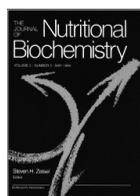


COMENTADOS POR SUS AUTORES

La alteración del índice urinario L-dopa/dopamina correlaciona con la hipertensión arterial en un modelo de insulinoresistencia por sobrecarga crónica de fructosa

Autor: Dr. Marcelo R. Choi, MD, PhD, MSc. Médico especialista en Nutrición. Médico en Hipertensión Arterial. Farmacéutico.

Institución: Investigador Adjunto CONICET, Instituto de Investigaciones Cardiológicas "Prof. Dr. Alberto C. Taquini", ININCA, UBA-CONICET; Prof. Adjunto, Cátedra de Anatomía e Histología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina.



Choi describe para SIIC su artículo *Effects of chronic fructose overload on renal dopaminergic system: alteration of urinary L-dopa/dopamine index correlates to hypertension and precedes kidney structural damage*. Rukavina Mikusic NL, Kouyoumdzian NM, Del Mauro JS, Cao G, Trida V, Gironacci MM, Puyó AM, Toblli JE, Fernández BE, Choi MR, editado en *Journal of Nutritional Biochemistry* 51:47-55, 2018. La colección en papel de *J Nutr Biochem* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2008. Indizada por MEDLINE, PubMed, Index Medicus y **SIIC Data Bases**.

Comentario

La resistencia a la insulina inducida por una dieta crónica alta en fructosa se asocia con hipertensión arterial (HTA) y daño renal.^{1,2} No obstante, los mecanismos íntimos que intervienen en la aparición de HTA, así como del daño renal inflamatorio inducido en este contexto de sobrecarga crónica de fructosa, no se conocen en su totalidad. En este sentido, se han postulado diversos factores que estimulan la reabsorción tubular de sodio, entre los que se destacan el sistema renina-angiotensina y el sistema nervioso simpático.^{3,4} En los últimos años ha surgido un especial interés en el papel que cumple el sistema dopaminérgico renal como partícipe de los procesos fisiopatológicos que conducen a la HTA.⁵

La dopamina renal, sintetizada en las células tubulares, regula la presión arterial al estimular los receptores D1 y D2 que conducen a la inhibición de diferentes transportadores tubulares de sodio, promoviendo así un efecto natriurético y diurético, a

la vez que presenta un efecto antiinflamatorio renal adicional al actuar sobre los receptores D2.^{6,7} Se ha descrito que las alteraciones en la síntesis de la dopamina renal se asocian con la patogénesis de la hipertensión esencial.⁸

El objetivo de este trabajo fue investigar la existencia de alteraciones en el sistema dopaminérgico renal y su asociación con la aparición de HTA y daño renal en un modelo experimental de síndrome metabólico por sobrecarga crónica de fructosa (4, 8 y 12 semanas). Para ello, evaluamos la función renal y las alteraciones en la producción renal de dopamina mediante la relación urinaria de L-dopa/dopamina durante los tres períodos experimentales y se correlacionaron con los niveles de presión arterial y la presencia de microalbuminuria y expresión de nefrina como marcadores de daño estructural renal.

Además, se determinaron los niveles de expresión de los transportadores tubulares de L-dopa (LAT) y

dopamina (OCT y OCTN), los receptores D1 tubulares y la actividad enzimática de la Na⁺, K⁺-ATPasa renal. Se utilizaron ratas macho Sprague-Dawley que se dividieron aleatoriamente en seis grupos: control (C) (C4, C8 y C12), con agua para beber, y ratas con sobrecarga de fructosa (FO), (FO4, FO8 y FO12), con una solución de fructosa (10% p/v) para beber, por 4, 8 y 12 semanas.

Los resultados muestran un aumento significativo de la relación urinaria de L-dopa/dopamina en ratas FO desde la semana 4, que se correlacionó positivamente con el surgimiento de HTA y precedió en el tiempo a la aparición de microalbuminuria y la expresión reducida de nefrina observada en la semana 12 de tratamiento. La alteración en el índice urinario L-dopa/dopamina se asoció con deterioro del sistema dopaminérgico renal, puesto de manifiesto por la reducción en los transportadores de dopamina renal y menor expresión del receptor D1,

lo que condujo a sobreexpresión y sobreactivación de la enzima Na⁺, K⁺-ATPasa, con mayor retención de sodio.

En conclusión, la sobrecarga crónica de fructosa en la dieta induce un estado de resistencia a la insulina (manifestado por aumento de los niveles plasmáticos de insulina) que altera el sistema dopaminérgico renal (verificado por un incremento en la relación urinaria de L-dopa/dopamina), lo que promueve, por una parte, mayor reabsorción de sodio y agua con incremento de los niveles de presión arterial y, por otra, daño renal (manifestado por la microalbuminuria y menor expresión de nefrina). Este es el primer estudio que propone el uso del índice urinario de L-dopa/dopamina como marcador de disfunción renal que correlaciona positivamente con los niveles de presión arterial y precede temporalmente al daño estructural del riñón inducido por la sobrecarga crónica de fructosa.

Bibliografía

1. Bratoeva K, Stoyanov GS, Merdzhanova A, Radanova M. Manifestations of renal impairment in fructose-induced metabolic syndrome. *Cureus* 9(11):e1826, 2017.
2. Gluba A, Mikhailidis DP, Lip GY, Hannam S, Rysz J, Banach M. Metabolic syndrome and renal disease. *Int J Cardio* 164(2):141-150, 2013.
3. Manrique C, Lastra G, Gardner M, Sowers JR. The renin angiotensin aldosterone system in hypertension: roles of insulin resistance and oxidative stress. *Med Clin North Am* 93(3):569-582, 2009.
4. Nizar JM, Bhalla V. Molecular mechanisms of sodium-sensitive hypertension in the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 19(8):60, 2017.
5. Carey RM. Theodore Cooper Lecture: Renal DA system: paracrine regulator of sodium homeostasis and blood pressure. *Hypertension* 38:297, 2001.
6. Armando I, Villar VA, Jose PA. Dopamine and renal function and blood pressure regulation. *Compr Physiol* 1(3):1075-1117, 2011.
7. Cuevas S, Villar VA, Jose PA, Armando I. Renal dopamine receptors, oxidative stress, and hypertension. *Int J Mol Sci* 14:17553-17572, 2013.
8. Hussain T, Lokhandwala MF. Renal dopamine receptors and hypertension. *Exp Biol Med (Maywood)* 228:134-142, 2003.