varios tejidos y sistemas. Especial relevancia parece tener la alteración de sistemas renina-angiotensina tisulares como es el caso del tejido adiposo, cardiovascular, cere-

bral o renal. El estudio coordinado de éstos es esencial para mejorar nuestra comprensión de la fisiopatología del síndrome metabólico y en consecuencia descubrir nuevas alternativas terapéuticas.

Ana Belén Segarra Robles / Inmaculada Banegas Font / Manuel Ramírez Sánchez / Isabel Prieto Gómez ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Universidad de Jaén, Departamento de Ciencias de la Salud, Área de Fisiología, Edificio B3-263, 23071, Jaén.

Referencias bibliográficas

1. BICKERTON, R.K., y BUCKLEY, J.P.: «Evidence for a central mechanism in angiotensin induced hypertension». *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1961. 106: 834-836.
2. BODINEAU, L.; FRUGIÈRE, A.; MARC, Y.; CLAPERON, C., y LLORENS-CORTÉS, C.: «Aminopeptidase A inhibitors as centrally acting antihypertensive agents». *Heart Fail. Rev.* 2008. 13(3):311-319.
3. BLOUIN, K.; DESPRÉS, J.P.; COUILLARD, C.; TREMBLAY, A.; PRUD'HOMME, D.; BOUCHARD, C., y TCHERNOF, A.: «Contribution of age and declining androgen levels to features of the metabolic syndrome in men». *Metabolism.* 2005. 54(8):1034-1040.
4. BOZZINI, C.; GIRELLI, D.; OLIVIERI, O.; MARTINELLI, N.; BASSI, A.; DE MATTEIS, G.; TENUTI, I.; LOTTO, V.; FRISO, S.; PIZZOLO, F., y CORROCHER, R.: «Prevalence of body iron excess in the metabolic syndrome». *Diabetes Care.* 2005. 28:2061-2063.
5. CERIELLO, A., y MOTZ, E.: «Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited». *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004. 24(5):816-823.
6. ECKEL, R.H.; GRUNDY, S.M., y ZIMMET, P.Z.: «The metabolic syndrome». *Lancet.* 2005. 365:1415-1428.
7. EHRMANN, D.A.; LILJENQUIST, D.R.; KASZA, K.; AZZIZ, R.; LEGRO, R.S., y GHAZZI, M.N.: PCOS/Troglitazone Study Group.: «Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome». *J Clin Endocrinol Metab.* 2006. 91:48-53.
8. ENGELI, S.; SCHLING, P.; GORZELNIAK, K.; BOSCHMANN, M.; JANKE, J.; AILHAUD, G.; TEBOUL, M.; MASSIÉRA, F., y SHARMA, A.M.: «The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome?». *Int J Biochem Cell Biol.* 2003. 35(6):807-825.
9. ENGELI, S.; BÖHNKE, J.; GORZELNIAK, K.; JANKE, J.; SCHLING, P.; BADER, M.; LUFT, F.C., y SHARMA, A.M.: «Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system». *Hypertension.* 2005. 45:356-362.
10. FITZSIMONS, J.T.: «Angiotensin, thirst, and sodium appetite». *Physiol Rev.* 1998. 78(3):583-686.
11. FLEMING, I.; KOHLSTEDT, K., y BUSSE, R.: «The tissue renin-angiotensin system and intracellular signalling». *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006. 15(1):8-13.
12. FOURNIE-ZALUSKI, M.C.; FASSOT, C.; VALENTIN, B.; DJORDJJEVIC, D.; REAUX, G.A.; CORVOL, P.; ROQUES, B.P., y LLORENS-CORTES, C.: «Brain renin-angiotensin system blockade by systemically active aminopeptidase A inhibitors: a potential treatment of salt-dependent hypertension». *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004. 101:7775-7780.
13. FURUHASHI, M.; URA, N.; HIGASHIURA, K.; MURAKAMI, H.; TANAKA, M.; MONIWA, N.; YOSHIDA, D., y SHIMAMOTO, K.: «Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension». *Hypertension.* 2003. 42(1):76-81.
14. FURUHASHI, M.; URA, N.; TAKIZAWA, H.; YOSHIDA, D.; MONIWA, N.; MURAKAMI, H.; HIGASHIURA, K., y SHIMAMOTO, K.: «Blockade of the renin-angiotensin system decreases adipocyte size with improvement in insulin sensitivity. «*J Hypertens*». 2004. 22:1977-1982.

15. GANTEN, D.; BOUCHER, R., y GENEST, J.: «Renin activity in brain tissue of puppies and adult dogs». *Brain Res.* 1971. 33: 557-559.
16. GUERRERO-ROMERO, F., y RODRÍGUEZ-MORÁN, M.: «Low serum magnesium levels and metabolic syndrome». *Acta Diabetol.* 2002. 39:209-213.
17. HAFNER, S.M.: «The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease». *Am J Cardiol.* 2006. 97(2A):3A-11A.
18. HANSEN, B.C.: «The metabolic syndrome X». *Ann N Y Acad Sci.* 1999. 892:1-24.
19. HENRIKSEN, E.J.; JACOB, S.; KINNICK, T.R.; TEACHEY, M.K., y KREKLER, M.: «Selective angiotensin II receptor receptor antagonism reduces insulin resistance in obese Zucker rats». *Hypertension.* 2001. 38(4):884-890.
20. HORIUCHI, M.; MOGI, M., e IWAI, M.: «Signaling crosstalk angiotensin II receptor subtypes and insulin». *Endocr J.* 2006. 53(1):1-5.
21. KANNEL, W.B.: «Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study». *Am J Hypertens.* 2000. 13(Supl):3S-10S.
22. KARAMYAN, V.T., y SPETH, R.C.: «Enzymatic pathways of the brain renin-angiotensin system: unsolved problems and continuing challenges». *Regul Pept.* 2007. 143(1-3):15-27.
23. KASPER, S.O.; CARTER, C.S.; FERRARIO, C.M.; GANTEN, D.; FERDER, L.F.; SONNTAG, W.E.; GALLAGHER, P.E., y DIZ, D.I.: «Growth, metabolism, and blood pressure disturbances during aging in transgenic rats with altered brain renin-angiotensin systems». *Physiol Genomics.* 2005. 23(3):311-317.
24. KIM, S.; SOLTANI-BEJNOOD, M.; QUIGNARD-BOULANGE, A.; MASSIERA, F.; TEBOUL, M.; AILHAUD, G.; KIM, J.H.; MOUSTAID-MOUSSA, N., y VOY, B.H.: «The adipose Renin-Angiotensin system modulates systemic markers of insulin sensitivity and activates the intrarenal Renin-Angiotensin system». *J Biomed Biotechnol.* 2006. 5:27012.
25. KOBORI, H.; NANGAKU, M.; NAVAR, L.G., y NISHIYAMA, A.: «The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease». *Pharmacol Rev.* 2007. 59(3):251-287.
26. LAKKA, H.M.; LAAKSONEN, D.E.; LAKKA, T.A.; NISKANEN, L.K.; KUMPUSALO, E.; TUOMILEHTO, J.; SALONEN, J.T.: «The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men». *JAMA.* 2002. 288:2909-2916.
27. LEUNG, P.S., y DE GASPARO, M.: «Involvement of the pancreatic renin-angiotensin system in insulin resistance and the metabolic syndrome». *J Cardiometab Syndr.* 2006. 1(3):197-203.
28. LEYVA, F.; GODSLAND, F.; GHATEL, M.; PROUDLER, A.J.; ALDIS, S.; WALTON, C.; BLOOM, S.; STEVENSON, J.C.: «Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk». *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998. 18:928-933.
29. LIHN, A.S.; PEDERSEN, S.B., y RICHELSEN, B.: «Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity». *Obes Rev.* 2005.6:13-21.
30. RÉAUX, A.; DE MOTA, N.; ZINI, S.; CADEL, S.; FOURNIÉ-ZALUSKI, M.C.; ROQUES, B.P.; CORVOL, P., y LLORENS-CORTÈS, C.: «PC18, a specific aminopeptidase N inhibitor, induces vasopressin release by increasing the half-life of brain angiotensin III». *Neuroendocrinology.* 1999. 69(5):370-376.
31. MEHTA, P.K.; GRIENGLING, K.K.: «Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in cardiovas-

- cular system». *Am J Physiol Cell Physiol.* 2006. 292:C82–C97.
32. MORIMOTO, S.; CASSELL, M.D.; BELTZ, T.G.; JOHNSON, A.K.; DAVISSON, R.L., y SIGMUND, C.D.: «Elevated blood pressure in transgenic mice with brain-specific expression of human angiotensinogen driven by the glial fibrillary acidic protein promoter». *Circ Res.* 2001. 89:365–372.
 33. NYBY, M.D.; ABEDI, K.; SMUTKO, V.; ESLAMI, P., y TUCK, M.L.: «Vascular Angiotensin type 1 receptor expression is associated with vascular dysfunction, oxidative stress and inflammation in fructose-fed rats». *Hypertens Res.* 2007. 30(5):451-457.
 34. SARAFIDIS, P.A., y RUILOPE, L.M.: «Insulin resistance, hyperinsulinemia, and renal injury: mechanisms and implications». *Am J Nephrol.* 2006. 26(3):232-244.
 35. SCHACHTER, M.: «Uric acid and hypertension». *Curr Pharm Des.* 2005. 11:4139-4143.
 36. SIM, M.K., y QUI, X.S.: «Angiotensins in plasma of hypertensive rats and human». *Regul Pept.* 2003. 111(1-3):179-182.
 37. SIM, M.; XU, X.; WONG, Y.; SIM, S., y LEE, K.: «Des-aspartate-angiotensin I exerts hypoglycemic action via glucose transporter-4 translocation in type 2 diabetic KKAy mice and GK rats». *Endocrinology.* 2007. 148(12):5925-5932.
 38. SOWERS, J.R.: «Insulin resistance and hypertension». *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004. 286(5): H1597-1602.
 39. STRACIER, B.; DE BUNDEL, D.; SARRE, S.; SMOLDERS, I.; VAUQUELIN, G.; DUPONT, A.; MICHOTTE, Y., y VANDERHEYDEN, P.: «Involvement of insulin-regulated aminopeptidase in the effects of the renin-angiotensin fragment angiotensin IV: a review». *Brain Res.* 2007. 1131(1):97-105.
 40. SZCZEPAŃSKA-SADOWSKA, E.; PACZWA, P., y DOBRUCH, J.: «Enhanced food and water intake in renin transgenic rats». *J Physiol Pharmacol.* 2003. 54(1):81-88.
 41. TOGASHI, N.; URA, N.; HIGASHIURA, K.; MURAKAMI, H.; SHIMAMOTO, K.: «The contribution of skeletal muscle tumor necrosis factor-alpha to insulin resistance and hypertension in fructose-fed rats». *J Hyperten.* 2000. 18: 1905-1910.
 42. VGONTZAS, A.N.; BIXLER, E.O., y CHROUSOS, G.P.: «Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome». *Sleep Med Rev.* 2005. 9:211-224.
 43. WEI, Y.; SOWERS, J.R.; NISTALA, R.; GONG, H.; UPTERGOVE, G.M.; CLARK, S.E.; MORRIS, E.M.; SZARY, N.; MARRIQUE, C., y STUMP, C.S.: «Angiotensin II induced NADPH oxidase activation impairs insulin signaling in skeletal muscle cells». *J Biol Chem.* 2006. 281:35137–35146.
 44. WILK, S.; WILK, E., y MAGNUSSON, R.P.: «Purification, characterization, and cloning of a cytosolic aspartyl aminopeptidase». *J Biol Chem.* 1998. 273(26):15961-15970.
 45. WRIGHT, J.W., y HARDING, J.W.: «Brain angiotensin receptor subtypes in the control of physiological and behavioral responses». *Neurosci Biobehav Rev.* 1994. 18: 21–53.
 46. WRIGHT, J.W., y HARDING, J.W.: «Important role for angiotensin III and IV in the brain renin-angiotensin system». *Brain Res Rev.* 1997. 25(1):96-124.
 47. ZANDBERGEN, A.A.; LAMBERTS, S.W.; JANSSEN, J.A.; BOOTSMA, A.H.: «Short-term administration of an angiotensin-receptor antagonist in patients with impaired fasting glucose improves insulin sensitivity and increases free IGF-I». *Eur J Endocrinol.* 2006. 155(2):293-296.

