# PAPEL DEL RECEPTOR DE MINERALOCORTICOIDES EN LA RELACIÓN ENTRE GLUCONEOGÉNESIS Y SÍNDROME METABÓLICO

# DIANA ELENA GONZÁLEZ MACHÍN Marzo 2020

Tutor: Dr. Diego Álvarez de la Rosa Co-tutor: Dra. Silvia Velázquez García



# <u>ÍNDICE</u>

Abstract	3
Palabras clave	4
Abreviaturas	4
Introducción	5
Objetivos	7
Métodos	
Resultados	
Conclusiones	
Referencias	

# **Abstract**

The Metabolic Syndrome is defined by different health organizations as the simultaneous presence in the same individual of factors such as high blood pressure, insulin resistance and obesity, among others, which predispose those who suffer from them to develop cardiovascular disease or diabetes mellitus.

This syndrome has a high morbidity and mortality and associates to high health expenditure that concerns Public Health agencies. Therefore, research in search of therapies that allow to prevent, diagnose and treat this syndrome more effectively are of great relevance. In this search, several novel hypotheses have emerged, such as the possible relationship between the development of Metabolic Syndrome with elevated levels or the mineralocorticoid hormone aldosterone, its relation to other hormones such as glucocorticoids or thyroid hormones, its influence on controlling gluconeogenesis, or the role that the mineralocorticoid receptor plays in these processes.

This work will analyze data currently available from various studies, in order to establish whether the mineralocorticoid receptor may or may not be a firm candidate as a therapeutic target in the treatment of the Metabolic Syndrome.

#### Resumen

El Síndrome Metabólico, está definido por diferentes organizaciones de la salud como la presencia simultánea en un mismo individuo de factores como la hipertensión arterial, resistencia a la insulina y obesidad, entre otros, que predisponen a quienes las padecen a desarrollar una enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus.

Este síndrome presenta una gran morbimortalidad y tiene asociado un elevado gasto sanitario que preocupa a los organismos de Salud Pública. Por ello, tiene gran relevancia la investigación en busca de terapias que permitan prevenir, diagnosticar y tratar este síndrome de manera más eficaz. En esta búsqueda han surgido varias hipótesis novedosas, como son la posible relación del desarrollo del Síndrome Metabólico con niveles elevados de la hormona mineralocorticoide aldosterona y su relación con otras hormonas como glucocorticoides y hormona tiroidea, su influencia en el control de la gluconeogénesis y o el papel que desempeña el receptor de mineralocorticoides en estos procesos.

En este trabajo se analizarán los datos actualmente disponibles con el fin de establecer si el receptor de mineralocorticoides podría ser una diana terapéutica útil en el tratamiento del Síndrome Metabólico.

# Palabras clave

- ◆ Receptor de mineralocorticoides
- ◆ Aldosterona
- ◆ SGK1
- ◆ Insulina
- ◆ Síndrome Metabólico
- Diabetes Mellitus
- Hipertensión arterial
- ◆ Hipertiroidismo
- ◆ Gluconeogénesis
- ◆ Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

# **Abreviaturas**

MetS = Síndrome Metabólico

ECV = Enfermedad Cardiovascular

DM2 = Diabetes mellitus tipo 2

MR = receptor de mineralocorticoides

SGK1 = quinasa regulada por suero y glucocorticoides 1

ARM = antagonistas del receptor de mineralocorticoides

HTA = Hipertensión arterial

SRAA = Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

# Introducción

El Síndrome Metabólico (MetS), aunque identificado inicialmente como "síndrome X", surgía en el año 1988, cuando lo reconocían ya como un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular [6,9].

Con el paso de los años, aportaciones como las del estudio Framingham y las contribuciones de distintas organizaciones, como son la Organización Mundial de la Salud (OMS) o la Federación Internacional de Diabetes (IDF) [1,5,6,7,9,10] han definido el MetS como una condición por la cual la presencia en un mismo individuo de al menos tres de los factores indicados en la fig.1, lo predispone para el desarrollo de distintas enfermedades, tales como la enfermedad cardiovascular (ECV) o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) [1,3,6,10,15].

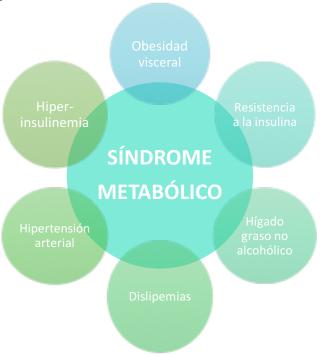


Figura 1. Definición de síndrome metabólico modificado de [1,2,5,7,10].

Los criterios diagnósticos cuantitativos del MetS quedan establecidos por las distintas organizaciones médicas, tal y como se observa en la tabla 1 [29].

	6-<10 años	10-16 años	>16 años
Perímetro de cintura	≥P90	≥P90	≥90cm en varones ≥80cm en mujeres
Tensión arterial	SD para SM	TAS ≥130 mmHg TAD ≥85 mmHg	TAS ≥130 mmHg TAD ≥85 mmHg
Triglicéridos	SD para SM	≥150 mg/dl	≥150 mg/dl
C-HDL	SD para SM	≤40 mg/dl	≤40 mg/dl
ATG	SD para SM	≥100 mg/dl	≥100 mg/dl

Cabe destacar que el MetS presenta una alta prevalencia en la actualidad [4,5,6,8,9], incrementando el riesgo de mortalidad asociada de manera significativa, así como el gasto sanitario asociado a su tratamiento [3,7,9,15,20,27]. Estos datos, hacen que el MetS se convierta en una prioridad para la Salud Pública. Si bien es cierto es que algunos de los factores que conforman el MetS son susceptibles de ser modificados con variaciones en el estilo de vida, otros están sujetos a la predisposición genética, como puede ser el caso de la resistencia a la insulina [1,10]. En cualquier caso, la alta prevalencia del MetS hace que la aproximación farmacológica para su tratamiento sea un aspecto fundamental para el sistema de salud.

Tanto la hipertensión como la resistencia a la insulina, dos de los componentes clave del MetS, se asocian con hiperaldosteronismo y la activación del receptor de mineralocorticoides (MR). MR es un receptor nuclear [11,13,21] de la subfamilia 3, grupo C, miembro 2 (NR3C2), que se expresa en el riñón, colon, corazón, epitelio pulmonar, sistema nervioso central, células vasculares, tejido adiposo y glándulas salivares y sudoríparas [11,12,13,21]. Su acción, depende de la interacción con el ligando, que produce la transducción de señales que desencadenan la expresión de determinados genes en el núcleo celular [11]. Entre los ligandos capaces de unirse a MR se encuentran hormonas esteroideas como la aldosterona y los glucocorticoides. La aldosterona es capaz de provocar una respuesta específica en MR en células epiteliales implicadas en la homeostasis del sodio gracias a la acción de la enzima 11βhidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo II (11HSD2), que es capaz de convertir el cortisol en cortisona, mucho menos afín por el receptor MR. Además, la unión de aldosterona con MR produce un complejo mucho más estable del que se formaría con el cortisol [21]. La unión de la aldosterona a MR es clave en la regulación renal del sodio y la regulación de la presión arterial [4,12,13,15,20]. Actualmente, se sabe además que su señalización es más compleja [15] y que sus efectos abarcan la respuesta inflamatoria y la fibrosis en múltiples tejidos [13,20].

La aldosterona se sintetiza por medio del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA). La renina, una proteasa producida en el riñón en condiciones de baja presión arterial, convierte el angiotensinógeno (péptido inactivo producido en el hígado) en angiotensina I, que a su vez es convertido en angiotensina II por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) [27] (Fig.2). La angiotensina II es un potente vasoconstrictor que además promueve la secreción de aldosterona, producida a partir del colesterol en la glándula adrenal [11,20] y que induce retención renal de Na+, aumentando en la presión arterial (Figura 2).

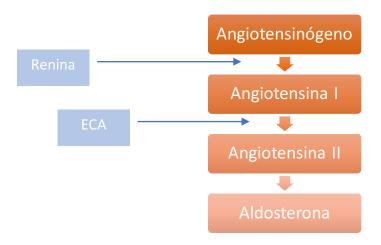


Figura 2. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA).

La glucosa y otros carbohidratos (CH) son utilizados como fuente de energía en procesos fisiológicos esenciales como la contracción muscular, la actividad cerebral y la respiración, entre otros. Parte de los CH se depositan en el hígado y en el músculo en forma de glucógeno; otra parte se almacena en forma de grasa en el tejido adiposo, constituyendo una reserva energética en el caso de ayunos que se prolonguen en el tiempo [26]. En situaciones de déficit, el organismo es además capaz de sintetizar glucosa. Esto se consigue mediante el proceso de la gluconeogénesis que se lleva acabo principalmente en el hígado. [24,26]. El control de estos procesos es por tanto fundamental para mantener la homeostasis energética. La principal hormona implicada en este control es la insulina. Sin embargo, muchas otras señales, incluyendo glucocorticoides u hormonas tiroideas, participan de forma importante en la homeostasis energética. Se sabe también que la angiotensina II, además de regular la presión arterial, influye en el metabolismo de la glucosa [11,27]. Como se expondrá a continuación, datos recientes indican que la aldosterona también podría estar implicada en el control de este metabolismo. Todo ello hace pensar que MR, dada su condición de receptor de aldosterona y de glucocorticoides y efector final del SRAA, podrían ser elementos importantes en el desarrollo del MetS.

# **Objetivos**

Con este trabajo se busca establecer la posible relación entre el receptor de mineralocorticoides, el desarrollo de alteraciones metabólicas y la regulación del metabolismo de la glucosa, con el fin de contemplar o descartar a este receptor como una potencial diana farmacológica en el tratamiento del Síndrome Metabólico.

#### Métodos

Para la realización de este trabajo se ha empleado el buscador online Google Académico (<a href="https://scholar.google.es">https://scholar.google.es</a>) y la base de datos PubMed (<a href="https://scholar.google.es">www.ncbi.nlm.nih.gov</a>). Mediante ellos se han realizado búsquedas entre los meses septiembre y diciembre del año 2019, haciendo uso de las siguientes palabras clave: "mineralocorticoid receptor AND metabolic syndrome", "mineralocorticoid receptor AND gluconeogenesis", "insulin AND SGK1" y "SRAA".

De esta manera, he podido acceder a distintos artículos de investigación para proceder a una revisión bibliográfica detallada De la multitud de resultados se excluyeron los artículos a los que no se tenía pleno acceso, así como los que estaban fuera de mi nivel de conocimiento por su complejidad; de igual forma se descartaron los artículos anteriores a 2006, dado que antes de esa fecha no se había apreciado aún la importancia de MR en procesos diferentes a la regulación de la presión arterial.

# Resultados

#### Resistencia a la insulina y su relación con el SRAA.

El páncreas secreta la hormona insulina en respuesta al aumento de la concentración de glucosa en sangre, y de esta manera permite el almacenamiento y uso de esta fuente de energía por parte de los tejidos. Este proceso se lleva a cabo mediante la translocación del transportador de glucosa GLUT4 a la superficie celular y la modulación de numerosas enzimas que controlan el metabolismo de azúcares y lípidos [1]. La insulina, en condiciones normales, inhibe en el hígado la gluconeogénesis, inhibe la descomposición de las grasas en el tejido adiposo y estimula la absorción de glucosa [1] (Fig.3).

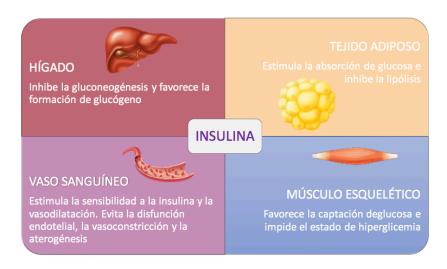


Figura 3. Relación existente en condiciones normales, entre la insulina, la gluconeogénesis y otros factores del MetS. Modificado de [5].

En la situación patológica de MetS y durante la DM2, los pacientes padecen resistencia a la insulina por un déficit en la secreción de la hormona o por un mal funcionamiento de la misma, y las células adiposas, musculares y hepáticas no responden adecuadamente a la insulina, lo que provoca un estado de hiperglucemia [1,24,26]. Así mismo, la gluconeogénesis y las enzimas implicadas en el proceso, están incrementadas en pacientes con DM2 [24,26]. La principal consecuencia de todo ello es una hiperglucemia crónica y una hipoglucemia plasmática, con la consiguiente estimulación de la gluconeogénesis hepática y el aumento de la utilización celular de grasas y proteínas como fuente de energía [26].

En el MetS y en el estado de resistencia a la insulina se ha establecido que existe una hiperactividad del sistema nervioso simpático que estimula la secreción de renina [27] lo que resulta en una hiperactivación del SRAA. La hormona insulina, en condiciones normales, favorece la liberación de óxido nítrico, por lo que tiene un efecto vasodilatador, antiinflamatorio y anti aterosclerótico. En cambio, en un estado patológico, cuando los niveles de angiotensina II se encuentran aumentados, la insulina se comporta de manera opuesta, promoviendo un estado proinflamatorio y adquiriendo una acción aterogénica y vasoconstrictora (Figura 4) [19]. Además, la angiotensina II promueve la secreción de aldosterona por parte de la glándula adrenal [11,20], que produce retención renal de Na+ y puede conducir a un aumento en la presión arterial.

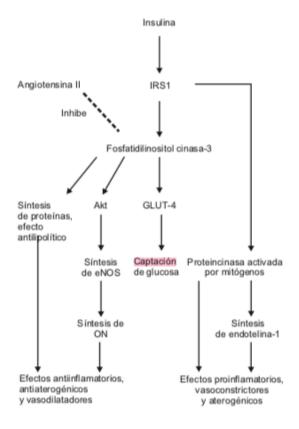


Figura 4. Vías de señalización intracelular de la insulina y la interacción con angiotensina II [19].

En la figura 4 podemos observar como la vía PI3K-Akt es responsable de muchos de los efectos metabólicos posteriores de la insulina. En una situación en la que se presente una resistencia a la insulina o frente a concentraciones elevadas de angiotensina II, la vía PI3K-Akt se ve anulada [28], mientras que la vía MAP quinasa se mantiene inalterada. La inhibición de la vía PI3K-Akt resulta en una disfunción endotelial y una disminución de la absorción de glucosa en el músculo esquelético y la grasa. Por el contrario, la ruta MAP quinasa no se ve afectada, por lo que se estimula los efectos proinflamatorios, vasoconstrictores y aterogénicos de la insulina [1].

La resistencia a la insulina que se observa en la fisiopatología de la DM2 [1] hace que esta hormona pierda la capacidad para auto-regularse y para captar la glucosa del medio. A pesar de ello, su capacidad para estimular al sistema simpático y al Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) permanece intacta [19].

También es importante tener en cuenta que las células  $\beta$  del páncreas expresan el receptor AT1 para la angiotensina. La estimulación de este receptor impide la secreción de insulina. De este modo, se perpetúa el estado de hiperglucemia, que a su vez activa de manera local el SRAA en el páncreas, conformando un bucle de retroalimentación positiva. De manera crónica esta situación termina por dañar el páncreas reduciendo el número y función de células  $\beta$  [19,27] lo que contribuye a la prevalencia de DM2.

En resumen, la activación del SRAA en el contexto de una hiperinsulinemia debido a una situación de resistencia a la insulina amplifica los daños vasculares y predispone al desarrollo de hipertensión arterial. Por tanto, el tratamiento de la resistencia a la insulina debe tener en cuenta la posibilidad de bloquear los efectos iniciados por el SRAA, incluyendo los de la aldosterona.

# Diabetes mellitus, Hipertiroidismo y SRAA

Los pacientes con diabetes muestran mayor predisposición a desarrollar enfermedades cardiacas, alteraciones renales, y afecciones tiroideas. El tiroides es el encargado de sintetizar y secretar las hormonas tiroideas. Las hormonas tiroideas, triyodotironina (T3) y tiroxina (T4), tienen diversas e importantes funciones entre las que cabe mencionar el mantenimiento de la presión sanguínea en valores óptimos, la regulación de la frecuencia cardiaca, el mantenimiento del tono muscular, la digestión, las funciones reproductivas y la inducción del metabolismo de proteínas, CH, lípidos, vitaminas y otras hormonas como la insulina [26].

La alteración de la glándula tiroides ocasiona un desequilibrio funcional que puede traducirse en una hipofunción o hiperfunción de la misma. En concreto, en el trastorno de hipertiroidismo, se produce un exceso de secreción de hormonas tiroideas. La alteración de la secreción y el incremento de la producción de hormonas tiroideas conlleva también el incremento del metabolismo de la glucosa y el aumento de la demanda de secreción de insulina por parte del páncreas. Esto, produce un aumento de la gluconeogénesis, de la hiperglucemia y de la captura de glucosa [26]. Si el individuo además padece DM2, manifestará una resistencia a la insulina y la captura de glucosa sanguínea estará disminuida, de modo que este paciente presentará una concentración de glucosa sanguínea elevada de manera crónica. Además, como se puede observar en la Figura 5, las hormonas tiroides interactúan también con el sistema regulador SRAA.

# SITIOS DE ACCIÓN DE LA HORMONA TIROIDEA SOBRE EL CORAZÓN Y EL SISTEMA CARDIOVASCULAR DISMINUCIÓN DE LA TERMOGÉNESIS TISULAR RESISTENCIA SISTÉMICA VASCULAR DISMINUCIÓN DE LA AUMENTO DEL PRESIÓN DIASTÓLICA GASTO CARDÍACO ACTIVACIÓN DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA UMENTO DE LA PRECARGA DISMINUCIÓN **AUMENTO** CRONOTRÓPICO E INOTRÓPICO DE LA POSCARGA

Figura 5. Esquema del metabolismo de la hormona tiroidea y sus efectos [25].

En consecuencia, en un estado de hipertiroidismo donde los niveles plasmáticos de hormonas tiroideas se encuentran incrementados, se producirá un estado de hiperactivación del SRAA que llevará consigo un incremento en la actividad de la renina, angiotensinógeno, angiotensina II y aldosterona. La actividad del SRAA estaría así incrementada en pacientes con DM2 debido a una doble estimulación, tanto por la hiperactividad del sistema simpático como por las alteraciones tiroideas que se dan en dichos pacientes.

El SRAA se relaciona con niveles de presión elevados, trastorno del metabolismo de los lípidos y con la obesidad [1,12,15,20]; por otro lado, el aumento de la síntesis de angiotensina II interfiere con la señalización y correcta función de la insulina [19,20]. De esta manera podemos observar como entre la insulina, las hormonas tiroideas y el SRAA se establece una relación que, en el caso de originarse un desequilibrio, favorece el desarrollo y perpetuación del MetS.

Sabiendo que en el MetS existe una sobreactivación del SRAA, y que este sistema regula, mediante la renina y la angiotensina II, la síntesis de aldosterona [11], es lógico que los niveles de aldosterona se encuentren elevados, como se ha observado que pacientes obesos e hipertensos que muestran altos niveles de aldosterona que disminuyen con la pérdida de peso [12,15]. Esto ha llevado a establecer una dependencia de la concentración de aldosterona con la cantidad de grasa almacenada por el individuo.

El exceso de tejido adiposo incrementa el estrés oxidativo y la inflamación; factores que a su vez activan la angiotensina II, provocando la síntesis de aldosterona y el consiguiente daño tisular. La aldosterona interfiere en la síntesis de enzimas involucradas en el metabolismo de la glucosa y origina el aumento de adipocinas inflamatorias que agravan la resistencia a la insulina. [20]. Así mismo, los niveles elevados de aldosterona asociados a la obesidad agravan la disfunción de las células  $\beta$ , produce la disminución de la señalización de la insulina e inhibe su secreción [12,15,20].

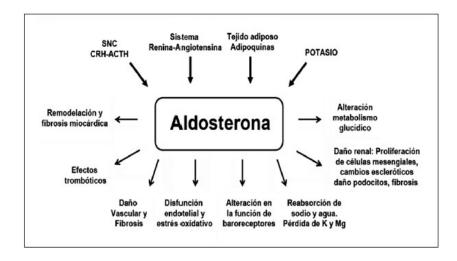


Figura 6. Principales efectos que conlleva una elevación crónica de aldosterona. [18]

Además, la concentración de aldosterona se relaciona con niveles plasmáticos elevados de marcadores de estrés oxidativo, infamación y síntesis de colágeno, los cuales se asocian al daño tisular [18].

#### Actividad elevada de MR en el MetS. El gen SGK1

Se ha observado en múltiples estudios con modelos animales y en humanos como la expresión de MR aumenta con el MetS [12,14,15]. La unión de la aldosterona a MR modula la activación/represión de distintos genes [11,13,14,17,21]. Entre estos genes se encuentra el de la quinasa 1 inducible por suero y glucocorticoides (SGK1) [13,15,21], regulado además por otras hormonas esteroideas y por glucosa. Una vez sintetizada, la actividad de SGK1 es estimulada por PI3K [13,17], parte clave en la transducción de la señal de la insulina, y regula al alza el factor de transcripción inflamatorio nuclear κΒ (NFκΒ), que a su vez estimula la expresión de diversos mediadores inflamatorios [13].

El gen SGK1 se expresa en prácticamente todas las células del organismo [23]. Es esencial para la reabsorción renal de sodio a través del canal ENaC y participa en muchos otros procesos fisiológicos y patológicos. Destaca su participación en la absorción renal e intestinal de glucosa mediante estimulación del transportador GLUT1 y del cotransportador SGLT1, incrementando así la liberación de insulina [21,23]. Este proceso de manera repetida y mantenida favorece la obesidad y la resistencia a la insulina [16,23]. Algunas variantes de SGK1 se asocian con HTA ligada a obesidad, relacionando la participación del gen SGK1 en el desarrollo del MetS [23]. Además, SGK1 participa en el efecto profibrótico renal tanto de la angiotensina II como de la aldosterona [16,17], en la programación fetal de la hipertensión arterial [16] y en la señalización del receptor de insulina [22]. En un estudio reciente realizado con ratones transgénicos modificados genéticamente para un aumento de actividad del gen SGK1, estos animales tratados con una alimentación rica en grasas desarrollan con rapidez todas las características del MetS [28] lo que sugiere una relación evidente entre ambos.

La activación patológica del receptor MR que se da en pacientes con MetS, así como la relación entre las acciones de su gen diana SGK1 y el desarrollo del MetS inducen a pensar que los antagonistas de MR (MRA, Figura 7) podrían jugar un imporantante papel en su tratamiento. De acuerdo con esta idea, el uso de espironolactona (antagonista no selectivo de MR) o de eplerenona (antagonista selectivo) en modelos animales de MetS o en algunos ensayos clínicos preliminares ha demostrado la eficacia de MRAs en el tratamiento de la hipertensión y la nefropatía diabética [13,14,15,18,20]. Entre los beneficios del bloqueo de MR destacan el atenuar/revertir signos característicos del MetS como son la sobreactivación de MR en ratas diabéticas, la reducción de la inflamación y la fibrosis tisular, reducción de la expresión de marcadores de estrés oxidativo inducidos por la aldosterona y la expresión de citoquinas proinflamatorias en el tejido adiposo, mejora de la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina, reducción de la presión arterial y disminución del nivel de triglicéridos [14,15].

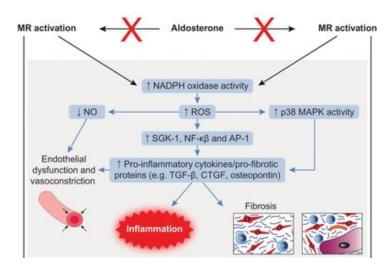


Figura 7. Efectos perjudiciales directos de la aldosterona / activación de MR en el corazón y los riñones frente a los beneficios de los antagonistas de RM entre los que se encuentra la inhibición de SGK1 [14]

# **Conclusiones**

En base a lo expuesto anteriormente en esta revisión, queda claro que MR, y más concretamente el complejo que forma MR con la aldosterona, contribuyen de manera importante al desarrollo de componentes básicos del MetS como son la obesidad, la resistencia a la insulina y la HTA. Por tanto, es lógico proponer la posibilidad de utilizar MR como diana terapéutica y que el uso de antagonistas de MR podría reportar múltiples beneficios en el tratamiento de pacientes con síndrome metabólico o DM2, particularmente cuando existe HTA y daños vasculares asociados. Los evidentes efectos protectores que ejercen los MRA en modelos animales de MetS y los datos obtenidos hasta ahora en ensayos clínicos hace que la propuesta de utilización de MRAs en el tratamiento del MetS cobre cada vez más fuerza.

# Referencias

- 1. Paul L. Huang, *A comprehensive definition for metabolic syndrome*. Dis Model Mech. 2009; 2(5-6): 231-237
- 2. Carrillo Esper R, Sánchez Zúñiga MJ, Elizondo Argueta S. *Síndrome Metabólico*. Rev. Fac. Med. UNAM. 2006; 49(3): 98-104
- 3. Moreno P, Rodríguez C, Santiago M, Rijo MC, Aguirre A, Abreu R, Arias A. *Síndrome metabólico y mortalidad en población mayor de 65 años de la isla de Tenerife*. Nutr clín diet hosp. 2014; 34 (2): 63-70.
- 4. Guallar P, Francisco R, López E, León LM, Aguilera MT, Graciani A, Gutiérrez JL, Banegas JR, Rodríguez F. *Magnitude and Management of Metabolic Syndrome in Spain in 2008-2010: The ENRICA Study.* Rev Esp Cardiol. 2014; 67(5): 367-373.
- 5. Lima MM, López G, Marín A, Rosa FJ. *Determinación de niveles de adiponectina en pacientes con síndrome metabólico y su correlación con el HOMA*. Med Interna (Caracas). 2007; 23(2): 117-123
- 6. Romero CE. El síndrome metabólico. Rev Méd Urug. 2006; 22: 108-121
- 7. Contreras-Leal E, Santiago-García J. *Obesidad, síndrome metabólico y su impacto en las enfermedades cardiovasculares*. Rev Biomed. 2011; 22: 103-115
- 8. Hirschler V, Calcagno ML, Aranda C, Maccallini G, Jadzinsky M. *Síndrome metabólico en la infancia y su asociación con insulinorresistencia*. Arch argent pediatr. 2006; 104(6): 486-491.
- 9. Pineda, CA. *Síndrome metabólico: definición, historia, criterios*. Colomb Méd. 2008; 39(1): 96-106
- 10. Albornoz López R, Pérez Rodrigo I. *Nutrición y Síndrome metabólico*. Nutr Clín Diet Hosp. 2012; 32(3): 92-97
- 11. Vinagre González F, Hernández G (dir), Álvarez De la Rosa D (dir). *Antagonismo del receptor de mineralocorticoides en el tratamiento del síndrome metabólico*. Trabajo final de grado. Universidad de La Laguna. La Laguna. 2017
- 12. Gorini S, Marzolla V, Mammi C, Armani A, Caprio M. *Mineralocorticoi Receptos and Aldosterone-related Biomarkers of End-Organ Damage in Cardiometabolic Disease*. Biomolecules. 2018; 8(3): 96
- 13. Artunc F, Lang F. *Mineralocorticoid and SGK1-Sensitive Inflammation and Tissue Fibrosis*. Nephron Physiol. 2014; 128: 35-39
- 14. Bauersachs J, Jaisser F, Toto R. *Mineralocorticoid Receptor Activation and Mineralocorticoid Receptor Antagonist Treatment in Cardiac and Renal Diseases*. Hypertension. 2015; 65: 257-263

- 15. Tirosh A, Garg R, Adler GK. *Mineralocorticoid Receptor Antagonists and the Metabolic Syndrome*. Curr Hypertens Rep. 2010; 12(4): 252-257.
- 16. Lang F, Artunc F, Vallon V. *The physiological impact of the serum and glucocorticoid-inducible kinase SGK1*. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2009; 18: 439- 448.
- 17. Martín-Fernández B, De las Heras N, Valero-Muñoz M, Ballesteros S, Cachofeiro V, Lahera V. *Papel de la quinasa regulada por suero y glucocorticoides 1 en las alteraciones cardiacas producidas por la aldosterona en ratas*. Clín Invest Arterioscl. 2012; 24(6): 267-274.
- 18. Verdugo FJ, Montellano FA, Carreño JE, Marusic ET. *Aplicaciones y proyecciones de los antagonistas del receptor de mineralocorticoides en el tratamiento de patologías cardiovasculares*. Rev. méd. Chile. 2014; 142(1): 61-71
- 19. Rubio-Guerra AF, Durán-Salgado MB. *Insulina, sistema renina-angiotensina-aldosterona y disfunción endotelial*. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2011; 49(6): 581-584
- 20. Feliciano Pereira P, Priore SE, Bressan J. *Aldosterone: a cardiometabolic risk hormone?*. Nutr Hosp. 2014; 30(6): 1191-1202
- 21. González Núñez D, Poch E. Aldosterona: aspectos fisiopatológicos fundamentales y nuevos mecanismos de acción en la nefrona distal. Nefrología. 2006; 26(3): 291-303
- 22. Arteaga MF, Álvarez De la Rosa D, Canessa CM. Multiple Translational Isoforms Give Functional Specificity to Serum-and Glucocoticoid-inducen Kinasa 1. Molecular Biology of the Cell. 2007; 18: 2072-2080
- 23. Lang F, Böhmer C, Palmada M, Seebohm G, Strutz-Seebohm N, Vallon V. (Phato)physiological significance of the serum-and-glucocoticoid-inducible kinase Isoforms. Physiol Rev. 2006; 86: 1151-1178
- 24. Gutiérrez Repiso C, Casimiro-Soriguer Escofet FJ (dir), García Fuentes E (dir). Lipogénesis y gluconeogénesis en el intestino delgado de pacientes con obesidad mórbida. Tesis doctoral. Universidad de Málaga. 2015; 97-104
- 25. Mantilla D, Echin ML, Perel C. *Hipertiroidismo y sistema cardiovascular. Bases fisiopatológicas y su manifestación clínica*. Insuf Card. 2010; 5(4): 157-177
- 26. Calva Suárez LT, Medina C (dir). Estudio comparativo entre perfil tiroideo y glucosa basal en los pacientes del club de diabéticos del Hospital Universitario de Motupe. Tesis final de carrera. Universidad Nacional de Loja. Ecuador. 2012; 10-28
- 27. Lima M, Nuccio JC, Villalobos M, Torres C, Balladares N. *Sistema renina angiotensina y riesgo cardiometabólico*. Rev Venez Endocrinol Metab. 2010; 8(1): 3-10
- 28. Sierra-Ramos C, Velázquez-García S, Vastola-Mascolo A, Hernández G, Faresse N, Álvarez de la Rosa D. *SGK1 activación exacerbates diet-induced obesity, metabolic syndrome and hypertension*. J Endocrinol. 2020; 244(1): 149-162
- 29. Güemes-Hidalgo M, Muñoz-Calvo MT. *Síndrome Metabólico*.Pediatr Integral. 2015; XIX(6): 428-435