

# Participación del hipotálamo en la regulación de la presión arterial en un modelo de hipertensión e insulinoresistencia

MARCOS A. MAYER<sup>1, A</sup>, CHRISTIAN HÖCHT<sup>1</sup>, ANDREA CARRANZA<sup>2</sup>, JAVIER A. W. OPEZZO<sup>1</sup>, HORACIO A. PEREDO<sup>3, B</sup>, CARLOS A. TAIRA<sup>1, B</sup>, BELISARIO E. FERNÁNDEZ<sup>4, B</sup>, ANA M. PUYÓ<sup>2</sup>

Recibido: 27/12/2006

Aceptado: 13/03/2007

## Dirección para separatas:

Marcos A. Mayer  
Cátedra de Farmacología,  
Facultad de Farmacia y  
Bioquímica, Universidad  
de Buenos Aires,  
Batalla de Junín 956,  
C1113AAD Buenos Aires,  
Argentina  
Tel. + (54-11)-4964-8265  
Fax: + (54-11)-4508-3645  
e-mail:  
marcos.mayer@gmail.com

## RESUMEN

### Objetivo

Evaluar el papel del área hipotalámica anterior en la regulación de la presión arterial en un modelo en ratas de hipertensión arterial (HTA) e insulinoresistencia.

### Material y métodos

Se utilizaron ratas Sprague-Dawley macho (n = 72) que fueron divididas en dos grupos: F, fructosa (10% p/v por 6 semanas) y C, grupo control. Se canuló la arteria carótida izquierda para la medición de la presión arterial media (PAM) y la frecuencia cardíaca (FC). Se colocó una sonda de microdiálisis en el área hipotalámica anterior (AHA) para la perfusión de yohimbina (10 y 100 µg/ml) o de clonidina (100 y 300 µg/ml), antagonista y agonista  $\alpha_2$ -adrenérgicos, respectivamente, y se evaluaron los cambios hemodinámicos.

### Resultados

Los animales del grupo F presentaron niveles mayores de presión arterial sistólica que los del grupo C (F:  $131 \pm 3$  mm Hg *versus* C:  $112 \pm 4$  mm Hg;  $p < 0,05$ ). La perfusión intra-hipotalámica de yohimbina indujo un incremento en la PAM en C, en tanto que no modificó los valores en F. No se encontraron cambios en la FC en ninguno de los grupos. La clonidina en dosis de 100 µg/ml indujo una disminución de la PAM sólo en F, mientras que en dosis de 300 µg/ml la disminuyó en ambos grupos y fue mayor en F que en C. Sólo la clonidina en dosis de 300 µg/ml disminuyó la FC en el grupo F, sin modificar los valores en C.

### Conclusiones

Existiría un tono  $\alpha_2$ -adrenérgico menor en el AHA de las ratas F, que podría relacionarse con el incremento de la presión arterial presente en este grupo.

Por otra parte, la respuesta exacerbada a la clonidina en F evidenciaría la existencia de una supersensibilidad de receptores adrenérgicos hipotalámicos, posiblemente como consecuencia de niveles extracelulares reducidos de noradrenalina en el AHA en este modelo de HTA e insulinoresistencia.

REV ARGENT CARDIOL 2007;75:117-123.

**Palabras clave** > Hipertensión - Hipotálamo - Fructosa - Receptores adrenérgicos - Microdiálisis

<b>Abreviaturas</b> >	<b>AHA</b> Área hipotalámica anterior	<b>PAM</b> Presión arterial media
	<b>CLO</b> Clonidina	<b>PAS</b> Presión arterial sistólica
	<b>FC</b> Frecuencia cardíaca	<b>SNS</b> Sistema nervioso simpático
	<b>HTA</b> Hipertensión arterial	<b>YOH</b> Yohimbina
	<b>NA</b> Noradrenalina	

## INTRODUCCIÓN

Actualmente se considera que la resistencia a la insulina desempeña un papel clave en el desarrollo del síndrome metabólico, (1) un cuadro caracterizado por la coexistencia de trastornos metabólicos e hipertensión arterial (HTA) que predisponen al desa-

rrrollo de enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2. (2-5) La rata con sobrecarga dietética de fructosa es el modelo experimental utilizado frecuentemente para estudiar la asociación entre resistencia a la insulina e HTA. (6-8) En él, la administración de una dieta rica en fructosa induce un incremento moderado de la presión arterial asociado con trastornos

Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

<sup>1</sup> Cátedra de Farmacología

<sup>2</sup> Cátedra de Anatomía Macro y Microscópica

<sup>3</sup> Cátedra de Farmacotecnia I

<sup>4</sup> Cátedra de Fisiopatología

<sup>A</sup> Becario doctoral del CONICET

<sup>B</sup> Miembros de la Carrera de Investigador del CONICET

metabólicos y constituye un cuadro asimilable al síndrome metabólico del ser humano. Si bien los mecanismos precisos que llevarían al incremento de la presión arterial en este modelo se desconocen, se ha propuesto que la activación de sistemas antinatriuréticos y vasoconstrictores, como el sistema renina-angiotensina y el sistema nervioso simpático (SNS), así como alteraciones en el endotelio vascular, podrían ser factores responsables del desarrollo de las alteraciones hemodinámicas relacionadas con una dieta rica en fructosa. Considerando que la actividad del SNS se encuentra incrementada en este modelo experimental, y que la simpatectomía (6-9) restablece los valores de presión arterial a niveles normales, se ha propuesto que este sistema tendría un papel fisiopatológico central, al actuar independientemente o modulando a otros sistemas presores, como el sistema renina-angiotensina.

Varios investigadores han descrito anomalías en los mecanismos centrales implicados en el control de la actividad simpática y de la presión arterial que podrían ser responsables del desarrollo de HTA en seres humanos (10) y en roedores. (11-14) Entre las diferentes estructuras centrales que controlan la actividad del SNS, el área hipotalámica anterior (AHA) tiene un papel relevante y contribuye a la regulación de la presión arterial tanto en animales normotensos como en hipertensos. (13) Un incremento en la liberación de noradrenalina (NA) desde las terminales nerviosas localizadas en esta área estimula los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos locales, que poseen un efecto inhibitorio sobre la actividad del SNS, y, en consecuencia, disminuye la presión arterial. (11, 15)

Sobre la base de estos antecedentes nos propusimos evaluar si el incremento en la actividad del SNS y de la presión arterial presentes en ratas con sobrecarga dietética de fructosa se debe, al menos en parte, a cambios en la regulación hipotalámica de la actividad del SNS.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizaron ratas Sprague-Dawley macho ( $n = 72$ ) (240-280 g al comienzo del estudio). Los experimentos se realizaron de acuerdo con los Principios de Cuidados de Animales de Laboratorio. (16) Los animales fueron mantenidos en un ciclo luz/oscuridad de 12 horas a una temperatura ambiente de  $22 \pm 2$  °C con el aire reciclado adecuadamente y alimentados con una dieta estándar para roedores (Asociación Cooperativas Argentinas, Buenos Aires, Argentina) con la siguiente composición (p/p): 20% proteínas, 3% grasas, 2% fibras, 6% minerales y 69% almidón y suplementos vitamínicos.

Las 72 ratas se dividieron al azar en dos grupos: C, control ( $n = 36$ ), que recibieron agua corriente como bebida durante 6 semanas, y F, tratado con fructosa ( $n = 36$ ), que recibieron una solución de fructosa (10% p/v) como bebida durante 6 semanas.

Las ratas fueron pesadas previamente a la manipulación dietética y al final del estudio.

## Determinación de la presión arterial sistólica

Los animales fueron adiestrados al procedimiento de medición de la presión arterial sistólica (PAS) por el método indirecto en la cola de la rata a las 13:00 h, dos veces por semana, durante las dos semanas previas a los experimentos de microdialisis. El promedio de tres o cuatro mediciones consecutivas se consideró el valor informado de PAS para cada rata.

## Evaluación del perfil metabólico

La semana previa al experimento de microdialisis se obtuvieron muestras de sangre mediante sangrado de la cola en animales despiertos con 5 horas de ayuno. Las muestras se centrifugaron a 4 °C y se midieron los niveles plasmáticos basales de glucosa y triglicéridos por medio de un espectrofotómetro con la utilización de un equipo comercial (Wiener Glycemia and TG Color GPO/PAP AA, enzymatic methods. Wiener Labs S.A.I.C., Rosario, Argentina).

## Diseño experimental

El día del experimento, los animales fueron puestos en ayuno durante 5 horas, pesados y anestesiados con una solución i.p. de cloralosa (50 mg/kg) y uretano (500 mg/kg). Se colocó una cánula en la arteria carótida izquierda y se conectó a un transductor de presión Statham Gould P23ID (Gould Instruments, Cleveland, OH, USA) acoplado a un polígrafo Grass 79D (Grass Instruments, Quincy, MA, USA) para el registro de presión arterial media (PAM). La PAM se calculó de acuerdo con la fórmula: presión arterial diastólica + (presión arterial sistólica - presión arterial diastólica) / 3. La frecuencia cardíaca (FC) se calculó mediante tacógrafo Grass 7P4F (Grass Instruments, Quincy, MA, USA) a través del conteo de las ondas de presión arterial.

Se insertó una sonda de microdialisis concéntrica en el AHA (A/P -1,7 mm, L/M 0,6 mm, V/D 9,5 mm, desde el bregma) (17) y se perfundió con la siguiente solución: 147 mM NaCl, 2,4 mM CaCl<sub>2</sub>, 4,0 mM KCl, pH 7,3 a un flujo de 1  $\mu$ l/min durante un período de equilibración de 60 minutos. Luego se recolectaron cuatro muestras de dializado (15  $\mu$ l) cada 15 minutos para la determinación de los niveles basales de noradrenalina (NA).

Seguido a la recolección de muestras de dializado para la determinación de los niveles extracelulares de noradrenalina y a la determinación de los valores basales de frecuencia cardíaca y presión arterial media se realizó una perfusión durante 2 horas con las siguientes soluciones: solución Ringer ( $n = 6$ ), solución Ringer con yohimbina (YOH, 10  $\mu$ g/ml [ $n = 6$ ] o 100  $\mu$ g/ml [ $n = 6$ ]), solución Ringer con clonidina (CLO, 100  $\mu$ g/ml [ $n = 6$ ] o 300  $\mu$ g/ml [ $n = 6$ ]), y se evaluaron los cambios en la PAM y en la FC con respecto a los valores basales.

## Determinación analítica del contenido de noradrenalina en dializados hipotalámicos

Las mediciones se realizaron por medio de cromatografía líquida de alta precisión (HPLC), para lo cual se empleó una columna Phenomenex Luna 5  $\mu$ m, C18, 150  $\times$  4,60 mm (Phenomenex, Torrance, CA, USA) y un detector electroquímico LC-4C con electrodo de carbón (BAS, West Lafayette, IN, USA). El electrodo de trabajo se calibró en +0,65 V con respecto al electrodo de referencia. La fase móvil contenía 0,76 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O, 0,5 mM EDTA, 1,2 mM 1-octano ácido sulfónico y 5% acetonitrilo, y el pH se ajustó en 2,8.

## Análisis estadístico

Los niveles plasmáticos de glucosa y triglicéridos están expresados en mg/ml, el peso corporal en g, la PAS indirecta

en mm Hg,  $\Delta$ PAM y  $\Delta$ FC como el porcentaje de variación en los valores PAM o FC durante la perfusión de Ringer, YOH o CLO con respecto a los valores basales. Los valores basales de NA se estimaron como la media de al menos cuatro muestras basales.

Todos los resultados están expresados como la media  $\pm$  EEM. El análisis estadístico se realizó por medio del programa GraphPad Prism versión 3.02 para Windows (GraphPad Software, San Diego, California, USA) y se utilizó cuando correspondía la prueba de la *t* de Student o el ANOVA de dos vías seguido de posprueba de Bonferroni. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Peso corporal, presión arterial y datos humorales

El peso corporal y los valores de PAS, trigliceridemia y glucemia basales se muestran en la Tabla 1. El peso corporal no difirió entre los grupos F y C, mientras que los valores de PAS, glucemia y trigliceridemia se encontraron incrementados en el grupo F ( $p < 0,05$ ).

### Parámetros hemodinámicos en ratas anestesiadas

Los valores basales de PAM y FC fueron  $74 \pm 4$  mm Hg y  $399 \pm 8$  lpm ( $n = 36$ ) en ratas C anestesiadas y  $87 \pm 2$  mm Hg ( $p < 0,05$  *versus* C) y  $427 \pm 10$  lpm ( $n = 36$ ) en los animales del grupo F.

### Niveles extracelulares de noradrenalina en el AHA

Se encontraron niveles menores de NA en los dializados hipotalámicos de las ratas del grupo F ( $1,57 \pm 0,28$  ng/ml;  $p < 0,05$  *versus* C) con respecto a los controles ( $3,05 \pm 0,5$  ng/ml).

### Efectos cardiovasculares de la perfusión con yohimbina en el área hipotalámica anterior

En la Figura 1 A y B pueden observarse los efectos de la perfusión con YOH (10 y 100  $\mu$ g/ml) sobre la PAM a lo largo de 120 minutos de perfusión en los grupos C y F.

En el grupo C, ambas dosis de YOH estudiadas incrementaron la PAM en comparación con la perfusión con solución de Ringer (Figura 1 A), aunque sólo se apreciaron diferencias estadísticamente significativas con la dosis más elevada. Por el contrario, ni la dosis de 10  $\mu$ g/ml ni la de 100  $\mu$ g/ml de YOH modificaron la PAM en ninguno de los tiempos estudiados en el grupo F con respecto a la perfusión con solución de Ringer (Figura 1 B). Por lo tanto, la respuesta cardiovascular a la YOH difirió entre los animales del grupo F en comparación con el grupo C.

En la Figura 2 A y B se muestran los efectos de la perfusión intrahipotalámica de YOH (10 y 100  $\mu$ g/ml) sobre la FC a lo largo de 120 minutos en los grupos C y F, respectivamente. Las dosis de YOH estudiadas no modificaron la FC en ninguno de los grupos estudiados.

### Efectos cardiovasculares de la perfusión con clonidina en el área hipotalámica anterior

En la Figura 3 A y B se muestran los efectos de la perfusión con solución de Ringer y con CLO (100 y 300  $\mu$ g/ml) en la variación de la PAM a lo largo de 120 minutos, en los grupos C y F, respectivamente. No se evidenciaron diferencias en la  $\Delta$ PAM entre los grupos C y F al ser perfundidos con solución de Ringer a lo largo de 120 minutos. En C, mientras que la perfusión intrahipotalámica de CLO (100  $\mu$ g/ml) no modificó la PAM en comparación con la perfusión con Ringer, la administración de CLO (300  $\mu$ g/ml) disminuyó la PAM luego de 60 minutos de perfusión ( $p < 0,05$  *versus* Ringer; Figura 3 A). Por el contrario, ambas dosis de CLO (100  $\mu$ g/ml y 300  $\mu$ g/ml) disminuyeron la PAM en el grupo F de forma significativa luego de los 60 y 30 minutos, respectivamente ( $p < 0,05$  *versus* Ringer; Figura 3 B).

En la Figura 4 A y B se muestran los efectos de la perfusión intrahipotalámica de CLO (100 y 300  $\mu$ g/ml) o solución de Ringer, sobre la FC a lo largo de 120 minutos en los grupos C y F, respectivamente. Mientras que la FC no se modificó en C con ninguna de las dosis de CLO estudiadas (Figura 4 A), la dosis mayor de CLO (300  $\mu$ g/ml) mostró una tendencia a disminuir la FC en las ratas F, que sólo fue estadísticamente significativa tras 120 minutos de perfusión ( $p < 0,05$  *versus* Ringer; Figura 4 B).

No se encontraron diferencias en la  $\Delta$ FC entre los grupos C y F luego de la perfusión con solución de Ringer durante 120 minutos.

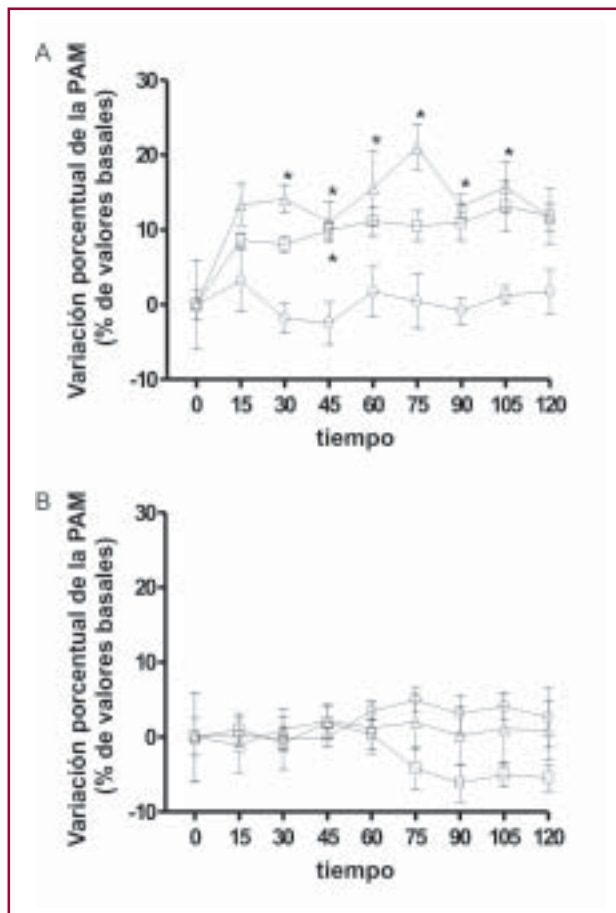
## DISCUSIÓN

El presente trabajo revela varios hallazgos en relación con los efectos de la administración de una dieta rica en fructosa en ratas sobre la regulación central de la presión arterial. Primero, se halló una disminución en la respuesta presora a la YOH en ratas F. Segundo, los niveles extracelulares de NA en el AHA se encuentran disminuidos en las ratas del grupo F anestesiadas con respecto a los animales del grupo C.

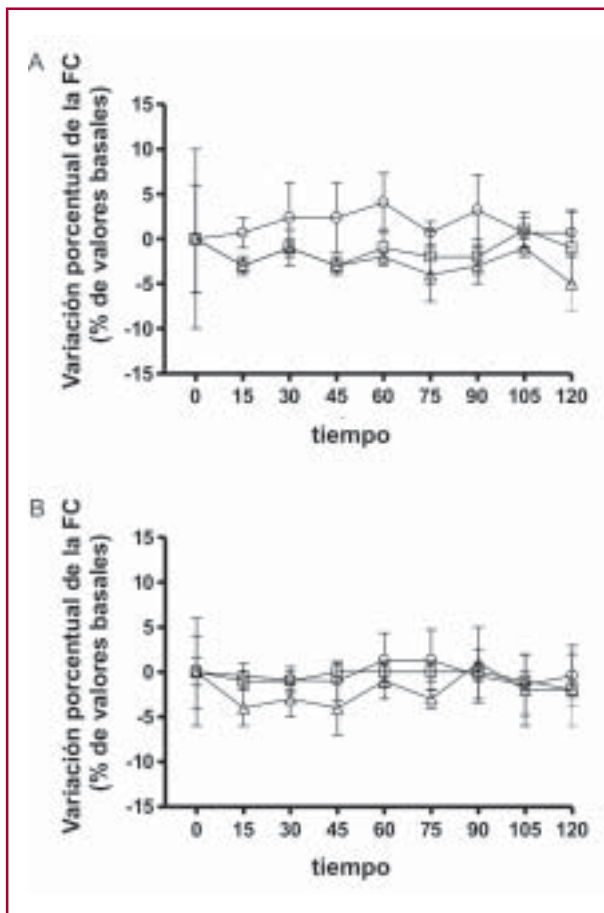
**Tabla 1.** Peso corporal, presión arterial sistólica, trigliceridemia y glucemia en animales de los grupos fructosa y control

Grupo experimental	Peso corporal (g)	Presión arterial sistólica (mm Hg)	Trigliceridemia (mg/ml)	Glucemia (mg/ml)
Control	407 $\pm$ 7	112 $\pm$ 4	0,56 $\pm$ 0,12	1,36 $\pm$ 0,03
Fructosa	413 $\pm$ 8	131 $\pm$ 3*	1,09 $\pm$ 0,10*	1,55 $\pm$ 0,03*

Los datos están expresados como la media  $\pm$  EEM ( $n = 36$  para cada grupo). \*  $p < 0,05$  *versus* Control.



**Fig. 1.** Cambios en la presión arterial media ( $\Delta$ PAM de los valores basales en %) en función del tiempo (minutos) durante la perfusión con yohimbina  $10 \mu\text{g}/\text{ml}^{-1}$  (cuadrados) y  $100 \mu\text{g}/\text{ml}^{-1}$  (triángulos) y solución de Ringer (círculos) en el área hipotalámica anterior de ratas control (en **A**) y fructosa (en **B**). Cada punto muestra la media  $\pm$  EEM de seis animales. \*  $p < 0,05$  versus la solución de Ringer correspondiente a cada grupo.



**Fig. 2.** Cambios en la frecuencia cardíaca ( $\Delta$ FC de los valores basales en %) en función del tiempo (minutos) durante la perfusión con yohimbina  $10 \mu\text{g}/\text{ml}^{-1}$  (cuadrados) y  $100 \mu\text{g}/\text{ml}^{-1}$  (triángulos) y solución de Ringer (círculos) en el área hipotalámica anterior de ratas control (en **A**) y fructosa (en **B**). Cada punto muestra la media  $\pm$  EEM de seis animales. \*  $p < 0,05$  versus la solución de Ringer correspondiente a cada grupo.

Tercero, la respuesta cardiovascular depresora a la CLO fue mayor en las ratas F que en las del grupo C. Todos estos hallazgos sugieren, en nuestras condiciones experimentales, la existencia de un tono  $\alpha_2$ -adrenérgico disminuido e hipersensibilidad de receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos en el AHA de ratas F, posiblemente debido a la disminución en la liberación de NA.

Una dieta rica en fructosa en la rata induce HTA asociada con resistencia a la insulina. Los presentes resultados concuerdan con el perfil metabólico y hemodinámico previamente comunicado para este modelo, (6-9) dado que hallamos un incremento en los valores de PAS y trastornos metabólicos como hiperglucemia e hipertrigliceridemia en los animales del grupo F.

En los animales anestesiados, los niveles basales de PAM fueron bajos, aunque significativamente mayores en las ratas F que en las C. Es sabido que la anestesia puede disminuir la presión arterial y también modificar la respuesta cardiovascular a drogas.

(18) En efecto, en nuestras condiciones experimentales, la anestesia podría ser la responsable del efecto depresor observado en ambos grupos. Sin embargo, si bien es posible llevar adelante experimentos de microdiálisis con animales despiertos, tal condición experimental también presenta limitaciones, como la inducción de estrés en los animales y la introducción de artefactos en las mediciones. (19)

La sobreactivación simpática puede detectarse en pacientes hipertensos con diferentes grados de HTA, (5, 20) así como en diversos modelos experimentales. (12-14) Si bien varios estudios han sugerido que el SNS desempeña un papel relevante en la HTA inducida por fructosa, (6, 9, 21-23) la existencia de una alteración en la regulación central de la actividad del SNS en este modelo experimental se ha estudiado poco.

En el presente estudio exploramos, en ratas C y F anestesiadas, los niveles extracelulares de NA como parámetro del manejo neuronal de esta amina. Halla-

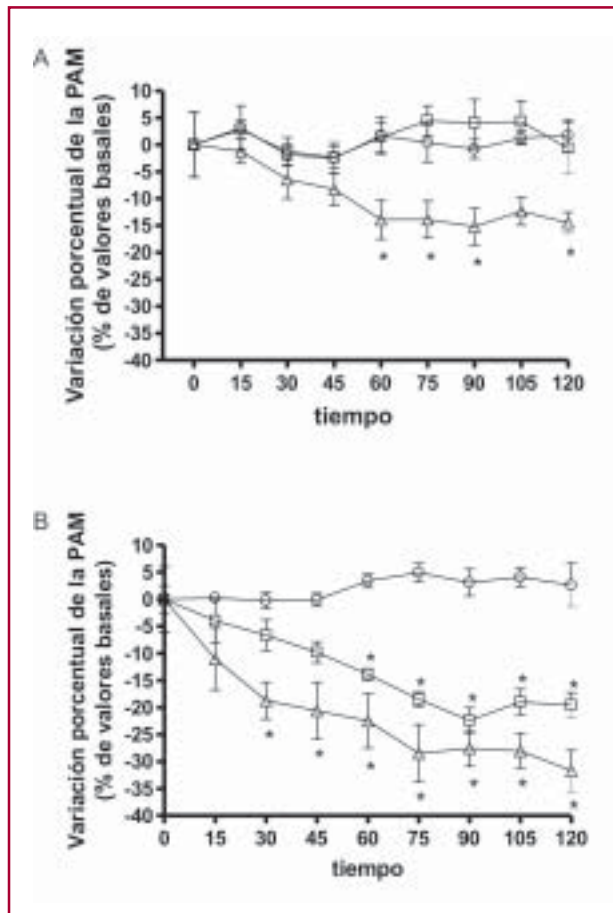


Fig. 3. Cambios en la presión arterial media ( $\Delta$ PAM de los valores basales en %) durante la perfusión con clonidina  $100 \mu\text{g}/\text{ml}^{-1}$  (cuadrados) y  $300 \mu\text{g}/\text{ml}^{-1}$  (triángulos) y solución de Ringer (círculos) en el área hipotalámica anterior de ratas control (en A) y fructosa (en B). Cada punto muestra la media  $\pm$  EEM de seis animales. \*  $p < 0,05$  versus la solución de Ringer correspondiente a cada grupo.

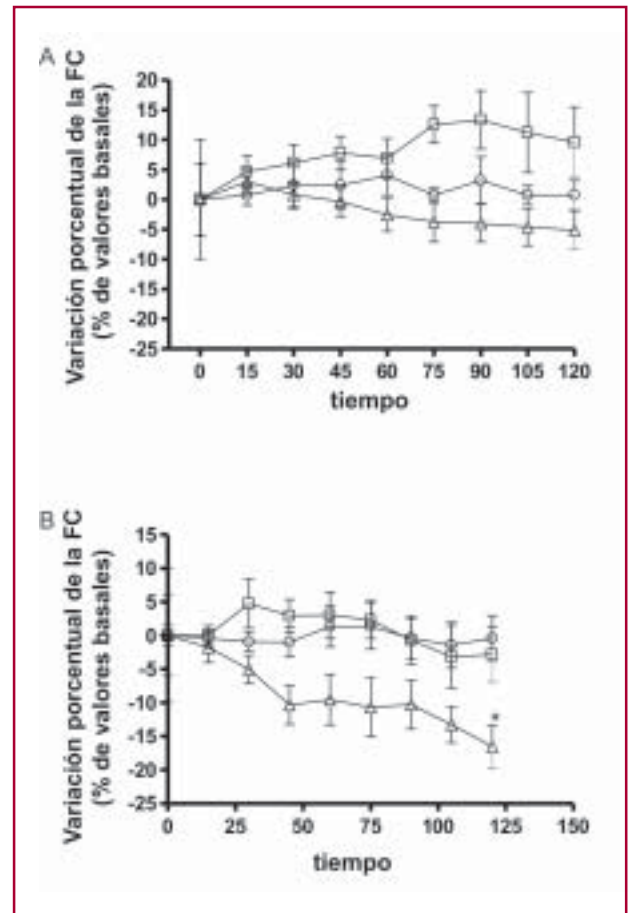


Fig. 4. Cambios en la frecuencia cardíaca ( $\Delta$ FC de los valores basales en %) en función del tiempo (minutos) durante la perfusión con clonidina  $100 \mu\text{g}/\text{ml}^{-1}$  (cuadrados) y  $300 \mu\text{g}/\text{ml}^{-1}$  (triángulos) y solución de Ringer (círculos) en el área hipotalámica anterior de ratas control (en A) y fructosa (en B). Cada punto muestra la media  $\pm$  EEM de seis animales. \*  $p < 0,05$  versus la solución de Ringer correspondiente a cada grupo.

mos una disminución en los niveles basales de NA en el AHA de ratas F, lo cual sugiere la existencia de una liberación neuronal menor de NA a este nivel. Por otra parte, al evaluar los efectos de la perfusión con YOH sobre la PAM y la FC en el AHA, encontramos que el antagonista  $\alpha_2$ -adrenérgico incrementó la presión arterial en los animales C pero no en los del grupo F, sugestivo de una disminución en el tono  $\alpha_2$ -adrenérgico en el AHA de ratas con sobrecarga de fructosa. Por lo tanto, estos hallazgos estarían indicando que la menor liberación de NA en el AHA de las ratas F podría ser la responsable de la disminución en el tono  $\alpha_2$ -adrenérgico en el AHA y, posiblemente, del incremento en la actividad del SNS presente en este modelo experimental.

La ausencia de cambios en la FC en respuesta a la perfusión con YOH en ambos grupos experimentales coincide con hallazgos de otros investigadores que demostraron que la FC no se ve afectada por el estímulo de receptores  $\alpha_2$  en el AHA, sino que serían los

receptores  $\alpha_1$  los responsables del efecto bradizarizante que puede observarse tras la administración de un agonista  $\alpha$ -adrenérgico inespecífico. (24)

Por otra parte, la respuesta cardiodepresora a la CLO se encontró incrementada en las ratas F anestesiadas, lo cual refleja la existencia de hipersensibilidad de receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos. Es sabido que la hipersensibilidad de receptores  $\alpha$ -adrenérgicos es frecuentemente un mecanismo adaptativo que se produce en respuesta a la reducción crónica del estímulo de receptores por ligandos endógenos. (25) Otros autores han comunicado cambios en la sensibilidad de receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos hipotalámicos en diferentes modelos de HTA en animales. En ratas espontáneamente hipertensas y en ratas con hipertensión de origen renal se ha comunicado una disminución en la sensibilidad de receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos en el AHA, (26) mientras que en ratas espontáneamente hipertensas sensibles a la sal mantenidas con una dieta rica en sal se observó una reducción en la liberación de

NA en el AHA y un incremento compensatorio en el número de receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos. (11) Por lo tanto, es posible que el incremento en la respuesta presora a la CLO hallada en el presente trabajo refleje una hipersensibilidad de receptores compensatoria en respuesta a la reducción en los niveles de NA en el AHA.

Finalmente, la disminución en la FC en respuesta a la dosis mayor de CLO en el grupo F podría deberse al estímulo inespecífico de receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos, considerando que Pitts y colaboradores (24) demostraron que el efecto bradicardizante de la CLO a nivel del AHA se debe al estímulo de ese subtipo de receptores.

### CONCLUSIÓN

Nuestros resultados aportan evidencias de la existencia de alteraciones en la regulación central de las funciones cardiovasculares y de la actividad del SNS en ratas hipertensas por sobrecarga dietética de fructosa y nos permiten proponer que existiría un tono  $\alpha_2$ -adrenérgico disminuido en el AHA como consecuencia de una disminución en la liberación de NA a ese nivel. Finalmente, esta disminución llevaría al desarrollo de supersensibilidad de receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos en este modelo experimental de HTA y resistencia a la insulina.

### SUMMARY

**Role of the Hypothalamus in Blood Pressure Regulation in a Model of Hypertension and Insulin Resistance**

#### Objective

To assess the role of the anterior hypothalamic area in blood pressure regulation in a rat model of hypertension (HTN) and insulin resistance.

#### Material and Methods

Seventy-two Sprague-Dawley male rats were divided in two groups, F: fructose group (10% p/v for 6 weeks) and C: control group. The left carotid artery was cannulated to measure mean blood pressure (MBP) and heart rate (HR). A microdialysis probe was placed in the anterior hypothalamic area (AHA) to perfuse yohimbine (10 and 100  $\mu\text{g/ml}$ ) or clonidine (100 and 300  $\mu\text{g/ml}$ ), an  $\alpha_2$ -adrenergic antagonist and agonist, respectively; subsequently, hemodynamic changes were assessed.

#### Results

Animals in group F had higher systolic blood pressures than animals in group C (F:  $131 \pm 3$  mm Hg versus C:  $112 \pm 4$  mm Hg;  $p < 0.05$ ). Intrahypothalamic perfusion of yohimbine induced an increase in MBP in group C, whereas values were unchanged in group F. No changes in HR were noted in any of the two groups. Clonidine at a dose of 100  $\mu\text{g/ml}$  induced a decrease in MBP only in group F, whereas the dose of 300  $\mu\text{g/ml}$  induced a decrease in both groups and was greater in F than in C. Only clonidine at a dose of 300  $\mu\text{g/ml}$  decreased HR in group F, while values in group C were unchanged.

### Conclusions

The  $\alpha_2$ -adrenergic tone would be lower in the AHA of rats in group F, which might be related to the increase in blood pressure seen in that group.

Also, the excessive response to clonidine in group F would support the presence of supersensitivity in hypothalamic adrenergic receptors, possibly as a consequence of reduced extracellular levels of noradrenaline in the AHA in this model of HTN and insulin resistance.

**Key words >** Hypertension - Hypothalamus - Fructose - Receptors, Adrenergic - Microdialysis

### Declaración de conflictos de intereses

No presentamos.

### BIBLIOGRAFÍA

- Gill H, Mugo M, Whaley-Connell A, Stump C, Sowers JR. The key role of insulin resistance in the cardiometabolic syndrome. *Am J Med Sci* 2005;330:290-4.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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;285:2486-97.
- World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization 1999.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23:469-80.
- Grassi G, Seravalle G. Autonomic imbalance and metabolic syndrome: unravelling interactions, mechanisms and outcomes. *J Hypertens* 2006;24:47-9.
- Hwang IS, Ho H, Hoffman BB, Reaven GM. Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *Hypertension* 1987;10:512-6.
- Catena C, Giacchetti G, Novello M, Colussi G, Cavarape A, Sechi LA. Cellular mechanisms of insulin resistance in rats with fructose-induced hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:973-8.
- Hsieh PS. Reversal of fructose-induced hypertension and insulin resistance by chronic losartan treatment is independent of AT2 receptor activation in rats. *J Hypertens* 2005;23:2209-17.
- Verma S, Bhanot S, McNeill JH. Sympathectomy prevents fructose-induced hyperinsulinemia and hypertension. *Eur J Pharmacol* 1999;373:R1-4.
- Schlaich MP, Lambert E, Kaye DM, Krozowski Z, Campbell DJ, Lambert G, et al. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and angiotensin neuromodulation. *Hypertension* 2004;43:169-75.
- Wyss JM, Yang RH, Jin HK, Oparil S. Hypothalamic microinjection of alpha 2-adrenoceptor agonists causes greater sympathoinhibition in spontaneously hypertensive rats on high NaCl diets. *J Hypertens* 1988;6:805-13.
- Peng N, Meng QC, Oparil S, Wyss JM. Acute saline infusion decreases norepinephrine release in the anterior hypothalamic area. *Hypertension* 1996;27:578-83.
- de Wardener HE. The hypothalamus and hypertension. *Physiol Rev* 2001;81:1599-658.
- Hocht C, Opezzo JA, Gironacci MM, Peña C, Taira CA. Anterior hypothalamic beta-adrenoceptors in chronic aortic-coarctated hypertensive rats: an interaction with central angiotensin II receptors. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005;32:30-4.

15. Folkow B, Johansson B, Oberg B. A hypothalamic structure with a marked inhibitory effect on tonic sympathetic activity. *Acta Physiol Scand* 1959;47:262-70.
16. NRC (National Research Council) (1985). Guide for the care and use of laboratory animals. A report of the institute of laboratory animal resource committee on the care and use of laboratory animals. NIH publication no. 85-23. Washington, DC. US Department of Health and Human Services.
17. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Academic Press; 1986.
18. Claassen V: Anaesthesia. En: Neglected factors in pharmacology and neuroscience research. Amsterdam: Elsevier; 1994. Chapter 16, p. 382-421.
19. Bourne JA. Intracerebral microdialysis: 30 years as a tool for the neuroscientist. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2003;30:16-24.
20. Grassi G. Counteracting the sympathetic nervous system in essential hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:513-9.
21. Kamide K, Rakugi H, Higaki J, Okamura A, Nagai M, Moriguchi K, et al. The renin-angiotensin and adrenergic nervous system in cardiac hypertrophy in fructose-fed rats. *Am J Hypertens* 2002;15:66-71.
22. Wong PS, Johns EJ. Effect of acute saline volume loading on renal sympathetic nerve activity in anaesthetised fructose-fed and fat-fed rats. *J Auton Nerv Syst* 1999;75:60-9.
23. Baret G, Peyronnet J, Grassi-Kassisse D, Dalmaz Y, Wiernsperger N, Geloën A. Increased intraabdominal adipose tissue mass in fructose fed rats: correction by metformin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002;110:298-303.
24. Pitts DK, Beuthin FC, Commissaris RL. Cardiovascular effects of perfusion of the rostral rat hypothalamus with clonidine: differential interactions with prazosin and yohimbine. *Eur J Pharmacol* 1986;124:67-74.
25. Buxton ILO. Pharmacokinetics and pharmacodynamics: The dynamics of drug absorption, distribution, action, and elimination. En: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 871-900.
26. Szmigielska H, Szmigielski A, Szadowska A. The sensitivity of alpha-adrenoceptors in nucleus tractus solitarii, anterior hypothalamus and hippocampus of spontaneous and renal hypertensive rats. *Pol J Pharmacol Pharm* 1989;41:413-9.