

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA IGNACIO CHAVEZ

**EFEECTO DE LA GLICINA SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL EN EL SINDROME
METABOLICO EXPERIMENTAL INDUCIDO POR SACAROSA**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN

NEFROLOGIA

PRESENTA

ADRIANA CAPURRO CEBALLOS

DIRECTOR DE TESIS: DRA MARTHA FRANCO G.

COTUTOR: DR MOHAMED EL HAFIDI

MEXICO D.F. SEPTIEMBRE 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. FERNANDO GUADALAJARA BOO
Jefe de Enseñanza

DRA. MARTHA FRANCO GUEVARA
Director de Tesis

DRA. MARTHA FRANCO GUEVARA
Jefe del Servicio de Nefrología

AGRADEZCO:

A mi PAPÁ además de su apoyo, haberme dado la sensibilidad para brindar un buen servicio a mis pacientes y el gusto insaciable por la nutrición.

A mi MAMÁ por su ayuda en los momentos más difíciles y la fortaleza para seguir siempre hacia adelante.

A Faby, Luigi y Giancarlo por luchar conmigo ante todo lo que se presentara.

Al Dr. Pérez-Grovas por enseñarme a comprender la necesidad de cada persona y a dar siempre lo mejor que cada quien tiene.

Al Dr. Francisco Rodriguez por ser mi ejemplo a seguir .

A la Dra. Martha Franco por entender mis limitaciones y ayudarme.

Al Dr. Mohamed El Hafidi por haber abierto la puerta a la idea.

A Christian por ayudarme a comprender la Nefrología y darme la confianza para ser siempre mejor.

A José Santamaría por la ayuda técnica y complicidad.

Gracias Totales.

INDICE

INTRODUCCIÓN	5
MARCO TEÓRICO	6
Síndrome metabólico	6
Resistencia a la Insulina	8
Tejido Adiposo	12
Obesidad e Inflamación	13
Obesidad e Hipertensión Arterial	14
Glicina	17
JUSTIFICACION	20
HIPOTESIS	21
OBJETIVOS	21
MATERIAL Y METODOS	21
Determinacion del Clamp de Glucosa	23
RESULTADOS	24
Clamp de Glucosa	24
Presión Arterial	25
Control Metabólico	26
Peso Animales	28
Función Renal	28

DISCUSION	29
CONCLUSIONES	42
BIBLIOGRAFIA	43

FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Clamp Glucosa Hiperinsulinémico Euglucémico	25
Figura 2. Presión Arterial	26
Tabla 1. Resultados de Control Metabólico	27
Figura 3 y 4. Glucosa y Triglicéridos	27
Figura 5. Insulina	28
Figura 6. Filtración Glomerular	29

INTRODUCCION.

La prevalencia de obesidad se ha incrementado dramáticamente a nivel mundial y según las estadísticas nacionales la prevalencia general de sobrepeso es del 38.3%, mayor en hombres (40.8%) en comparación con las mujeres (35.9%); sin embargo la obesidad con una prevalencia general del 23.7%, fue mayor en mujeres (28.3%) que en hombres (18.7%). La prevalencia conjunta de sobrepeso y obesidad es del 62%, de manera que puede afirmarse que 6 de cada 10 adultos mexicanos tienen sobrepeso u obesidad estando la mayoría de ellos en el rango de edad de 40 – 59 años, por lo que se puede decir que solamente cada 2 o 3 adultos en este rango de edad tienen un peso normal o son saludables. Sin embargo no es este el único problema, ya que en adultos jóvenes entre 20-29 años de ambos sexos el 47% presenta sobrepeso u obesidad afectando a casi la mitad de los mexicanos en este grupo de edad (1). En E.U.A, dos terceras partes de la población tienen este problema (2) y por otro lado la obesidad en edades pediátricas se está incrementando con una rapidez alarmante, lo cual sugiere que pronto será un problema de salud mundial muy importante.

Tradicionalmente se conocían como factores de riesgo cardiovascular al tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes y dislipidemia; sin embargo desde hace algunos años la obesidad también se ha identificado como un factor independiente de riesgo para enfermedad cardiovascular y éstas personas tienen mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico. El síndrome metabólico se caracteriza por un índice de masa corporal (IMC) mayor a 30 kg/m^2 , hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia y disminución en los niveles de lipoproteínas de baja densidad, los cuales promueven el desarrollo de alteraciones metabólicas, aterotrombóticas y vasculares entre ellas la

hipertensión arterial. Precisamente porque desde hace varias décadas se ha identificado una correlación estrecha entre el peso y la presión arterial numerosos mecanismos se han postulado para explicar la manera en que la obesidad induce hipertensión; entre ellos los niveles de renina plasmática, la actividad simpática o la resistencia a la insulina (RI). Es por ello que se han desarrollado modelos experimentales de obesidad a través de dieta alta en sacarosa y consecuentemente resistencia a la insulina, así como hipertensión arterial. Al conocer los mecanismos patogénicos de la obesidad sobre la hipertensión, entre los que se incluyen un estado inflamatorio así como estrés oxidativo persistente, se iniciaron estudios sobre compuestos que pudieran influir sobre estos mecanismos para poder tratar a la hipertensión arterial inducida por obesidad. Se identificó que la glicina, un aminoácido no esencial podía influir en estos mecanismos.

MARCO TEORICO

SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico se caracteriza por obesidad abdominal, dislipidemia, hipertensión y alteración del metabolismo de carbohidratos (3). Los individuos con síndrome metabólico tienen mayor riesgo de diabetes (4) así como de enfermedad y mortalidad cardiovascular (5, 6).

La prevalencia del síndrome metabólico depende de la edad, la raza y el género; se incrementa linealmente de los 20 a los 50 años de edad y después de esa edad entra en una meseta. Las mujeres méxico-americanas de edad media tienen la mayor tasa de prevalencia (50%) y los hombres la más baja (25%) pero también esta tasa depende del área geográfica por ejemplo en EE.UU. se presenta en el 20% de adultos (38) y en Europa en un 10-15%

(7). Existe amplia evidencia que sugiere que la resistencia a la insulina es el factor clave para el desarrollo de todas las alteraciones metabólicas y vasculares caracterizadas por este síndrome. Sin embargo no es el único componente estrechamente relacionado con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (8, 9).

Por otro lado la prevalencia de la insuficiencia renal crónica (IRC) en las personas con síndrome metabólico ha ido en incremento, se ha reportado que afecta aproximadamente a 8 millones de adultos en EE.UU. (10). A pesar de que hay múltiples estudios transversales cruzados que han demostrado una relación entre síndrome metabólico y el desarrollo de HAS (11), existe poca información sobre el síndrome metabólico como causa de IRC.

Muchos grupos han examinado la relación entre síndrome metabólico y daño renal. Hoehner *et al.* (12) en un estudio cruzado investigó la asociación entre microalbuminuria y síndrome de resistencia a la insulina (SRI) en nativos americanos no diabéticos; se encontró que conforme se incrementan los componentes del SRI, la razón de momios (*odds ratio* OR), así como la frecuencia de microalbuminuria es mayor, existiendo una asociación positiva entre SRI y microalbuminuria. Resultados similares fueron encontrados por Palaniappan y colaboradores (13) y de la manera similar, otros estudios poblacionales como el NHANES III han encontrado estrecha relación entre el deterioro de la función renal y constituyentes del mencionado síndrome. Al respecto Chen *et. al* en un estudio que agrupó a 6217 pacientes con síndrome metabólico y enfermedad renal crónica encontró que la prevalencia de IRC se incrementa con el número de componentes del síndrome metabólico llegando al 9.2% en aquellos que tenían 5 componentes vs. 0.9% en aquellos que tenían un solo componente (11) y los componentes que se asocian de manera independiente a un mayor riesgo en la prevalencia de microalbuminuria y daño renal son la hipertensión arterial y la resistencia a la insulina/hiperinsulinemia.

La mayor parte de los estudios sugieren que el síndrome metabólico puede condicionar falla renal de forma independiente; esto no es difícil de comprender, ya que existe tanto evidencia experimental como clínica acerca del desarrollo y progresión de falla renal condicionada por obesidad, hiperglucemia hipertrigliceridemia, hiperuricemia e hipertensión

La hipertensión y dislipidemia no solo son factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, sino también se han asociado a éstos como factores de daño renal directo. Inicialmente sólo se había determinado a éstos, como factores de progresión de deterioro en la función renal; sin embargo posteriormente surgieron estudios experimentales donde se observó que iniciaban la lesión renal y además se consideraron factores que aumentaban el deterioro de la función renal. Inicialmente Mättnäri y colaboradores encontraron una asociación entre bajos niveles de HDL y desarrollo de daño renal en personas previamente sanas (14), posteriormente Muntner y colaboradores (15) en un estudio prospectivo de 12,728 individuos evaluaron la relación entre niveles plasmáticos de lípidos y deterioro de la función renal y encontraron evidencia adicional que los niveles elevados de triglicéridos en asociación con niveles bajos de HDL juegan un papel importante en el deterioro de la función renal; al disminuir los niveles de lípidos con medicamentos del tipo de estatinas o bezafibrato había mejoría en la filtración glomerular así como en la proteinuria.

RESISTENCIA A LA INSULINA

La importancia del sobrepeso y la obesidad radica en que son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, alteraciones metabólicas y finalmente insuficiencia renal. En el estudio de Framingham, después de un seguimiento durante 26 años se evidenció que el sobrepeso es un factor independiente de riesgo cardiovascular y

un predictor de riesgo para enfermedad metabólica (16), sin embargo factores genéticos y ambientales influyen de manera tan importante que pueden causar una variabilidad considerable para la manifestación tanto de Diabetes mellitus tipo 2, como de aterosclerosis en un individuo, indistintamente de su grado de obesidad. Una posible explicación es que la diferencia en el grado de grasa visceral es la que se relaciona con un mayor riesgo metabólico y no así el IMC. Nieves y cols. evaluaron el efecto de la sensibilidad a la insulina y la obesidad central sobre las lipoproteínas. Se estudiaron 196 individuos, dividiéndolos en 3 grupos según su IMC y el índice de sensibilidad a la insulina (SI); se concluyó que las personas con mayor grasa intra-abdominal desarrollaban mayor resistencia a la insulina y a su vez un perfil aterogénico caracterizado por incremento en triglicéridos, colesterol-LDL y apolipoproteína B así como disminución de colesterol-HDL (17) en comparación con los individuos delgados o con menor grasa a nivel intra-abdominal.

La relación estrecha entre la resistencia a la insulina (RI) y la obesidad, así como sus múltiples efectos metabólicos, han permitido proponer a la RI como un factor clave para el desarrollo de intolerancia a la glucosa, hipertensión, dislipidemia y enfermedad cardiovascular. Por lo tanto la obesidad es un área multidisciplinaria que comprende: a) mecanismos de balance energético y su regulación. b) función endócrina del tejido adiposo y d) las consecuencias patológicas de la obesidad.

El 50% de los pacientes hipertensos con factores predisponentes como obesidad, inactividad física y susceptibilidad genética tienen hiperinsulinemia secundaria a resistencia a la insulina, sin embargo ésta no es sinónimo de hipertensión arterial; por otra parte, no todos los pacientes con hipertensión arterial e hiperinsulinemia tienen resistencia a la insulina. Si bien cuando existen cifras tensionales altas existe mayor hiperinsulinemia, aún

después de la normalización de las cifras tensionales, tanto la hiperinsulinemia como la hiperglucemia persisten (18). Es por eso que se ha postulado a la resistencia a la insulina como la causa de hipertensión. Evidencia clínica y experimental apoya esta hipótesis, Brands et.al y Tedde et. al observaron que la administración de insulina en infusión en perros así como en pacientes obesos y diabéticos hipertensos, elevó la tensión arterial y al disminuir la insulina plasmática disminuyó la presión arterial (19,20).

Se ha postulado que la RI altera varios mecanismos que condicionan el desarrollo de la hipertensión. Uno de los mecanismos implicados es el incremento en la termogénesis a través de la activación del sistema simpático (21). Este sistema también estimula al corazón, incrementando el gasto cardíaco, induciendo vasoconstricción periférica y estimulando la reabsorción de sodio a nivel de túbulo renal, todos ellos condicionan elevación de la tensión arterial.

Por otra parte, este no es el único mecanismo por el cual la resistencia a la insulina puede influir en el desarrollo de la hipertensión. La vía de señalización que la insulina que regula la captación de glucosa por las células es la misma vía que promueve la liberación de NOS endotelial. Jiang y colaboradores (22) demostraron en ratas Zucker resistentes a la insulina disminución en la actividad del sustrato receptor de insulina-1 (IRS-1), fosfatidilinositol-3 kinasa (PI-3 kinasa) y la protein kinasa B (Akt) en los vasos sistémicos; estas vías son cascadas de señalización para la activación del NOSe condicionando vasoconstricción que se encuentra interrelacionada con la acción de la Endotelina-1 (ET-1) sobre PI-3 kinasa y Akt. En situaciones normales existe un constante balance entre el ON y ET-1, sin embargo en situaciones de resistencia a la insulina este balance se pierde y se asocia a disminución en la respuesta vasodilatadora por disminución en la acción del ON (23). A la ET-1 no sólo se le ha atribuído una acción vasoconstrictora sino además se ha propuesto como causante de

la resistencia a la insulina. Estudios experimentales realizados por Chi-Chang y cols. así como estudios clínicos del grupo de Ottosson-Seeberg, demostraron que la infusión de ET-1 condicionaba resistencia a la insulina.

Estudios realizados *in vitro* en cultivos de células de músculo liso vascular (24), así como en cultivos de cardiomiocitos de ratas recién nacidas (25) han demostrado que tras la exposición a angiotensina II existe sobreexpresión del número de receptores para ET-1 del subtipo ET-1A y ET-1B a través del incremento de sus respectivos RNAm, siendo éste un fenómeno dosis dependiente y mediado por receptores AT1 (26). De manera similar en estudios *in vivo* se ha demostrado que la infusión de AII condiciona regulación a la alta del sistema ET-1 (27), a lo que se agrega que el bloqueo de la angiotensina mediante la utilización de IECA en ratas SHR uninefrectomizadas, reduce la expresión génica así como la síntesis de ET-1 en las células mesangiales y epiteliales glomerulares traduciéndose en una disminución tanto de la presión arterial, como de la proteinuria (26).

En pacientes con falla cardiaca el uso de IECA se asocia a una reducción en la expresión tanto de la Enzima Convertidora de Endotelina-1 (ECE-1), así como de ET-1 (28), lo que sugiere que la AII regula de manera similar la expresión de ECE-1. Por otra parte, el bloqueo de la AII a través del receptor AT1 estimula la diferenciación de los adipositos, almacenando los Ácidos Grasos Libres (AGL) y disminuyendo sus niveles plasmáticos lo que condiciona mejoría en la sensibilidad a la insulina (29,30).

El efecto que la AII ejerce sobre la ET-1 y ECE-1 también contribuye a la disfunción endotelial actuando en forma endócrina sobre el endotelio, también lo hace de manera parácrina ya que existen componentes del sistema renina angiotensina (RAS) en el tejido adiposo.

TEJIDO ADIPOSO

El incremento en el tejido adiposo abdominal contribuye al desarrollo de dislipidemia, hiperglucemia e hipertensión. El tejido adiposo actúa como un sistema endócrino y parácrino y puede secretar factores pro-inflamatorios, factores de resistencia pro-insulina, citoquinas y otras hormonas que contribuyen al desarrollo de hipertensión así como alteración en la fibrinólisis (31).

El tejido adiposo secreta péptidos bioactivos llamados adipocinas. En la obesidad hay un incremento en la producción de estas sustancias que influyen en múltiples funciones como el apetito, el balance energético, inmunidad, sensibilidad a la insulina, angiogénesis, presión arterial, metabolismo de lípidos y hemostasis.

La señal periférica mejor caracterizada es la de la leptina, la cual es secretada por los depósitos de tejido graso actuando a nivel de hipotálamo sobre la vía orexigénica y anorexigénica; ésta disminuye la ingesta de alimento e incrementa el metabolismo energético así como la oxidación de los AGL (32). Por otro lado la leptina también influye en la sensibilidad a la insulina; al respecto, Shimomura y cols. desarrollaron un modelo de ratas transgénicas deficientes en RNAm codificador de leptina. Las ratas knockout para leptina desarrollaban resistencia a la insulina, sin embargo tras la infusión de leptina exógena esta resistencia disminuyó. Se concluyó que la leptina influye de manera independiente a la ingesta de alimento sobre la sensibilidad a la insulina (33). Se asoció a la adiponectina con la leptina como una hormona que de manera conjunta, modula la RI basándose en las observaciones de Shimomura y cols. Las Ratas obesas deficientes de adiponectina también presentaron hiperglucemia, hiperinsulinemia y RI, con la infusión de adiponectina se revertía parcialmente la RI; sin embargo tras la infusión de adiponectina o

de leptina las ratas recuperaban totalmente la sensibilidad de la insulina (34). La adiponectina influye sobre la sensibilidad a la insulina a través de la expresión de moléculas para el transporte y metabolismo de ácidos grasos como CD36 y acil-CoA oxidasa respectivamente, mediante la activación de la 5'AMP- protein kinasa activada (AMPK) incrementa la oxidación de ácidos grasos libres e incrementa la absorción de glucosa a nivel muscular resultando en disminución de los triglicéridos (TG's) y consecuentemente de la resistencia a la insulina (35,36). Sin embargo RNAm específico para PPAR γ , adiposina y TNF α del tejido adiposo persistió elevado a pesar del tratamiento con leptina, por lo que se es posible que exista una vía accesoria que actúe de manera conjunta para desarrollar resistencia a la insulina. Por otra parte, se identificó que la adiponectina también tiene propiedades antiaterogénicas a través de la inhibición de la adhesión de monocitos a células endoteliales, la transformación de los macrófagos a células espumosas, la inactivación de las células endoteliales y del factor nuclear kappa beta (NF κ β) (37).

OBESIDAD E INFLAMACIÓN

Evidencia reciente sugiere que la obesidad también se asocia a un estado inflamatorio de bajo grado, resultando en una activación crónica del sistema inmune (31,14) con secreción de citocinas. Entre las mejor caracterizadas se encuentran la IL-6 y TNF α .

Hotamisligil y cols. observaron por primera vez en 1993, la expresión de RNAm para TNF α en el tejido adiposo en diferentes modelos de ratas tanto obesas como diabéticas; al bloquear la acción de TNF α observaron que había una mejor absorción de glucosa en respuesta a la insulina (37). El TNF α actúa de una manera autócrina y parácrina causando resistencia a la insulina al incrementar la liberación de ácidos grasos libres de los adipositos, disminuyendo la síntesis de adiponectina y alterando la señalización de insulina

(38). Por otro lado Yudkin le adjudicó una función vasoconstrictora al interferir con la síntesis de óxido nítrico (NO) mediada por insulina (39). La grasa intra-abdominal también secreta IL-6 y se encontró una asociación entre la cantidad de IL-6 y niveles altos de glucemia probablemente a través de resistencia a la insulina.

OBESIDAD E HIPERTENSION ARTERIAL

Se ha asociado a la obesidad con múltiples enfermedades y entre una de las que ha causado mayor impacto es la hipertensión arterial. Desde los años 80's Ahrens y cols. determinaron que existía cierta relación entre una alta ingesta de carbohidratos y el desarrollo de hipertensión (40) y posteriormente Fournier en 1986 la asoció al incremento de catecolaminas como causa de hipertensión (41). Debido a que la obesidad incrementa el riesgo de desarrollar hipertensión arterial, en el 78% y 65% en hombres y mujeres respectivamente, condiciona a su vez mayor riesgo de enfermedad cardiovascular de acuerdo con el estudio Framingham (42).

Para poder observar la relación entre obesidad y los mecanismos patogénicos de la hipertensión inducida por ésta, se desarrollaron modelos experimentales en perros y en conejos (43,44), donde se mostraron características clínicas y complicaciones secundarias similares a las de la obesidad del humano. En estos estudios experimentales se pudo determinar el desarrollo de hiperinsulinemia, hiperglucemia, dislipidemia e hipertensión. Posteriormente en estudios clínicos y epidemiológicos se demostró una estrecha correlación entre el peso y la presión arterial: a mayor peso la presión arterial se incrementa, aún en personas con un índice de masa corporal normal, más aún en pacientes obesos (45). Se determinó que este incremento de peso se correlaciona con el desarrollo de hipertensión arterial a través de múltiples mecanismos.

Existen varios estudios donde han demostrado que la actividad del sistema simpático se estimula en la obesidad (46, 47), siendo esto condicionado por la resistencia a la insulina (48), así como por los niveles altos de leptina. Por ejemplo en el estudio de Aisawa-Abe se demostró que tras la infusión crónica de leptina en ratas, se incrementaba la presión arterial y la frecuencia cardiaca (49); en el estudio de Sierra Honigman (50) se observó que en ratones transgénicos que sobreexpresaban leptina se incrementó la tensión arterial 17 mmHg más que en los ratones control. La leptina es secretada por las células del tejido adiposo y actúa directamente en el hipotálamo estimulando al sistema simpático, causando así vasoconstricción; sin embargo también tiene un efecto vasodilatador debido a estimulación de la producción de óxido nítrico (51); por lo tanto la homeostasis de la presión arterial por leptina depende del balance entre estos dos efectos a través de la activación del sistema simpático.

Otro factor que contribuye al desarrollo de hipertensión arterial inducida por obesidad es la producción incrementada de ácidos grasos libres (AGL). Al incrementar la cantidad de grasa intra-abdominal existe mayor lipólisis. Esto se traduce en mayores niveles de AGL circulantes, entre ellos el ácido oleico. El ácido oleico es un ácido graso libre esencial que reduce la actividad de la óxido nítrico sintetasa de manera directa a través de la activación de la protein-cinasa C (52) y de manera indirecta por la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) a través de la activación de la NADPH oxidasa (53). A través de la producción de ERO y estrés oxidativo se produce una reducción del ON endotelial, induciendo así vasoconstricción e hipertensión arterial.

Por otro lado, la obesidad también puede inducir hipertensión arterial a través del sistema renina-angiotensina (RAS). En un modelo experimental de obesidad en ratas, inducida por una dieta alta en grasa, observó que las ratas obesas además de desarrollar hipertensión

arterial también tenían niveles más altos de actividad de renina en comparación con los animales controles; lo que sugiere que la obesidad incrementa la activación del sistema renina-angiotensina e induce hipertensión arterial (54). La hipertensión no solamente esta condicionada por el efecto directo de la insulina sobre el RAS y la absorción de sodio a nivel tubular renal (55), sino también por el efecto que tiene sobre la regulación de la adipogénesis (56). Los componentes del RAS se expresan en los adipocitos maduros y existe la evidencia de que este inhibe la diferenciación de los adipositos inmaduros a adipositos maduros, disminuyendo así la cantidad de células adultas capaces de almacenar el exceso de grasa. Por lo tanto la inhibición de este sistema a nivel de los receptores tipo I de la AngII estimula la adipogénesis a través de la maduración de los adipocitos logrando una redistribución del exceso de grasa en estas células (57). La angiotensina II también tiene efectos sobre los receptores activados por los peroxisomas gamma (PPAR γ) con actividad proliferativa, que no solo tienen efecto sobre la sensibilidad a la insulina, sino también un efecto vasodilatador. Los bloqueadores de los receptores de la angiotensina (ARB) como el telmisartan o el ibersartan tienen un efecto agonista parcial sobre los PPAR γ , mejorando la sensibilidad a la insulina, disminuyendo la glucosa plasmática y la hemoglobina glucosilada (HbA1c) (57, 58) sin los efectos adversos que se han encontrado en los agonistas completos como las tiazolidindionas (59). Finalmente se ha reconocido al RAS como un mediador de la inflamación a través de los receptores AT-1 para la transcripción de mediadores de inflamación como la IL-1, IL-6 y TNF α (60) que al bloquear la acción del receptor AT-1, disminuyen el estrés oxidativo, la disfunción endotelial y consecuentemente la presión arterial (61).

Por lo tanto, debido a que en la obesidad los niveles de leptina, ácidos grasos libres e insulina se encuentran elevados, estos pueden actuar de manera individual o sinérgicamente

para estimular el sistema simpático e inducir vasoconstricción y además, la resistencia a la insulina inducida por la obesidad y la disfunción endotelial pueden actuar como amplificadores de la respuesta vasoconstrictora; finalmente por acción simpática, por efecto directo de la insulina y la hiperactividad del sistema renina-angiotensina se estimula la reabsorción de sodio a nivel tubular, lo que condiciona hipertensión arterial.

GLICINA

La glicina es un aminoácido no esencial, fisiológicamente funciona como neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central (SNC), además su efecto inhibitorio, recientemente se han descrito acciones inmunomoduladoras de éste aminoácido (62). El efecto de la glicina se produce por la unión con su receptor GlyR, el cual se expresa de forma importante en las membranas neuronales postsinápticas de la médula espinal. La activación de estos receptores lleva a incrementos en la conductancia del cloro, por lo que al receptor también se le conoce como canal de cloro activado por glicina (63); la mayor entrada de cloro condiciona hiperpolarización de la membrana postsináptica que se opone a la acción estimuladora de otros neurotransmisores. Se ha descrito la existencia de éste receptor en células inmunes relacionadas con el proceso inflamatorio como macrófagos, monocitos, neutrófilos, células T (63-66), así como en células no inmunes como hepatocitos, células endoteliales y células tubulares renales (67-70). En todas estas células la glicina evita el incremento de calcio ante diferentes estímulos como endotoxinas, polisacáridos peptidoglicanos (PGPS), ácidos biliares, ciclosporina A, PGE₂, etc. el mecanismo por el cual la glicina evita el incremento de calcio se desconoce, sin embargo es un hecho que todos éstos factores patogénicos activan a la fosfolipasa C generando de ésta forma IP₃, que induce la liberación de calcio de reservas intracelulares. El incremento de

las concentraciones de calcio intracelular despolariza la membrana celular, condiciona un mayor influjo de calcio hacia el interior de la célula, incrementando las concentraciones de calcio intracelular, induciendo respuestas intracelulares como la producción de mediadores inflamatorios y proliferación celular (62). En macrófagos se ha observado que la activación de GlyR suprime estos eventos dependientes de calcio por medio de permitir ingreso de cloro que hiperpolariza la membrana plasmática (62).

Con relación a la respuesta inflamatoria se ha visto que la glicina reduce el estrés oxidativo (63, 64, 71, 72, 73) hallazgo observado en diferentes modelos animales como el de nefrotoxicidad inducida por CsA (71) así como modelos de isquemia reperusión (72), en los cuales no solo previene el daño inicial sino minimiza los efectos crónicos y agudos de isquemia/reperusión en el riñón, reduciendo el daño tubular y la infiltración leucocitaria. Los mecanismos por los cuales la glicina ejerce éstos efectos se desconocen; probablemente parte de ellos se deban a la inhibición de macrófagos con reducción en la formación de superóxido (63, 64), a lo que se añade que para la síntesis de glutatión (GSH) se requiere de glicina, cisterna y glutamato, habiéndose observado que en casos de malnutrición proteica o cuando existe reducciones en la disponibilidad de glicina existe una reducción en los niveles de GSH (72, 73). De acuerdo a ésta evidencia se puede asumir que la reducción del estrés oxidativo asociado a glicina se da de forma indirecta por inhibición de las células inflamatorias así como por incrementos en la disponibilidad de GSH. La glicina no solo ejerce un efecto antiinflamatorio mediado por radicales libre; se ha observado que la glicina inhibe la activación del factor NF- κ B en un modelo de choque hemorrágico (74) y reduce la expresión de TNF alfa en las células de Kupffer después de la administración de endotoxina (63, 75), así como durante sepsis (76), incrementando la expresión de citocinas antiinflamatorias como IL-10 (77).

Además de estas acciones inmunomoduladoras, se ha observado en estudios experimentales de síndrome metabólico que la glicina produce reducción de la presión arterial (78) en ratas alimentadas con sacarosa hasta niveles cercanos a las de los controles; al mismo tiempo se asocia a reducción de la resistencia a la insulina, evidenciada por la reducción en las concentraciones de insulina, glucosa y el volumen de células adipocitarias. El mecanismo por el cual la glicina condiciona disminución de la presión arterial no se conoce; sin embargo el hecho que este aminoácido produzca reducción del estrés oxidativo sugiere que la reducción de de la presión arterial se debe a una mayor disponibilidad de NO y una menor degradación de éste por radicales libres.

En relación con esto, se ha observado que la administración de antioxidantes, así como fármacos con propiedades antioxidativas y dietas ricas en antioxidantes disminuye la presión arterial en animales genéticamente hipertensos (79, 80, 81). Se ha documentado que el aumento del estrés oxidativo se asocia a reducción del NO (80, 81); en ratas alimentadas con dietas altas en sacarosa tratadas con glicina, se observa incremento en las concentraciones de NO (78) .

JUSTIFICACIÓN

La prevalencia de obesidad y síndrome metabólico se han incrementado a lo largo de los años de forma dramática, convirtiéndose en un verdadero problema de salud pública, fundamentalmente por las complicaciones tanto cardiovasculares como renales que ésta conlleva. Por otra parte, cada vez existe mayor evidencia tanto clínica como experimental que asocia los diferentes componentes del síndrome metabólico con daño renal progresivo ya sea de forma independiente a cada uno de sus componentes, incrementándose la progresión del daño renal a medida que se van sumando los componentes del síndrome.

Experimentos fundamentales han demostrado que más allá de los componentes del síndrome metabólico, cada uno de ellos en forma individual condiciona activación de cascadas proinflamatorias induciendo la activación de determinadas citocinas como IL-2, TNF alfa, factores de transcripción nucleares como NFκB, liberación de radicales libres por parte de células inflamatorias activadas. Todos estos factores condicionan daño endotelial a través de la inactivación de determinados mediadores endoteliales como el NO o la sobreexpresión de angiotensina II o ET1, permitiendo el desarrollo de HAS, la cual es un problema muy frecuente en pacientes con síndrome metabólico, la fisiopatología de este síndrome es complejo y multifactorial.

Recientes hallazgos ponen en evidencia diferentes acciones inmunomoduladoras de un aminoácido no esencial como es la glicina, de manera similar, se ha observado que este aminoácido incrementa la sensibilidad a la insulina mejorando de ésta forma el control de la glucosa y de triglicéridos así como el control tensional. Dado que la glicina es un aminoácido no esencial que se encuentra en la dieta, es importante conocer sus efectos en estudios experimentales para poder sugerirlo como un tratamiento dietético coadyuvante al tratamiento del síndrome metabólico y de la HAS asociada a éste.

HIPOTESIS

La administración de glicina en ratas con síndrome metabólico e HAS produce incremento de la sensibilidad a la insulina mejora el control metabólico y reduce la presión arterial y mejora el IFG.

OBJETIVO

El objetivo del siguiente trabajo es estudiar los efectos de la administración de glicina en ratas con síndrome metabólico sobre la presión arterial y la sensibilidad a la insulina.

MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron 32 ratas Wistar macho de 25 días de edad y con peso aproximado de $45 \text{ g} \pm 2 \text{ g}$ fueron colocadas en jaulas metabólicas (Nalgene, NY) bajo temperatura controlada y expuestas a ciclos luz/oscuridad de 12/12hrs que se separaron aleatoriamente en 2 grupos de 16 ratas cada uno: grupo control y grupo experimental. El grupo control (C) recibió agua común, mientras que el grupo experimental (SAC) recibió sacarosa refinada comercial al 30% en el agua durante un periodo de 20 semanas. Ambos grupos recibieron alimento para roedores Purina 50001 ad libitum, mismo que provee proteína pura 23%, grasa cruda 4.5% y fibra cruda 6%. A las 20 semanas, tiempo necesario para desarrollar elevación de TA en las ratas SAC, cada grupo se subdividió en dos subgrupos. El primer subgrupo (C) continuó tomando agua simple ($n=5$), el segundo subgrupo (CG) recibió agua con suplemento de glicina al 1% ($n=5$). Así mismo al grupo que recibió sacarosa en el agua, también se subdividió en 2 subgrupos: un subgrupo (SAC) continuó recibiendo 30% de sacarosa en el agua ($N=5$) y el otro subgrupo (SACG) recibió sacarosa+ 1% de glicina en el agua ($n=5$). Este tratamiento continuó por 4 semanas más. Se midió la ingesta de alimento ($\text{g/día}^{-1}/ \text{rata}^{-1}$) y de agua ($\text{ml/día}^{-1}/ \text{rata}^{-1}$) cada 2 días, al igual que la ingestión calórica individual ($\text{kJ/day}^{-1}/ \text{rata}^{-1}$) a partir de la ingesta total. Al concluir con esta fase de del experimento, después de un periodo de ayuno de 12 hr. se tomó sangre de la cola de la rata en un tubo con EDTA (0.1%) e inmediatamente se centrifugó a 600g durante 20 min a 4°C . Al plasma obtenido se le añadió 0.005% hidroxitolueno butilado como antioxidante y se almacenó a -70°C . La concentración de triglicéridos se midió de acuerdo al método de Nagele (1), se determinó insulina plasmática con radioinmunoanálisis (Coat-a-Count, Diagnostic Products, Los Angeles, CA) y la glucosa mediante un autoanalizador (IL3000).

Durante las últimas 4 semanas, al final de cada semana de estudio se tomó la presión arterial en la cola de la rata con un manguito neumático conectado a un electroesfingomanómetro programado (Narco Biosystems), determinando la presión sistólica. Se realizaron 3 mediciones que se registraron en un polígrafo de Grass (Grass Medical Instruments, Quincy, MA) para después tomar en cuenta el promedio de presiones. Las mediciones de la presión arterial se efectuaron cada 15 días durante las últimas 4 semanas de duración del estudio.

Al concluir el periodo de estudio, 48-72 hr antes del sacrificio de los animales se procedió a colectar orina de 24 horas para la determinación de proteinuria y al terminar la recolección se tomo una muestra de sangre de la cola de la rata. Se determinaron proteinuria por el Método del ácido tricloroacético () y creatinina sérica y urinaria, así como BUN en un autoanalizador (IL 3000).

DETERMINACIÓN DEL CLAMP DE GLUCOSA:

Se efectuó clamp de glucosa en condiciones de hiperinsulinemia a los 4 grupos de ratas. Para ello, las ratas fueron anestesiadas con pentobarbital sódico, intraperitoneal, se colocaron catéteres de polietileno (P50) en ambas venas yugulares y arteria carótida derecha. Después de corroborar su funcionamiento se llenaron con 1000 UI heparina y se sellaron. Los catéteres se exteriorizaron por la piel del dorso del animal y se colocaron en una funda de acero inoxidable de 20 cm. de largo, para evitar mordeduras del catéter por el animal. Posterior a la recuperación de la anestesia, y después de un periodo de ayuno de 12 hrs. se efectuó el clamp de glucosa.

Se tomó la glucosa basal del catéter arterial de la rata mediante un glucómetro; los catéteres venosos se conectaron a las bombas de infusión (Harvard apparatus) de insulina y de glucosa. La infusión de insulina se preparó con solución salina isotónica diluida a una

concentración de 6.8U/ml, se dió una infusión inicial durante 10 minutos y posteriormente a una infusión constante de 40 mU/Kg de peso/minuto durante 110 min. La infusión de glucosa se inició al lograr concentraciones de glucosa menores a 100mg/dl, lo que se logró en aproximadamente 10 minutos después de haber iniciado la insulina, a una velocidad de infusión de 2mg/kg/min) Posteriormente cada 10 min. se obtuvieron determinaciones de glucosa y se fue variando la infusión de glucosa para mantener niveles entre 100 y 115 mg/dl de glucosa. Se mantuvo la infusión durante 120 min. se tomaron muestras de sangre cada 60 min. para determinación de glucosa, insulina.

Al terminar el experimento, se anestesiaron los animales, y se procedió a remover quirúrgicamente el riñón izquierdo.

RESULTADOS

Presión arterial

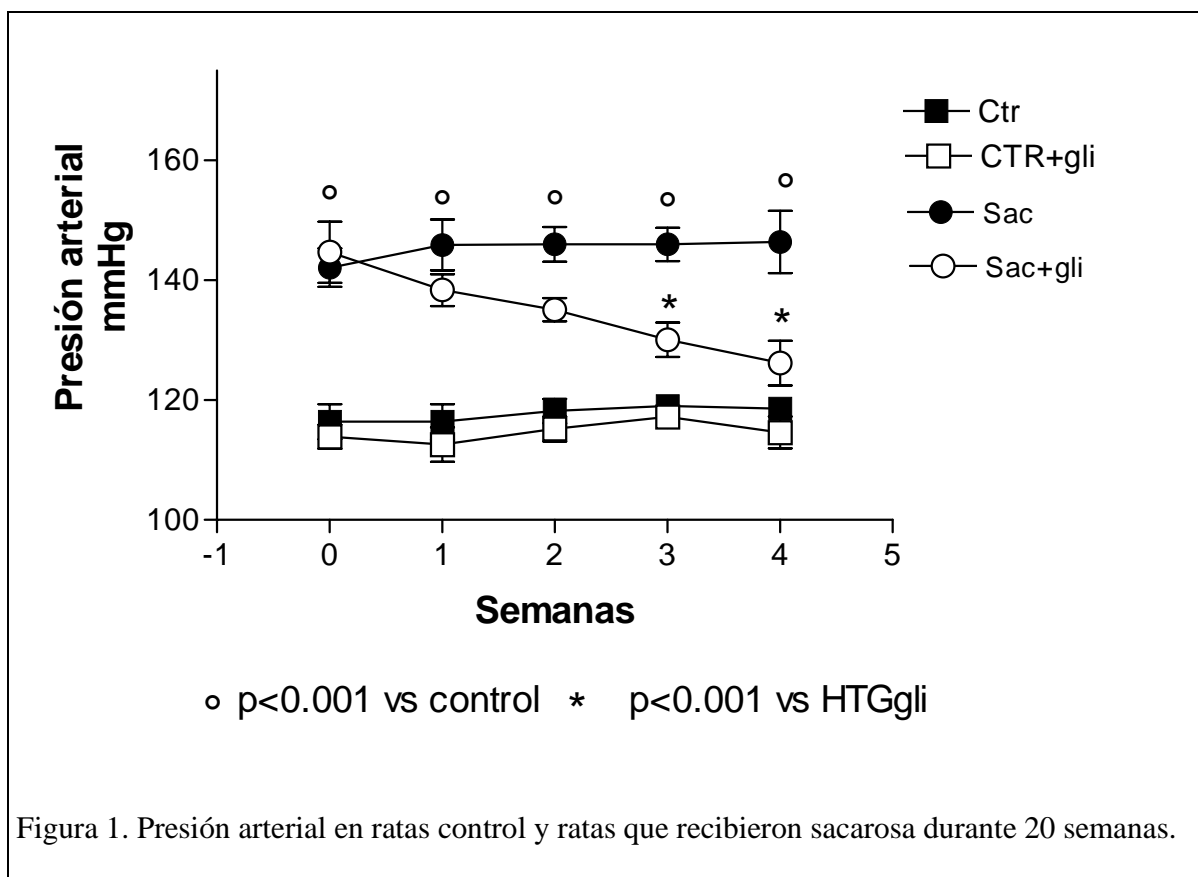
Las características generales de las ratas se observa en la tabla 1. Tras el tratamiento con sacarosa se observó que estas ratas desarrollaron hipertensión arterial Figura 1. En las ratas al tiempo 0, que es después de 20 semanas de alimentación ya sea con agua simple o con

Tabla 1	Glucosa	Triglicéridos	Insulina
n	5	5	5
CTR	97± 9.2	70.7±17.7	50.36±5.45
CTR+gli	108± 6.6	61.9±8.8	42.12±8.9
Sac	117±12.3*	123.9±26.5*	73.43±6.9*
Sac+gli	108±10.	78.9±26.5	36.51±9.50

Tabla 1.- Concentraciones de glucosa, triglicéridos e insulina en los grupos estudiados

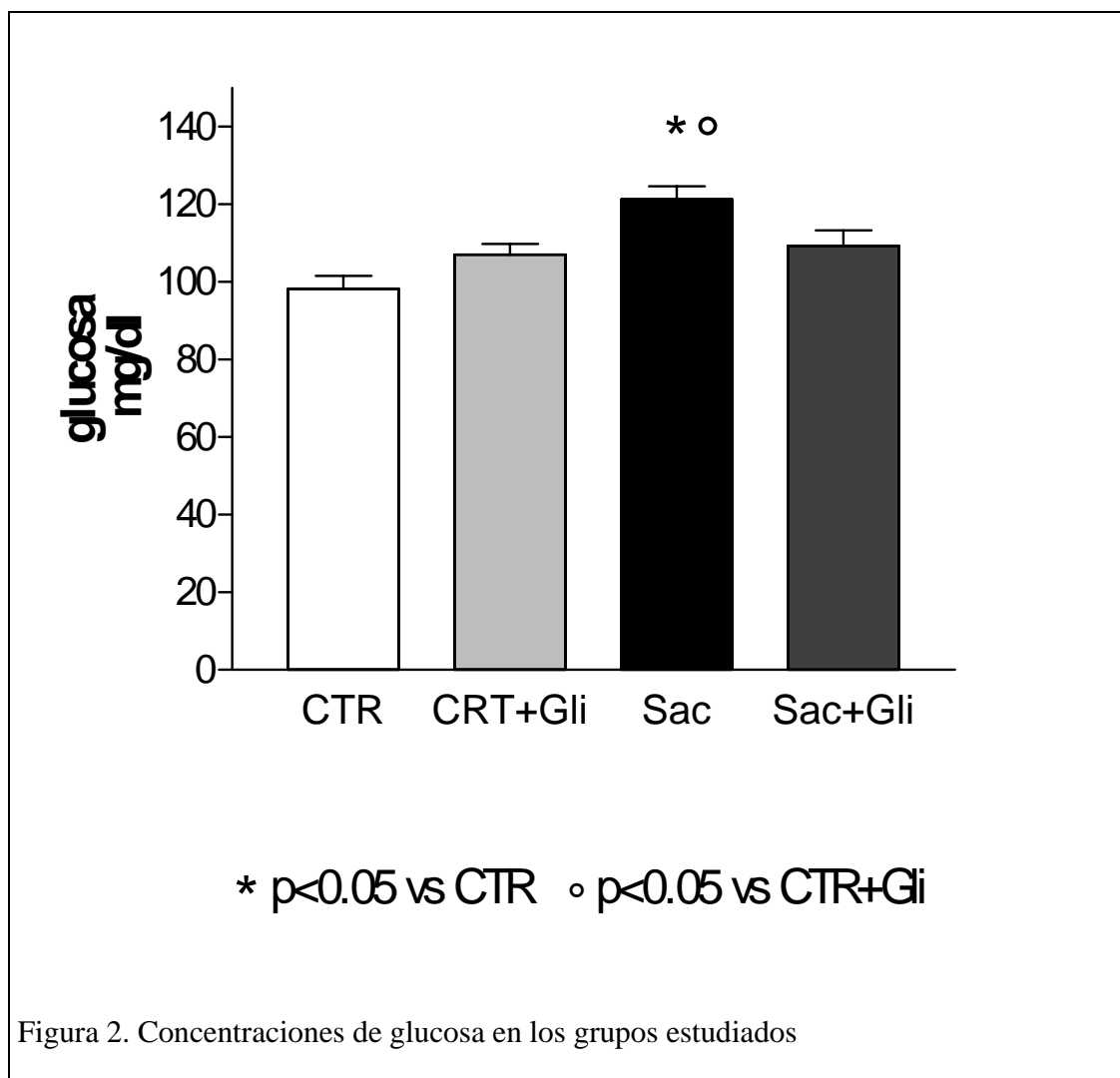
* = p<0.05 vs. Control

agua y sacarosa, la TA fue significativamente mas alta en el grupo SAC comparado con ratas controles (142 mmHg vs 116 mmHg $p < 0.001$) manteniéndose éstas cifras tensionales elevadas durante el resto de estudio, en las ratas tratadas con glicina (SAC+G), se observo un descenso significativo de la TA desde la primera semana del tratamiento, haciéndose significativo este descenso a la tercera semana de tratamiento y llegando a valores cercanos a los controles normales al concluir las 4semanas (120 mmHg vs 116 mmHg p . NS entre SAC+G vs control respectivamente). Figura 1.



Control metabólico.

Las ratas con sacarosa a las 20 semanas presentaban concentraciones significativamente mayores de glucosa sérica en el grupo SAC vs control, ($117 \pm$ vs $97 \pm$ mg/dl respectivamente. $p < 0.001$) figura 2, así como mayores concentraciones de insulina (SAC $73.4 \pm$ pm/ml vs control $50.3 \pm$ pm/ml. $p < 0.05$), figura 3, así como triglicéridos (SAC $123.9 \pm$ mg/dl vs control $70.7 \pm$ mg/dl. $p < 0.05$) figura 4.



El tratamiento con glicina en las ratas SAC+G indujo una disminución significativa de los parámetros mencionados; la glucosa se redujo de forma significativa a llegando a niveles cercanos a la de los animales control, (108 mg/dl vs 97 mg/dl. p. NS). De manera similar, la insulina se redujo de 73.4 pm/ml en ratas SAC a 36.5 pm/ml, siendo ésta reducción estadísticamente significativa, Tabla 1, figura -3, En el grupo SAC+G alcanzó valores más bajos que los animales control aunque (SAC+G 36.5 pm/ml vs controles 50.3 pm/ml p. NS) La concentración de triglicéridos se redujo en el grupo SAC+G, llegando similares a los control (SAC+G 78.9 mg/dl vs control 70.7 mg/dl. p : NS), figura 4.

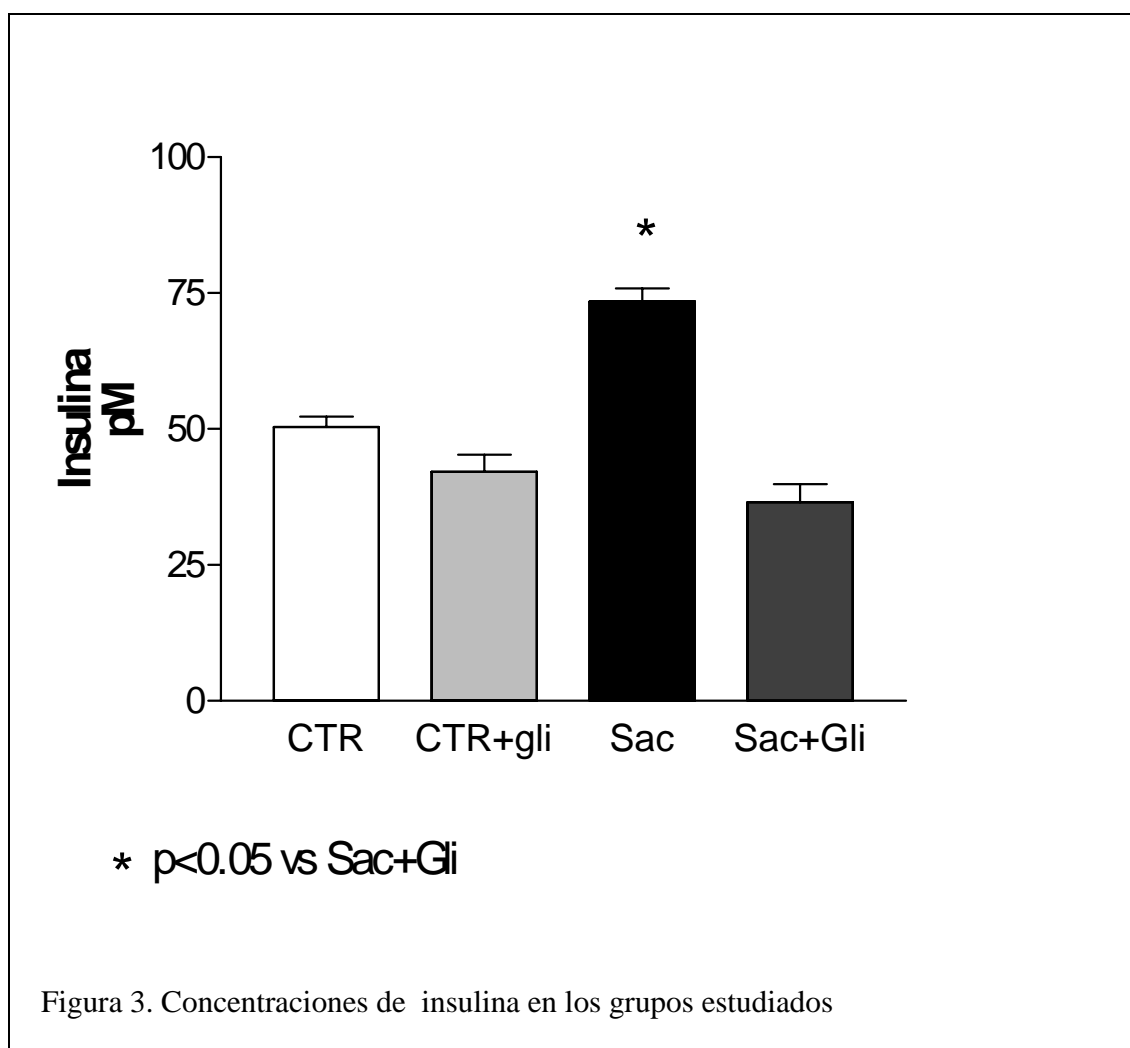
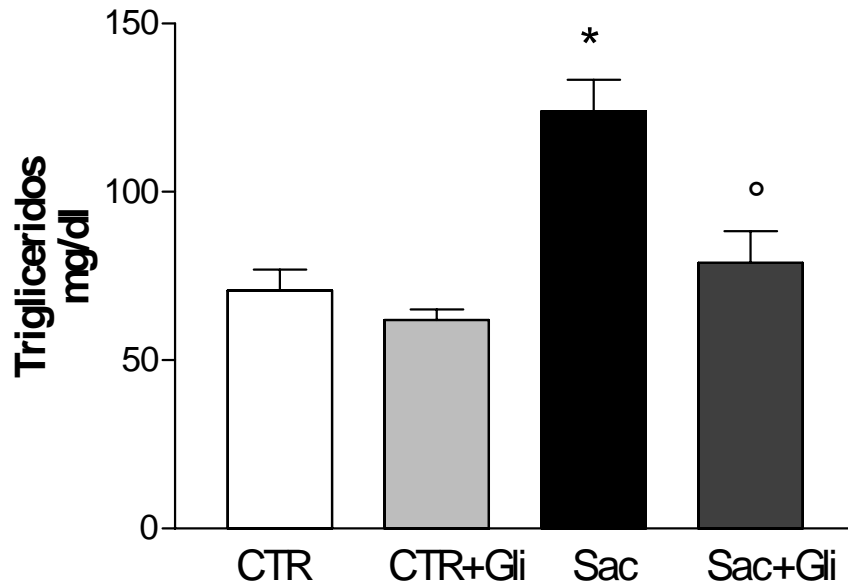


Figura 4. Concentraciones de triglicéridos en los grupos estudiados



* p < 0.05 vs. CTR o p < 0.05 vs. Sac

Peso de los animales.

Al concluir las 20 semanas de la ingestión de sacarosa el peso corporal no fue significativamente diferente entre los 4 grupos y permaneció sin afectarse durante las 4 semanas posteriores con el tratamiento con glicina.

	CTR	CTR+Gli	Sac	Sac+Gli
N°	5	5	5	5
Peso (g) DE	453 ± 8.9	454 ± 31	515 ± 46	529 ± 131

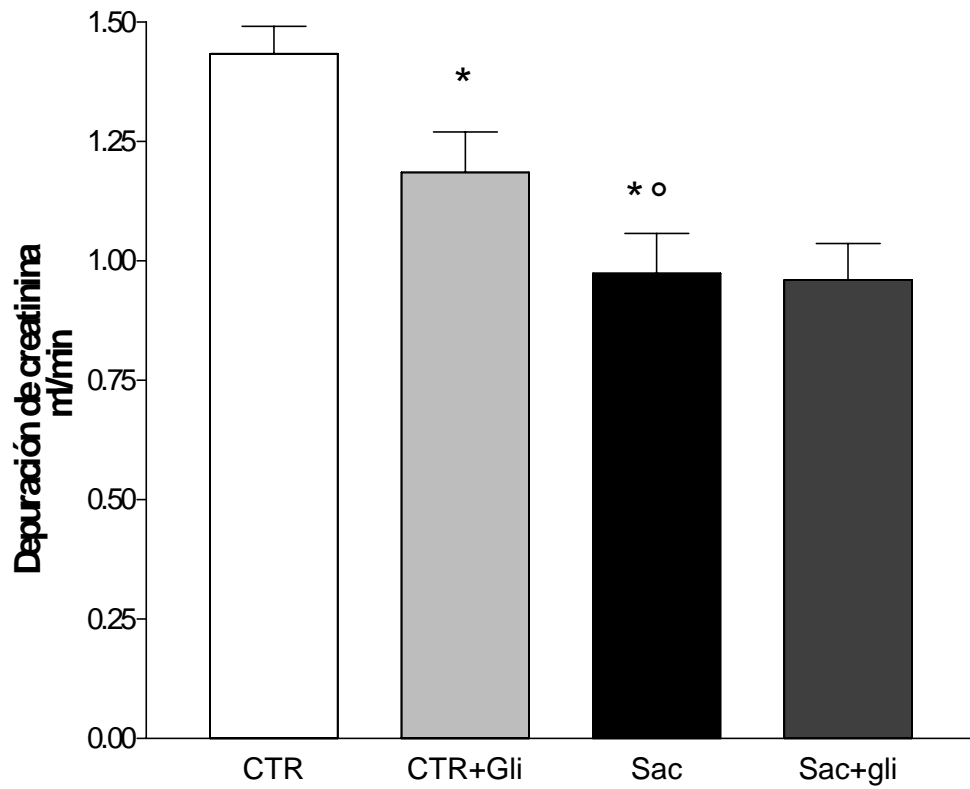
Tabla 3. Peso de los animales de experimentación
No se encontraron diferencias significativas

Función renal. – Con respecto a la función renal, cuando se analizó la creatinina sérica ésta no fue significativamente diferente en ninguno de los grupos, manteniéndose en valores similares a los normales durante todo el estudio, tabla 2. Sin embargo con respecto a la FG, se obtuvieron resultados interesantes, tabla 2, figura 5. Al respecto se observó que las ratas SAC presentaban valores significativamente más bajos que las ratas controles ($p < 0.001$), las ratas del grupo SAC+G presentaron una FG similar al de las ratas SAC (p . NS) siendo significativamente más bajo que la de las ratas controles o de las ratas control+glicina ($p < 0.001$).

	UProt	CrS	DcR	Urea
N	5	5	5	5
CTR	13.2 \pm 3.7	0.40 \pm 0.05	1.43 \pm 0.06	12.8 \pm 1.3
CTR+gli	12.6 \pm 1	0.50 \pm 0.11	1.18 \pm 0.08	10.6 \pm 1.5
Sac	8.5 \pm 3.2	0.46 \pm 0.05	0.90 \pm 0.07*	8 \pm 1.2
Sac+gli	6.6 \pm 2.4	0.45 \pm 0.06	1.02 \pm 0.08*	7.8 \pm 0.8

Tabla 2.- Proteinuria en orina de 24 hrs, creatinina sérica, urea , depuración de creatinina
*P 0.05 vs CTR y CTR+Gli

Figura 5. Filtración glomerular medida por depuración de creatinina en los grupos estudiados

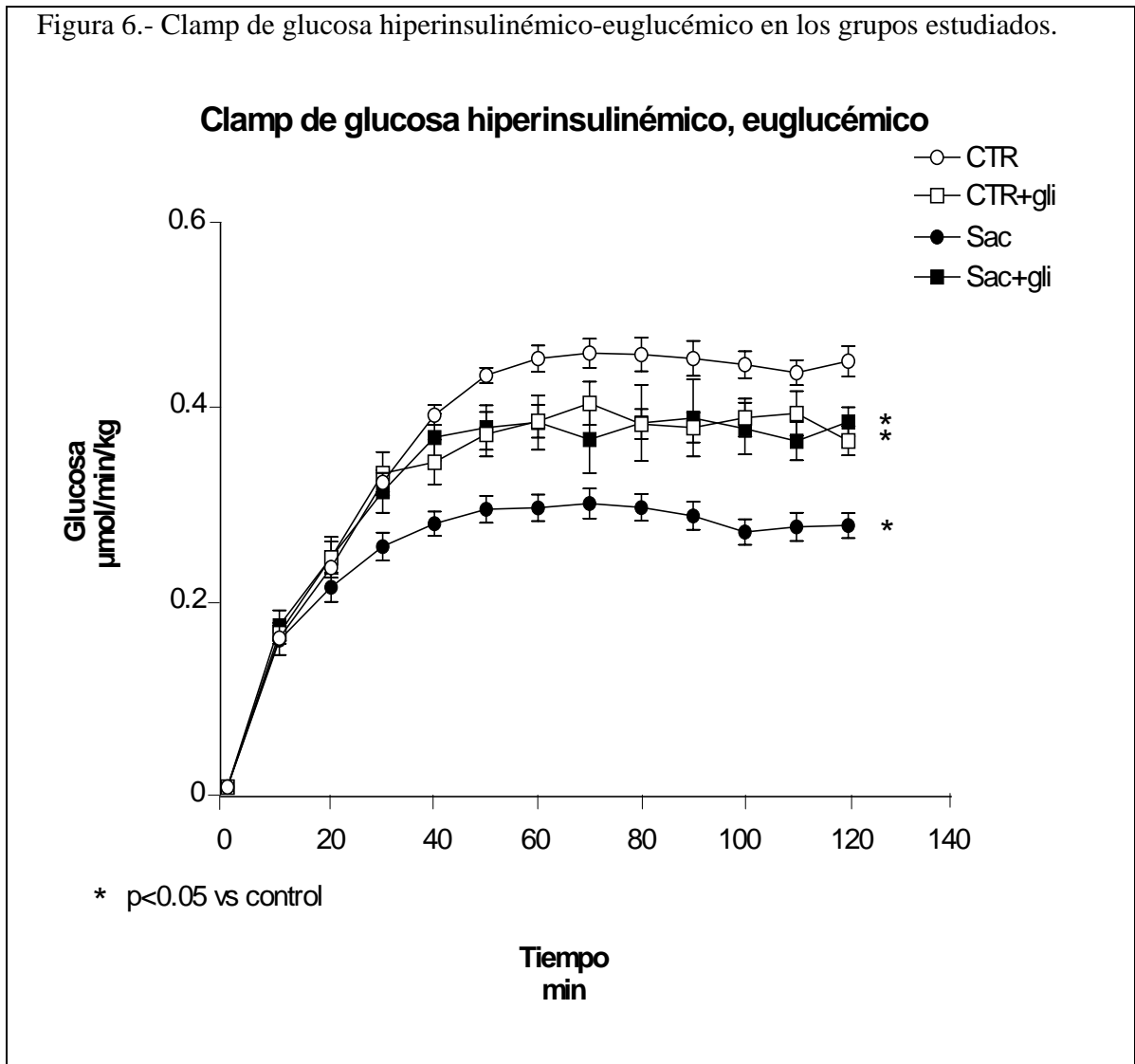


* $p < 0.001$ vs. CTR, ° $p < 0.001$ vs. Sac+Gli

Clamp de glucosa hiperinsulinémico-euglucémico. –

El desarrollo de resistencia a la insulina se puso en evidencia por medio del clamp hiperinsulinemico euglucémico. Como se observa en la figura 6, tras la infusión de insulina y conseguir una concentración plasmática de glucosa entre 100 a 115 mg/dl, las ratas controles requirieron una infusión de glucosa mas alta para mantener una concentración de insulina constante, comparadas con las ratas alimentadas con sacarosa en las que la resistencia a la insulina se documentó por infusiones de glucosa mucho menores para mantener las mismas concentraciones de glucosa plasmática, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p 0.05), lo que sugiere que la administración de sacarosa induce resistencia a la insulina. De forma importante en las ratas que desarrollaron síndrome metabólico que recibieron glicina en el agua de beber, presentaron una infusión de glucosa similar a las ratas controles tratadas con glicina (p NS); cuando se comparó la infusión de glucosa entre las ratas del grupo Sac+Gli y del grupo Sac se vio que la infusión de glucosa en el grupo Sac+Gli fue significativamente más alta, estos hallazgos en conjunto sugieren que la administración de glicina mejora la sensibilidad a la insulina en ratas con síndrome metabólico, pero la disminuye en ratas control.

Figura 6.- Clamp de glucosa hiperinsulinémico-euglucémico en los grupos estudiados.



DISCUSIÓN

Los estudios basados en el estudio NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey), indican que aproximadamente la cuarta parte de los adultos de los Estados Unidos mayores de 20 años cumplen criterios para síndrome metabólico (82), esta prevalencia depende de la edad fondo racial, así como de género, con prevalencias diferentes variando de 8% (india) al 24% (Estados Unidos) en hombres y de 7% (Francia) a 46% (india) en las mujeres (83).

Existen diferentes modelos para el estudio de síndrome metabólico, uno de los mas conocidos es el de hipertensión e hipertrigliceridemia asociada a la administración de dieta con 66% de fructuosa por dos semanas a ratas Sprague Dawley, desarrollando estos animales HAS (124 +/- 2 a 145 +/- 2 mm Hg) al cabo de este periodo así como hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia (84, 85). Una variable de éste modelo es el de dislipidemia, obesidad e HAS asociada a la ingesta de sacarosa, en el cual ratas Wistar recibían dieta con 30% de azúcar refinada por un periodo de hasta 20 semanas, desarrollando HAS, dislipidemia, hiperinsulinemia, hiperglucemia y obesidad (86-88). Este modelo es el más parecido a las condiciones en el humano, ya que la ingesta de azúcar refinada es muy alta en la población general.

Los resultados obtenidos son similares a los obtenidos previamente en este modelo (87, 88); observamos una elevación de la de la presión arterial después de 20 semanas de evolución en las ratas que recibieron sacarosa (tiempo 0 del estudio); al respecto existen muchos factores que podrían explicar este incremento de la presión arterial, se ha

observado que en este modelo existe alteraciones de la reactividad vascular, con una respuesta vasodilatadora a la acetilcolina significativamente disminuida (86). Sin embargo pueden existir otros factores en este modelo que modulen la respuesta endotelial y el desarrollo de HAS. Al respecto es bien conocido que normalmente el balance entre la respuesta vasodilatadora y vasoconstrictora del endotelio está mediada por el equilibrio entre diferentes factores de los que cabe mencionar expresión de NO, SNS, Endotelina 1 (ET-1), etc. sin embargo en situaciones de resistencia a la insulina existe alteraciones de la relajación del endotelio mediada por acetilcolina tanto en humanos (89) como en animales de experimentación (86), lo que denota ruptura del balance normal que existe entre ambos componentes.

En éste estudio se observo que existía relación entre el desarrollo de hipertrigliceridemia y la hiperinsulinemia con HAS. Existe evidencia relacionando a la hipertrigliceridemia con alteraciones en la función endotelial. Al respecto se ha observado en modelos animales de hipertrigliceridemia inducida por fructuosa (90) así como en modelos de hipertrigliceridemia genética (91) que la vasodilatación dependiente de NO se encuentra atenuada de forma importante, sin cambios en la respuesta vasodilatadora independiente de endotelio inducida por S-nitroso-N-acetil-penicilamina (SNAP) y sin modificaciones en la producción basal de PGI₂ (90); al respecto, se ha observado que en casos de hipertrigliceridemia de larga duración existen cambios morfológicos en la pared arterial (91, 92), con reducción en el índice diámetro/grosor de pared, lo que denota un engrosamiento de la pared arterial (91). Kunes y colaboradores (93) han sugerido que el desbalance entre vasoconstricción y vasodilatación y el desarrollo de HAS se puede deber a un aumento de la vasoconstricción dependiente del sistema nervioso y una deficiencia en la expresión de NO (deficiencia relativa de NO) en compensación a ésta respuesta; sobre éste

punto Kusteter y colaboradores ha evidenciado que en ratas hipertriglicéridemicas genéticas se observa reducción de la NOS endotelial, encontrando por medio de Western blott que los niveles de la enzima en arterias carótidas y aorta de ratas con triglicéridos bajos comparadas con ratas hipertriglicéridemicas es similar; sin embargo la producción de O₂-vascular se encontraba incrementada en las ratas hipertriglicéridemicas.(92), Al respecto se ha observado que las dietas altas en fructuosa o de sacarosa inducen un incremento de los productos de peroxidación lipídica, así como reducción en la expresión y actividad de enzimas antioxidantes (94-97). El desarrollo de HAS en estos modelos de síndrome metabólico inducido por dieta rica en azúcares se asocian a estrés oxidativo e inactivación del NOS (96), disminución de la biodisponibilidad de NO (97), regulación a la baja de la NOS sintetasa, así como de Akt (activador de eNOS) y de la guadenilato ciclasa (blanco del NO) (96). En estos modelos se ha observado que el incremento del estrés oxidativo se debe tanto a un incremento de en la producción de radicales libres vía NADPH, evidenciado por sobreexpresión de gp91(phox) como a la reducción de enzimas antioxidantes como SOD, catalasa, glutation (GSH), y hemoxidasa (95, 98).

En este trabajo la administración de glicina corrigió las cifras tensionales, ésta mejoría se asocio a reducción significativa tanto de la insulina, de la glucosa y de los triglicéridos; sin embargo cabe mencionar que cada vez existe más evidencia resaltando acciones inmunomoduladoras propias de la glicina (99). Con respecto a estrés oxidativo se ha observado que la glicina disminuye la formación de radicales libres en un modelo de nefrotoxicidad mediada por ciclosporina A (100), así como en modelos de isquemia repercusión (101). En estos modelos de síndrome metabólico inducido por dietas ricas en azúcares se ha observado reducción de enzimas antioxidantes, dentro de las cuales cabe mencionar GSH, requiriéndose para la síntesis de esta enzima la presencia de glutamato,

cisterna y de glicina (102); también se ha observado que la síntesis de ésta enzima se reduce en casos de deficiencias de glicina (103), a lo que se añade que en modelos de HAS programada, el suplemento de glicina en la dieta se asocia a una mejoría en la respuesta vasodilatadora mediada por acetilcolina así como en la liberación de NO, sin encontrarse cambios en la expresión del RNAm de eNOS (104).

Sin embargo no solo la hipertrigliceridemia puede condicionar HAS, en este estudio se observó un incremento de las concentraciones de insulina en las ratas tratadas con sacarosa, encontrándose que tras la normalización de las concentraciones de insulina las cifras tensionales se normalizaron. Al respecto se ha descrito que existe una correlación positiva entre concentraciones de insulina y cifras tensionales en estudios experimentales (105); en pacientes diabéticos no insulino-dependientes, durante el clamp de glucosa euglucémico -hiperglucémico se han reportado niveles de ET1 elevados (106) a lo que se añade que en cultivos de células endoteliales bovinas existe un incremento del RNAm de ET1 de manera dosis-dependiente tras añadir al medio insulina (107), así como un aumento en la producción de ET1 (108). No solo la secreción o la expresión génica de ET1 se afectan, también se ha observado en un modelo de síndrome metabólico que existe un incremento de la respuesta vasopresora en aorta, mediada por ET1 a través de receptores ETB; tras exponer a los vasos a concentraciones crecientes de insulina se observó un efecto dosis-dependiente en la respuesta contráctil arterial (109). Se puede asumir que tanto la hipertrigliceridemia así como la hiperinsulinemia condicionan alteraciones en la función endotelial condicionada por una pérdida del balance entre las sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadores, con el subsecuente desarrollo de HAS.

El peso corporal se incrementó desde el inicio del tratamiento con sacarosa, sin embargo al concluir el estudio, no se encontraron diferencias diferentes entre los grupos sacarosa vs

control. Esta falta de ganancia de peso en este modelo ya se ha observado previamente por El Hafidi y colaboradores (88) y se ha atribuido a una diferencia en la ingesta energética, puesto que las ratas alimentadas con sacarosa presentaban un menor consumo de alimentos sólidos, por consiguiente la disponibilidad de nutrientes a partir de comida sólida fue baja, de esta forma una menor ingesta energética en las ratas tratadas con sacarosa fue compensada por calorías adicionales a partir de la solución con sacarosa.

La obesidad es considerada una enfermedad inflamatoria (110), en la que se observa una inflamación persistente de bajo grado en el tejido adiposo blanco lo que resulta en la activación del sistema inmune, lo que puede condicionar de forma tardía resistencia a la insulina. A éste respecto se ha observado en ratones genéticamente obesos así como en modelos de obesidad inducida por dieta un incremento del infiltrado de macrófagos (111, 112), activados que se asocian a la sobreexpresión del RNAm para determinados genes expresados como ADAM8, MIP1 alfa, MCP-1, MAC-1, hecho que precede a la hiperinsulinemia y resistencia a la insulina (111) ya que estas células son la fuente principal para la producción de TNF alfa e IL-6 (112). Sin embargo, además de los macrófagos, se ha descrito que la grasa visceral de ratas obesas alimentadas con dietas elevadas en grasa presentan sobreexpresión tanto del RNAm como de la proteína para MCP-1 (113), quimiocina encargada de la quimiotaxis macrofagica-monocitaria, a lo que se añade que en sujetos obesos existe reducción del infiltrado inflamatorio macrofagico así como la expresión de quimiocinas tras la pérdida de peso (114).

La participación de los macrófagos y las citocinas liberadas juegan un papel preponderante en el desarrollo de resistencia a la insulina. Se ha observado que los macrófagos alteran la sensibilidad a la insulina en células adiposas mediante la subregulación de GLUT 4 e IRS1, siendo esto reversible de forma parcial mediante la administración de anticuerpo anti TNF

alfa (115). Diferentes reportes han asociado niveles elevados de IL-6 con aumento en la secreción de insulina y el desarrollo de resistencia a la insulina en pacientes no diabéticos; Estos cambios también se observan de forma aguda a estrés o en pacientes con DM2 (116-119) en los que el ejercicio y la reducción de peso se asocian a disminución en las concentraciones de IL-6 y mejoría en la tolerancia a la glucosa así como sensibilidad a la insulina (120,121). En pacientes diabéticos tipo 2 existe incremento de las concentraciones de TNF alfa (118, 122-124) mismo que se correlaciona de forma negativa con los cambios en la secreción de insulina y de forma positiva con la resistencia a la insulina (122). Los niveles elevados de TNF alfa causan resistencia a la insulina a través de modificaciones en señales de transducción, en cultivos celulares el TNF alfa induce resistencia a la insulina a través de aumento en la fosforilación del substrato del receptor de insulina -1 (IRS-1), el cual subsecuentemente se convierte a IRS-1 en un inhibidor del receptor de insulina con actividad de tirocincinasa (125). El IRS-1 juega un papel crítico sobre las vías que regulan respuestas metabólicas, como translocación de GLUT4 y captación de glucosa en el músculo esquelético, habiéndose encontrado una regulación a la baja de este cotransportador (115). Estudios en ratones Knockout han demostrado que la ablación del gen del TNF alfa mejora la sensibilidad a la insulina (126).

En este estudio se observó que la administración de glicina reducía tanto las concentraciones de insulina como la glucemia, mejorando la resistencia a la insulina. Este hallazgo sugiere que la glicina es capaz de prevenir el desarrollo de síndrome metabólico. Se ha propuesto que la mejoría de la resistencia a la insulina debe a reducción del tamaño celular adiposo y reducción del proceso inflamatorio subsecuente que lleva al desarrollo de síndrome metabólico e hiperinsulinemia. El mecanismo por el cual la glicina es capaz de prevenir la resistencia a la insulina no se conoce, sin embargo la glicina tiene

acciones inmunomoduladoras relacionadas con el proceso inflamatorio. Al respecto se ha observado que la administración de glicina evita la activación de las células de Kupffer tras la exposición de éstas a LPS y que este efecto se debe a regulación a la baja de NF-kB, TNF alfa e IRAK-4 (127, 128); de manera similar, en ratas sometidas a isquemia reperfusión intestinal y tras la exposición de endotoxina se ha observado que la glicina evita la expresión de tanto de TNF alfa como de IL-6, e incrementa las concentraciones de IL-10, citosina antiinflamatoria (128, 129) . Se ha demostrado que la glicina se une en el receptor de glicina (GlyR), células inmunes y no inmunes como macrófagos, monocitos, neutrófilos, células T, células linfoblásticas humanas inmortalizadas, células de Kupffer, células tubulares renales, esplenocitos (130-133) que poseen receptores a glicina. Estudios en cultivos celulares han demostrado que la administración de glicina evita el acumulo de calcio intracelular así como la activación subsiguiente de las células de de Kupffer y la expresión de TNF alfa tras la administración de LPS se reduce de forma significativa (134). Dadas las acciones inmunomoduladoras de la glicina, así como la existencia de GlyR en células inmunocompetentes, no resulta difícil sugerir que parte de su acción benéfica pudiera deberse a la regulación del proceso inflamatorio y por consiguiente la reducción de la resistencia a la insulina, sin embargo no se ha determinado la presencia de GlyR a nivel de tejido adiposo, así como tampoco se ha determinado la respuestas metabólica de los adipositos tras su exposición a glicina, por lo que la reducción en el volumen celular adipocitario aun no puede explicarse solo por la exposición a glicina. Probablemente la interacción entre las citocinas liberadas por las células infiltrantes así como por los adipositos formen asas complejas de retroalimentación que condicionen en caso de enfermedad la perpetuación del estímulo inflamatorio y la liberación de mayores cantidades de citocinas que condicionen un aumento en la masa de adipositos. Esta estrecha relación

entre las células adipocitarias y las células inmunes se ve ejemplificada por el hallazgo de receptores TLR2 y TLR4 a niveles más elevados comparados con células monocitarias y que ligandos específicos de éstos receptores, como LPS y ácido lipoteicoico inducen una producción importante de TNF alfa por parte de las células adipocitarias (135), lo que ha llevado a postular que éstas células podrían funcionar en determinados casos como células inmunes.

Normalmente la insulina estimula la captación de glucosa de una manera dependiente de una PI3 quinasa- así como de una p70S6 quinasa-independiente siendo la Akt cinasa un paso intermedio entre ambas cinasas; ésta Akt cinasa induce la expresión genética de GLUT4 y la captación de glucosa por los adipocitos es mediada por insulina (136). Se ha demostrado en cultivos celulares que los macrófagos y fundamentalmente las citocinas derivadas de éstos, bloquean la acción de la insulina en adipocitos a través de la regulación a la baja de GLUT4 así como IRS-1 lo que condiciona la disminución de la fosforilación de la Akt cinasa y con ello se altera la translocación inducida por insulina de GLUT4 hacia la membrana plasmática (115); también inducen un incremento en la transcripción de múltiples genes asociados a inflamación, así como expresión por parte de los adipocitos de NF- κ B (137).

Esta interacción entre la resistencia a la insulina, adipocitos y macrófagos se ve demostrada por el uso de agonistas selectivos de PPAR. Gran parte de las acciones antiinflamatorias de los PPAR son por interferencia de la actividad transcripcional del NF- κ B y Ap1 (138, 139). Está bien demostrado que la activación de los receptores PPAR γ reduce la activación de macrófagos (140) así como la troglitazona, agonista específico de PPAR γ , reduce la expresión de citocinas proinflamatorias de monocitos (141), reduce la migración de monocitos mediada por MCP-1 (142), por lo que reduce la inflamación e inhibición de citocinas liberadas por los macrófagos. Esta modulación del proceso inflamatorio entre

macrófagos/adipocitos por medio de los receptores PPAR (PPAR α , PPAR γ), y sus agonistas se traduce en una disminución de la resistencia a la insulina y mejoría del metabolismo de la glucosa, así como un incremento de la utilización de ácidos grasos no esterificados por el músculo y el hígado (143, 144).

Teniendo en cuenta todas estas interacciones se puede sugerir que la modulación de la respuesta inflamatoria macrofagica a través de la glicina pueda condicionar indirectamente una disminución de la resistencia a la insulina a nivel de adipositos, reducción en la liberación de citocinas por adipocitos y macrófagos y reducción del volumen celular de los adipositos.

Como se ha mencionado de forma previa la obesidad se asocia de forma importante con el desarrollo de HAS, así como a incrementos en la actividad del sistema renina angiotensina. Se ha demostrado que la AII así como la infusión de AII induce una mayor expresión del RNAm de MCP-1 por una vía-dependiente de NF-kB en adipositos (145) lo que condicionaría una mayor infiltración de macrófagos a la grasa visceral; recientemente se ha descrito que la AII suprime la fosforilación del receptor de tirosina inducida por insulina, del substrato del receptor de insulina (IRS-1), así como la activación del Akt y la translocación del GLUT4 hacia la membrana plasmática, siendo esto reversible tras el bloqueo de NADPH (146), así como con el bloqueo de receptores AT1 (147). Se ha demostrado que la AII reduce los niveles de adiponectina (Ad) sin afectar su RNAm, restaurándose estos niveles por medio del bloqueo de receptores AT1 (148). La adipocina (Ad) es una proteína derivada únicamente del tejido adiposo, las concentraciones de ésta son abundantes en sujetos sanos, sin embargo en sujetos obesos y fundamentalmente con obesidad visceral existe reducción de sus niveles: se ha observado una correlación negativa entre grasa visceral y niveles plasmáticos (149) así como una correlación positiva entre la

sensibilidad a la insulina y los niveles plasmáticos de Ad, indicando que los niveles plasmáticos bajos de ésta se asocian a resistencia a la insulina (150). Estudios en animales han demostrado que la Ad produce una mayor fosforilación de 5-AMP-proteincinasa activada (AMPK) así como que estimula la fosforilación de la aceilcoenzima A carboxilasa (ACC), oxidación de ácidos grasos y captación de glucosa (151) regulando de ésta forma el metabolismo de ácidos grasos y la sensibilidad a la insulina, por lo que la regulación a la baja de la Ad se asocia al desarrollo de resistencia a la insulina.

Estos hallazgos sugieren que la AII de forma directa o indirecta favorece el desarrollo de resistencia a la insulina.

Al respecto, estudios clínicos en pacientes hipertensos o normotensos no diabéticos con resistencia a la insulina y síndrome metabólico, han demostrado que el bloqueo de receptores AT1 produce mejoría en la sensibilidad a insulina, reduciendo los niveles de insulina (152, 153), de forma interesante se ha observado que el telmisartan, un antagonista de receptores AT1 de angiotensina II, se asocia a incrementos en la actividad del PPAR γ (152), por lo que parte de la respuesta benéfica observada tras el bloqueo de AII se puede deber no solo a reducciones del estrés oxidativo sino también a modulación del proceso inflamatorio a través de receptores PPAR.

Un hallazgo interesante en este estudio fue el haber encontrado depuraciones de creatinina significativamente más bajas en las ratas tratadas con sacarosa, misma que no se corrigió con la administración de glicina. Con relación a éste último hallazgo se ha observado que tanto la hipertensión como la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia se asocian a incrementos en la presión glomerular y lógicamente hiperfiltración, habiéndose observado en pacientes obesos y levemente hipertensos una correlación entre los niveles de insulina y resistencia a la insulina con el desarrollo de hiperfiltración e incrementos de la fracción de

filtración (FF) glomerular ante diferentes cargas de sal (154), se determinó que incrementos en la FF, hiperfiltración e hipertensión glomerular son factores de riesgo para el desarrollo de glomeruloesclerosis en modelos animales de DM1 (155, 156). En el presente estudio los valores menores FG en las ratas tratadas con sacarosa estarían evidenciando que los animales ya habrían pasado el periodo de hiperfiltración y presentan lesión renal que disminuye el FG, lo que explicaría la causa de que a pesar de la administración de glicina y la corrección de los cambios metabólicos no mejore la FG. Al respecto se ha observado que en casos de hiperinsulinemia existen alteraciones del manejo renal de sodio a nivel tubular donde la insulina induce de forma directa incremento de la reabsorción de sodio a nivel tubular (157, 158). Evidencia reciente demuestra que la hiperinsulinemia regula a la alta la expresión del receptor AT1 a nivel mesangial, así como estimula la expresión de ET1 (159), eventos que condicionan contracción mesangial, isquemia renal y reducciones del FG. Estos cambios pueden explicar la reducción de la FG. El incremento de la presión arterial condicionado por la hiperinsulinemia, condicionaría cambios hemodinámicos intrarrenales como hipertensión glomerular e hiperfiltración que dañan al glomérulo. Con la evolución del síndrome metabólico el desarrollo de la HAS se hace independiente de insulina, se agregan las alteraciones hemodinámicas y estructurales renales. Además la hiperglicemia *per se* produce cambios en el mesangio estimulados por la hiperglucemia, que finalmente condicionarían daño renal.

CONCLUSIONES

La administración suplementaria de glicina en ratas con síndrome metabólico se asoció a un incremento en la sensibilidad a la insulina, reducción de la concentración de glucosa, reducción de triglicéridos, así como disminución de la presión arterial. Probablemente los efectos mencionados se deban a las acciones inmunomoduladoras que posee la glicina, reduciendo la expresión de citocinas proinflamatorias e incrementando citocinas antiinflamatorias. La reducción de la presión arterial asociada a la administración de glicina puede deber no solo a la reducción de los cambios metabólicos observado sino también a la reducción del proceso inflamatorio así, como a la reducción del estrés oxidativo asociado a éste, e incremento en la disponibilidad de NO. Con relación a la función renal la administración de glicina no demostró mejorar la FG asociada a la administración de sacarosa, lo que sugiere que probablemente las ratas en esta fase de síndrome metabólico ya presentan deterioro de la función renal.

Considero que para aclarar la fisiopatología de ésta reducción de la FG es importante en experimentos futuros el realizar estudios de micropunción así como estudios histológicos para de esta forma conocer tanto la hemodinámica renal durante el desarrollo de síndrome metabólico como la respuesta de ésta durante la administración de glicina así como determinar la magnitud del daño renal.

La glicina puede ser una herramienta dietética coadyuvante para el manejo del síndrome metabólico y de la HAS asociada a éste, se necesitan mas estudios para determinar su posible aplicación en humanos.

BIBLIOGRAFIA

1. *Prevalencia de sobrepeso u obesidad en población mexicana. Instituto Nacional Salud Pública.*
2. *Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL: Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2000. JAMA. 2002; 288: 1723–1727.*
3. *Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001; 285: 2486–2497.*
4. *Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA: Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: Application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. Am J Epidemiol. 2002; 156: 1070–1077.*
5. *Trevisan M, Liu J, Bahsas FB, Menotti A: Syndrome X and mortality: A population-based study. Risk Factor and Life Expectancy Research Group. Am J Epidemiol. 1998; 148: 958–966.*
6. *Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT: The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA. 2001; 288: 2709–2716.*
7. *Natali A, Ferrannini E. Endocrinol Metab Clin N Am. 2004; 33: 417 – 429.*

8. DeFronzo RA, Ferrannini E. *Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care* 1991;14: 173–94
9. Reaven GM. *Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2399–40.
10. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Fonseca V, Batuman V, Whelton PK, He J: *Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 469–477.
11. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, Whelton PK, He J: *The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. Ann Intern Med.* 2004; 140: 167–174.
12. Hoehner C, Greenlund K, Rith-Najarian S, Casper M, McClellan W: *Association of the Insulin Resistance Syndrome and Microalbuminuria among Nondiabetic Native Americans. The Inter-Tribal Heart Project. J Am Soc Nephrol.* 13: 1626–1634, 2002
13. Palaniappan L, Carnethon M, Fortmann SP: *Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III. Am J Hypertens* 16: 952–958, 2003.
14. Mänttö M, Tiula E, Alikoski T, Manninen V: *Effects of hypertension and dyslipidemia on the decline in renal function. Hypertension* 26: 670 – 676, 1995.
15. Muntner P, Coresh J, Smith JC, Eckfeldt J, Klag MJ: *Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. Kidney Int.* 2000. 58:293-301
16. Hubert HB, Feinlab M, McNamara PM, Castelli WP: *Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation.* 1983; 67:968 –977.

17. Nieves DJ, Cnop M, Retzlaff B, Walden CE, Brunzell JD, Knopp RH, Kahn SE: *The atherogenic lipoprotein profile associated with obesity and insulin resistance is largely attributable to intra-abdominal fat. Diabetes. 2003; 52: 172–179.*
18. Reaven G, Lithell H, Landsberg L: *Hypertension and associated metabolic abnormalities--the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. N Engl J Med. 1996; 334(6):374-81.*
19. Brands MW, Hildebrandt DA, Mizelle HL, Hall JE. *Sustained hiperinsulinemia increases arterial pressure in conscious rats. Am J Physiol. 1991; 260:764 – 768.*
20. Tedde R, Sechi LA, Marigliano A, Pala A, Scano L. *Antihypertensive effect of insulin reduction in diabetic-hypertensive patients. Am J Hypertens. 1989; 2:163-70.*
21. Landsberg L, Young JB. *The influence of diet on the sympathetic nervous system. Science: 191-218, 1985.*
22. Jiang ZY, Lin YW, Clemont A, Feener EP, Hein KD, Igarashi M et al. *Characterization of selective resistance to insulin signaling in the vasculature of obese Zucker (fa/ fa) rats. J Clin Invest. 104: 447–451, 1999*
23. Inoue T, Matsunaga R, Sakai Y, Yaguchi I, Takayanagi K, Morooka S. *Insulin resistance affects endothelium-dependent acetylcholine-induced coronary artery response. Eur Heart J. 21: 895–900, 2000*
24. Hatakeyama H, Miyamori I, Yamagishi S, Takeda Y, Takeda R, Yamamoto H: *Angiotensin II up-regulates the expression of type A endothelin receptor in human vascular smooth muscle cells. Biochem Mol Biol Int. 1994; 34:127-134*
25. Kanno K, Hirata Y, Tsujino M, Imai T, Shichiri M, Ito H, Marumo F. *Up-regulation of ETB receptor subtype mRNA by angiotensin II in rat cardiomyocytes. Biochem Biophys Res Commun. 1993; 16; 194:1282-1287.*

26. McEwan PE, Sherry L, Kenyon CJ, Webb DJ, Gray GA. Regulation of the myocardial endothelin system by angiotensin-II and losartan. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000;36 (Suppl 1): S144-147.
27. Largo R, Gomez-Garre D, Liu XH, Alonso J, Blanco J, Plaza JJ, Egido J. Endothelin-1 upregulation in the kidney of uninephrectomized spontaneously hypertensive rats and its modification by the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril. *Hypertension.* 1997; 29:1178-1185.
28. Morawietz H, Goettsch W, Szibor M, Barton M, Shaw S, Hakim K, Zerkowski HR, Holtz J. Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy prevents upregulation of endothelin-converting enzyme-1 in failing human myocardium. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002; 295:1057-61.
29. Scheen A. J. Renin-angiotensin inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes & Metabolism* 2004; 30: 487–496.
30. Kurtz, T. W., & Pravenec, M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: Beyond the renin-angiotensin system. *Journal of Hypertension* 2004; 22: 2253–2261.
31. Vega GL. Obesity and metabolic syndrome. *Minerva Endocrin.* 2004; 29 (2):47-54.
32. Trayhurn P. The biology of obesity. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2005; 64: 31-38.
33. Shimomura I, Hammer RE, Ikemoto S, et al. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature* 1999; 401: 73–76.
34. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The Fat-Derived Hormone Adiponectin Reverses Insulin Resistance. *Nature Medicine* 2001; 7: 941 – 947.

35. Ronti T, Lupatteli G, Mannarino E. *The endocrine function of adipose tissue: an update. Clinical Endocrinology* 2006; 64: 355–365.
36. Yamauchi, T., Kamon, J., Minokoshi, Y., et.al. *Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. Nature Medicine* 2002; 8: 1288–1295.
37. Hotamisligil, G.S., Shargill, N.S. & Spiegelman, B.M. *Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. Science.* 1993; 259: 87–91.
38. Ruan, H., Miles, P.D., Ladd, C.M., et. al. *Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor-alpha: implications for insulin resistance. Diabetes* 2002; 5: 3176–3188.
39. Yudkin, J.S., Eringa, E. & Stehouwer, C.D. *'Vasocrine' signaling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease. Lancet.* 2005; 365: 1817–1820.
40. Ahrens RA, Demuth P, Lee MK, Majkowski JW. *Moderate sucrose ingestion and blood pressure in the rat. J Nutr.* 1980; 110):725-31.
41. Fournier RD, Chiueh CC, Kopin IJ, Knapka JJ, DiPette D, Preuss HG. *Refined carbohydrate increases blood pressure and catecholamine excretion in SHR and WKY. Am J Physiol.* 1986; 250: E381-5.
42. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J. *Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. Prev Med* 1987; 16: 235 – 251
43. Rocchini AP, Moorehead C, Wentz E, DeRemer S. *Obesity induced hypertension in the dog. Hypertension* 1987; 9:III64 – III68.

44. Carroll JF, Dwyer TM, Grady AW, et. al. Hypertension, cardiac hypertrophy, and neurohumoral activity in a new animal model of obesity. *Am J Physiol* 1996; 271: H373 – H378.
45. Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, et. Al. Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA* 1978; 240: 1607 – 1610
46. Tuck ML. Obesity, the sympathetic nervous system, and essential hypertension. *Hypertension* 1992; 19: I67– I77.
47. Troisi RJ, Weiss ST, Parker DR, Sparrow D, Young JB, Landsberg L. Relation of obesity and diet to sympathetic nervous system activity. *Hypertension* 1991; 17: 669 – 677.
48. Baron AD, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Henry DP, Steinberg H0. Interactions between Insulin and Norepinephrine on Blood Pressure and Insulin Sensitivity *J. Clin. Invest.* 1994; 93: 2453-2462.
49. Aizawa-Abe M, Ogawa Y, Masuzaki H, Ebihara K, Satoh N, IwaiH, Matsuoka N, Hayashi T, Hosoda K, Inoue G, Yoshimasa Y, Nakao K. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. *J Clin Invest* 2000; 105: 1243 – 1252.
50. Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C, Garcia-Cardena G, Papapetropoulos A, Sessa WC, Madge LA, Schechner JS, Schwabb MB, Polverini PJ, Flores-Riveros JR. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998; 281: 1683 – 1686..
51. Fruhbeck G. Pivotal role of nitric oxide in the control of blood pressure after leptin administration. *Diabetes* 1999; 48: 903 – 908.
52. Davda RK, Stepniakowski KT, Lu G, Ullian ME, Goodfriend TL, Egan BM. Oleic acid inhibits endothelial nitric oxide synthase by a protein kinase C-independent mechanism. *Hypertension.* 1995; 26: 764 – 770.

53. Inoguchi T, Li P, Umeda F, et. al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes* 2000; 49: 1939 – 1945.
54. Rocchini AP. Obesity hypertension, salt sensitivity and insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000; 10:287–294.
55. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, et.al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw.* 2006; 17:4-12.
56. Sharma AM. The obese patient with diabetes mellitus: from research targets to treatment options. *Am J Med.* 2006; 119: S17-23.
57. Weber M. The Telmisartan Programme Of Research To Show Telmisartan End-Organ Protection Programme. *J Hypertens* 2003; 21: S37-S46.
58. Pershadsingh HA. Treating the metabolic syndrome using angiotensin receptor antagonists that selectively modulate peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Int J Biochem Cell Biol.* 2006; 38: 766-81.
59. Mudaliar, S., Chang, A. R., & Henry, R. R. Thiazolidinediones, peripheral edema, and type 2 diabetes: Incidence, pathophysiology, and clinical implications. *Endocrinology Practice* 200; 9: 406–416.
60. Suzuki Y, Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Esteban V, Egido J. Inflammation and angiotensin II. *IJBCB* 2000; 35: 881-900.
61. Lawrence A. Leiter and Richard Z. Lewanczuk. Of the Renin-Angiotensin System and Reactive Oxygen Species. *Am Hypert* 2005; 18(1): 121 – 128.
62. Zhonga Z, Wheelerb M, Lib X, Frohb M, Schemmerb P, Yinb M, Bunzendaulc H, Bradford B, Lemasters J J. L-Glycine: a novel antiinflammatory, immunomodulatory,

- and cytoprotective agent. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2003, 6 :229–240.
63. Werman R, Davidoff RA, Aprison MH. Inhibition of motoneurons by iontophoresis of glycine. *Nature* 1967; 214:681–683.
64. Li X, Bradford BU, Wheeler MD, et al. Dietary glycine prevents peptidoglycan polysaccharide-induced reactive arthritis in the rat: role for glycine-gated chloride channel. *Infect Immun* 2001; 69:5883–5891.
65. Wheeler MD, Rose ML, Yamashima S, et al. Dietary glycine blunts lung inflammatory cell influx following acute endotoxin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 279:L390–L398.
66. Wheeler MD, Stachlewitz RF, Yamashina S, et al. Glycine-gated chloride channels in neutrophils attenuate calcium influx and superoxide production. *FASEB J* 2000; 14:476–484.
67. Stachlewitz RF, Li X, Smith S, et al. Glycine inhibits growth of T lymphocytes by an IL-2-independent mechanism. *J Immunol* 2000; 164:176–182.
68. Qu W, Ikejima K, Zhong Z, et al. Glycine blocks the increase in intracellular free Ca²⁺ due to vasoactive mediators in hepatic parenchymal cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283:G1249–G1256.
69. Yamashina S, Konno A, Wheeler MD, et al. Endothelial cells contain a glycine-gated chloride channel. *Nutr Cancer* 2001; 40:197–204.
70. Miller GW, Schnellmann RG. A putative cytoprotective receptor in the kidney: relation to the neuronal strychnine-sensitive glycine receptor. *Life Sci* 1994; 55:27–34.

71. Zhong Z, Connor HD, Yin M, et al. Dietary glycine and renal denervation prevents cyclosporin A-induced hydroxyl radical production in rat kidney. *Mol Pharmacol* 1999; 56:455–463.
72. Yin M, Zhong Z, Connor HD, et al. Protective effect of glycine on renal injury induced by ischemia-reperfusion in vivo. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 282:F417–F423.
73. Deters M, Strubelt O, Younes M. Protection by glycine against hypoxiareoxygenation induced hepatic injury. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1997; 97:199–213.
74. Mauriz JL, Matilla B, Culebras JM, et al. Dietary glycine inhibits activation of nuclear factor kappa B and prevents liver injury in hemorrhagic shock in the rat. *Free Radic Biol Med* 2001; 31:1236–1244.
75. Zhong Z, Enomoto N, Connor HD, et al. Glycine improves survival after hemorrhagic shock in the rat. *Shock* 1999; 12:54–62.
76. Yang S, Koo DJ, Chaudry IH, Wang P. Glycine attenuates hepatocellular depression during early sepsis and reduces sepsis-induced mortality. *Crit Care Med* 2001; 29:1201–1206.
77. Spittler A, Reissner CM, Oehler JR, et al. Immunomodulatory effects of glycine on LPS-treated monocytes: reduced TNF- α production and accelerated IL-10 expression. *FASEB J*. 1999; 13:563–571.
78. El Hafidi M, Cuellar A, Ramirez J, and Banos G. Effect of sucrose addition to the drinking water, that induces hypertension in the rats, on liver microsomal 9 and 5-desaturase activity. *J Nutr Biochem* 2001; 12: 65–71.
79. Vaziri, Yaoxian Ding, Zhenmin Ni: Nitric Oxide Synthase Expression in the Course of Lead-Induced Hipertensión. *Hypertension*.1999; 34: 558-562

80. Vaziri, Zhenmin Ni, Fariba Oveisi, Debra L. Trnavsky-Hobbs: *Effect of Antioxidant Therapy on Blood Pressure and NO Synthase Expression in Hypertensive Rats. Hypertension. 2000;36:957-964*
81. Wu, Noyan Ashraf, Facci, Wang, Paterson, Ferrie, Juurlink: *Dietary approach to attenuate oxidative stress, hypertension, and inflammation in the cardiovascular system. PNAS. 2004; 101: 7094–7099*
82. Ford GS, Giles WH, Dietz WH. *Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002; 287: 356-9.*
83. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ : *The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. Endocrinol Metab Clin N Am 2004;33:351-35*
84. Hwang IS, Ho H, Hoffman BB, and Reaven GM. *Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. Hypertension 10: 512–516, 1987*
85. Reaven GM, Risser TR, Chen YD, and Reaven EP. *Characterization of a model of dietary-induced hypertriglyceridemia in young, nonobese rats. J Lipid Res 20: 371–8, 1979.*
86. Baños G, Carvajal K, Cardoso G, Zamora J, and Franco M. *Vascular reactivity and effect of plasma in a rat model of hypertension and hypertriglyceridemia. Am J Hypertens 10: 379–388, 1997*
87. El Hafidi M, Valdez R, and Baños G. *Possible relationship between altered fatty acid composition of plasma, platelets and aorta and hypertension induced by sugar feeding in rats. Clin Exp Hypertens 22: 99–108, 2000.*

88. El Hafidi, Pérez I, Zamora J, Soto V, Carvajal-Sandoval G, Baños G: *Glycine intake decreases plasma free fatty acids, adipose cell size, and blood pressure in sucrose-fed rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 287: R1387-R1393, 2004
89. Inoue T, Matsunaga R, Sakai Y, Yaguchi I, Takayanagi K, Morooka S. *Insulin resistance affects endothelium-dependent acetylcholine-induced coronary artery response. Eur Heart J* 2000. 21: 895–900
90. Bartus M, Lomnicka M, Lorkowska B, Franczyk M, Kostogryś RB, Pisulewski PM, Chlopicki S. *Hypertriglyceridemia but not hypercholesterolemia induces endothelial dysfunction in the rat. Pharmacol Rep.* 2005; 57 Suppl: 127-37
91. Torok J, Babal PMatuskova J, Luptak I, Klimes I, Simko F. *Impaired endothelial function of thoracic aorta in hereditary hypertriglyceridemic rats. Ann N Y Acad Sci.* 2002; 967: 469-475
92. Kusterer K, Pohl T, Fortmeyer HP, Marz W, Scharnagl H, Oldenburg A, Angermüller S, Fleming I, Usadel KH, Busse R. *Chronic selective hypertriglyceridemia impairs endothelium-dependent vasodilatation in rats. Cardiovasc Res.* 1999; 42: 783-789
93. Kunes J, Dobesova Z, Zicha J.: *Altered balance of main vasopressor and vasodepressor systems in rats with genetic hypertension and hypertriglyceridaemia. Clin Sci (Lond).* 2002; 102:269-277
94. Busserolles J, Rock E, Gueux E, Mazur A, Grolier P, Rayssiguier Y: *Short-term consumption of a high-sucrose diet has a pro-oxidant effect in rats. Br J Nutr.* 2002; 87: 337-342
95. Busserolles J, Mazur A, Gueux E, Rock E, Rayssiguier Y: *Metabolic syndrome in the rat: females are protected against the pro-oxidant effect of a high sucrose diet. Exp Biol Med.* 2002; 227: 837-842.

96. Roberts CK, Barnard RJ, Sindhu RK, et al. A high-fat, refined carbohydrate diet induces endothelial dysfunction and oxidant/antioxidant imbalance and depresses NOS protein expression. *J Appl Physiol* 2005; 98: 203 -210.
97. Roberts CK, Vaziri ND, Wang XQ, Barnard RJ. NO inactivation and hypertension induced by high-fat, refined-carbohydrate diet. *Hypertension* 2000; 36: 423-429.
98. Roberts CK, Barnard RJ, Sindhu RK, Jurczak M, Ehdaie A, Vaziri ND. Oxidative stress and dysregulation of NAD(P)H oxidase and antioxidant enzymes in diet-induced metabolic syndrome. *Metabolism*. 2006; 55: 928-934.
99. Zhong Z, Wheeler MD, Li X, et al. L-Glycine: a novel antiinflammatory, immunomodulatory and cytoprotective agent. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2003; 6: 229-240
100. Zhong Z, Connor HD, Yin M, Moss N, Mason RP, Bunzendahl H, Forman DT, Thurman RG: Dietary glycine and renal denervation prevents cyclosporin A-induced hydroxyl radical production in rat kidney *Mol Pharmacol*. 1999; 56: 455-463.
101. Yin M, Zhong Z, Connor HD, Bunzendahl H, Finn WF, Rusyn I, Li X, Raleigh JA, Mason RP, Thurman RG: Protective effect of glycine on renal injury induced by ischemia-reperfusion in vivo. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002; 282: F417-423.
102. Wu G, Fang YZ, Yang S, et al. Glutathione metabolism and its implications for health. *J Nutr* 2004; 134:489-492.
103. Persaud C, Forrester T, Jackson A. Urinary excretion of 5-L-oxoproline (pyroglutamic acid) is increased during recovery from severe childhood malnutrition and responds to supplemental glycine. *J Nutr* 1996; 126: 2823-2830.
104. Brawley L, Torrens C, Anthony FW, et al. Glycine rectifies vascular dysfunction induced by dietary protein imbalance during pregnancy. *J Physiol* 2004; 554:497-504.

105. Hall JE, Brands MW, Hildebrandt DA, Mizelle HL. Obesity-associated hypertension: hyperinsulinemia and renal mechanisms. *Hypertension*. 1992; 19: 1-45-1-55.
106. Ferri C, Carlomagno A, Coassin S, Baldoncini R, Cassone Faldetta MR, Laurenti O, Properzi G, Santucci A, De Mattia G. Circulating endothelin-1 levels increase during euglycemic hyperinsulinemic clamp in lean NIDDM men. *Diabetes Care*. 1995; 18: 226-233
107. Oliver FJ, de la Rubia G, Feener EP, Lee ME, Loeken MR, Shiba T, Quertermous T, King GL. Stimulation of endothelin-1 gene expression by insulin in endothelial cells. *J Biol Chem*.. 1991; 266: 23251-23256
108. Hu E-M, Levin ER, Pedram A. Insulin stimulates production and secretion of endothelin from bovine endothelial cells. *Diabetes*. 1993; 42: 351-358
109. Nava P, Collados MT, Masso F, Guarner V. Endothelin mediation of insulin and glucose-induced changes in vascular contractility. *Hypertension*. 1997; 30: 825-829
110. Bouloumie A, Curat CA, Sengenès C, Lolmede K, Miranville A, Busse R: Role of macrophage tissue infiltration in metabolic diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2005; 8: 347- 354
111. Xu H, Barnes G, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou C, Sole J, Nichols A, Ross J, Tartaglia J, Chen H: Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J. Clin. Invest*. 2003; 112: 1821-1830
112. Stuart P. Weisberg, Daniel McCann, Manisha Desai, Michael Rosenbaum, Rudolph L. Leibel, and Anthony W. Ferrante, Jr.: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue *J. Clin. Invest*. 2003 112: 1796-1808

113. R. Yu, C.-S. Kim, B.-S. Kwon, and T. Kawada: *Mesenteric Adipose Tissue-Derived Monocyte Chemoattractant Protein-1 Plays a Crucial Role in Adipose Tissue Macrophage migration and Activation in Obese Mice. Obesity. 2006; 14: 1353 – 1362.*
114. Canello R, Henegar C, Viguerie N, Taleb S, Poitou C, Rouault C, Coupaye M, Pelloux V, Hugol D, Bouillot JL, Bouloumie A, Barbatelli G, Cinti S, Svensson PA, Barsh GS, Zucker JD, Basdevant A, Langin D, Clement K.: *Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. Diabetes. 2005; 54: 2277-2286.*
115. Lumeng CN, Deyoung SM, Saltiel AR: *Macrophages block insulin action in adipocytes by altering expression of signaling and glucose transport proteins. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2006 Aug 22; [Epub ahead of print]*
116. Andreozzi F, Laratta E, Cardellini M, Marini MA, Lauro R, Hribal ML, Perticone F, Sesti G: *Plasma interleukin-6 levels are independently associated with insulin secretion in a cohort of Italian-Caucasian nondiabetic subjects. Diabetes. 2006; 55: 2021-2024*
117. Gletsu N, Lin E, Zhu JL, Khaitan L, Ramshaw BJ, Farmer PK, Ziegler TR, Papanicolaou DA, Smith CD. *Increased plasma interleukin 6 concentrations and exaggerated adipose tissue interleukin 6 content in severely obese patients after operative trauma. Surgery. 2006; 140: 50-57.*
118. Kremen J, Dolinkova M, Krajickova J, Blaha J, Anderlova K, Lacinova Z, Haluzikova D, Bosanska L, Vokurka M, Svacina S, Haluzik M: *Increased subcutaneous and epicardial adipose tissue production of proinflammatory cytokines in cardiac*

- surgery patients: possible role in postoperative insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Aug 8
119. Taniguchi A, Fukushima M, Ohya M, Nakai Y, Yoshii S, Nagasaka S, Matsumoto K, Taki Y, Kuroe A, Nishimura F, Seino Y. Interleukin 6, adiponectin, leptin, and insulin resistance in nonobese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism.* 2006; 55: 258-262.
120. Oberbach A, Tonjes A, Kloting N, Fasshauer M, Kratzsch J, Busse MW, Paschke R, Stumvoll M, Bluher M. Effect of a 4 week physical training program on plasma concentrations of inflammatory markers in patients with abnormal glucose tolerance. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154: 577-585
121. Olszanecka-Glinianowicz M, Zahorska-Markiewicz B, Kocelak P, Janowska J, Holecki M, Semik-Grabarczyk E: The effect of weight loss on serum concentration of interleukine-6 (IL-6) and insulin resistance. *Endokrynol Pol.* 2006; 57: 131-135
122. Chen H, Ren A, Hu S, Mo W, Xin X, Jia W The significance of tumor necrosis factor-alpha in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006 Aug 21
123. Katsuki A, Sumida Y, Murashima S, Murata K, Takarada Y, Ito K, Fujii M, Tsuchihashi K, Goto H, Nakatani K, and Yano Y. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha are increased in obese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 859-862
124. Mishima Y, Kuyama A, Tada A, Takahashi K, Ishioka T, and Kibata M. Relationship between serum tumor necrosis factor-alpha and insulin resistance in obese men with Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2001; 52: 119-123.

125. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM: *IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. Science. 1996; 271: 665 –668*
126. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS: *Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. Nature. 1997; 389: 610 –614*
127. Liu ZJ, You HB, Li XH, Chen XF, Liu HZ, Peng Y, Liu CA, Gong JP: *The mechanism and treatment phases chosen of glycine for inhibition lipopolysaccharide induced Kupffer cells activation. Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2006; 44: 189-192*
128. Grotz MR, Pape HC, van Griensven M, et al. *Glycine reduces the inflammatory response and organ damage in a two-hit sepsis model in rats. Shock 2001; 16:116-121*
129. Spittler A, Reissner CM, Oehler JR, et al. *Immunomodulatory effects of glycine on LPS-treated monocytes: reduced TNF-[alpha] prouction and accelerated IL-10 expression. FASEB J 1999; 13:563-571*
130. Li X, Bradford BU, Wheeler MD, et al. *Dietary glycine prevents peptidoglycan polysaccharide-induced reactive arthritis in the rat: role for glycine-gated chloride channel. Infect Immun 2001; 69:5883-5891*
131. Wheeler MD, Rose ML, Yamashima S, et al. *Dietary glycine blunts lung inflammatory cell influx following acute endotoxin. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2000; 279:L390-L398*
132. Wheeler MD, Stachlewitz RF, Yamashina S, et al. *Glycine-gated chloride channels in neutrophils attenuate calcium influx and superoxide production. FASEB J 2000; 14:476-484.*

133. Stachlewitz RF, Li X, Smith S, et al. Glycine inhibits growth of T lymphocytes by an IL-2-independent mechanism. *J Immunol* 2000; 164:176-182.
134. Wang G, Wang Y, Guan FL, Ren GC, Wang YZ The effect of combination of glycine and methylprednisolone on Kupffer cells of liver after hemorrhagic shock in rats. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2006; 44: 349-352
135. Bes-Houtmann S, Roche R, Hoareau L, Gonthier MP, Festy F, Caillens H, Gasque P, Lefebvre d'Hellencourt C, Cesari M. Presence of functional TLR2 and TLR4 on human adipocytes *Histochem Cell Biol*. 2006 Sep 19; [Epub ahead of print]
136. Hernandez R, Teruel T, Lorenzo M: Akt mediates insulin induction of glucose uptake and up-regulation of GLUT4 gene expression in brown adipocytes. *FEBS Lett*. 2001; 13; 494: 225-231
137. Permana PA, Menge C, Reaven PD: Macrophage-secreted factors induce adipocyte inflammation and insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006; 34: 507-514.
138. Daynes RA, Jones DC: Emerging roles of PPARs in inflammation and immunity. *Nature. Rev Immunol*. 2002; 2: 748-759
139. Delerive P, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors in inflammation control *J Endocrinol*. 2001. 169: , 453–459
140. Ricote M, Li A, Willson T, Kelly C, Glass C: The peroxisome proliferator-activated receptor- γ is a negative regulator of macrophage activation. *Nature*. 1998; 391: 79-82
141. Jiang C, Ting A, Seed B: PPAR- α agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines *Nature*. 1998; 391: 82-86
142. Kintscher U, Goetze S, Wakino S, Kim S, Nagpal S, Chandraratna RA, Graf K, Fleck E, Hsueh WA, Law RE. Peroxisome proliferator-activated receptor and retinoid

- X receptor ligands inhibit monocyte chemotactic protein-1-directed migration of monocytes. Eur J Pharmacol. 2000. 401: 259-270*
143. Ljung B, Bamberg K, Dahllof B, Kjellstedt A, Oakes ND, Ostling J, Svensson L, Camejo G: AZ 242, a novel PPAR α /gamma agonist with beneficial effects on insulin resistance and carbohydrate and lipid metabolism in ob/ob mice and obese Zucker rats. *J Lipid Res. 2002;43: 1855-1863.*
144. Hegarty BD, Furler SM, Oakes ND, Kraegen EW, Cooney GJ. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) activation induces tissue-specific effects on fatty acid uptake and metabolism in vivo--a study using the novel PPAR α /gamma agonist tesaglitazar. *Endocrinology. 2004;145: 3158-3164*
145. Tsuchiya K, Yoshimoto T, Hirono Y, Tateno T, Sugiyama T, Hirata Y. Angiotensin II induces monocyte chemoattractant protein-1 expression via a nuclear factor- κ B-dependent pathway in rat preadipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab. 2006; 291: E771-E778*
146. Wei Y, Sowers JR, Nistala R, Gong H, Uptergrove GM, Clark SE, Morris EM, Szary N, Manrique C, Stump CS. Angiotensin II induced NADPH oxidase activation impairs insulin signaling in skeletal muscle cells. *J Biol Chem. 2006 Sep 17; [Epub ahead of print]*
147. Munoz MC, Argentino DP, Dominici FP, Turyn D, Toblli JE. Irbesartan restores the in-vivo insulin signaling pathway leading to Akt activation in obese Zucker rats. *J Hypertens. 2006; 24: 1607-1617.*
148. Ran J, Hirano T, Fukui T, Saito K, Kageyama H, Okada K, Adachi M. Angiotensin II infusion decreases plasma adiponectin level via its type 1 receptor in

- rats: an implication for hypertension-related insulin resistance. Metabolism. 2006; 55: 478-488.*
149. *Matsuzawa Y: Adipocytokines and Metabolic Syndrome. Semin Vasc Med. 2005; 5: 34-39*
150. *Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. Lancet. 2002; 360: 57-58*
151. *T. Yamauchi, J. Kamon, Y. Minokoshi, Y. Ito, H. Waki, S. Uchida, S. Yamashita, M. Noda, S. Kita, K Ueki, K Eto, Y. Akanuma, P. Froguel et al: Adiponectin Stimulates Glucose Utilization And Fatty-Acid Oxidation By Activating AMP-Activated Protein Kinase. Nature Med. 2002; 8: 1288-1295*
152. *Benndorf RA, Rudolph T, Appel D, Schwedhelm E, Maas R, Schulze F, Silberhorn E, Boger RH. Telmisartan improves insulin sensitivity in nondiabetic patients with essential hypertension. Metabolism. 2006; 55: 1159-1164*
153. *Lopez-Jaramillo P, Pradilla LP, Lahera V, Silva FA, Rueda-Clausen CF, Marquez GA. A randomized, double blind, cross-over, placebo-controlled clinical trial to assess the effects of Candesartan on the insulin sensitivity on non diabetic, non hypertense subjects with dysglycemia and abdominal obesity. "ARAMIA"Trials. 2006 Sep 7;7(1):28 [Epub ahead of print]*
154. *Dengel D, Goldberg A, Mayuga R, Kairis G, Weir M. Insulin Resistance, Elevated Glomerular Filtration Fraction, and Renal Injury Hypertension. 1996; 28: 127-132*
155. *Anderson S, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM. Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. J Clin Invest. 1985; 8: 238-242.*

156. Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension*. 1992; 19: 403-418.
157. DeFronzo RA, Goldberg M, Agus ZS. The effects of glucose and insulin on renal electrolyte transport. *J Clin Invest*. 1976; 58: 83-90.
158. DeFronzo RA. The effect of insulin on renal sodium metabolism. *Diabetologia*. 1981; 21: 165-171
159. Sarafidis PA, Ruilope LM: Insulin resistance, hyperinsulinemia, and renal injury: mechanisms and implications. *Am J Nephrol*. 2006; 26:232-244.