

EFFECTO DEL ESTRÉS CRONICO SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR: CARGA ALOSTATICA

**IV Curso ALMA
1-4 de Agosto, 2005**

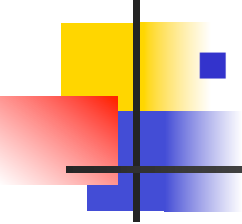
Dr. Luis Varela Pinedo
Universidad Peruana Cayetano Heredia

Alostasis

Habilidad de adquirir la estabilidad a través del cambio.

- Nivel de actividad requerido para mantener la estabilidad en ambientes constantemente cambiantes
- Mantener la estabilidad a través de los cambios
- Múltiples efectores. “Set points” variables
- No necesitan estar “constantes”
- Rango amplio. No son críticos para la supervivencia
- Procesos que conducen a la adaptación o a la patología

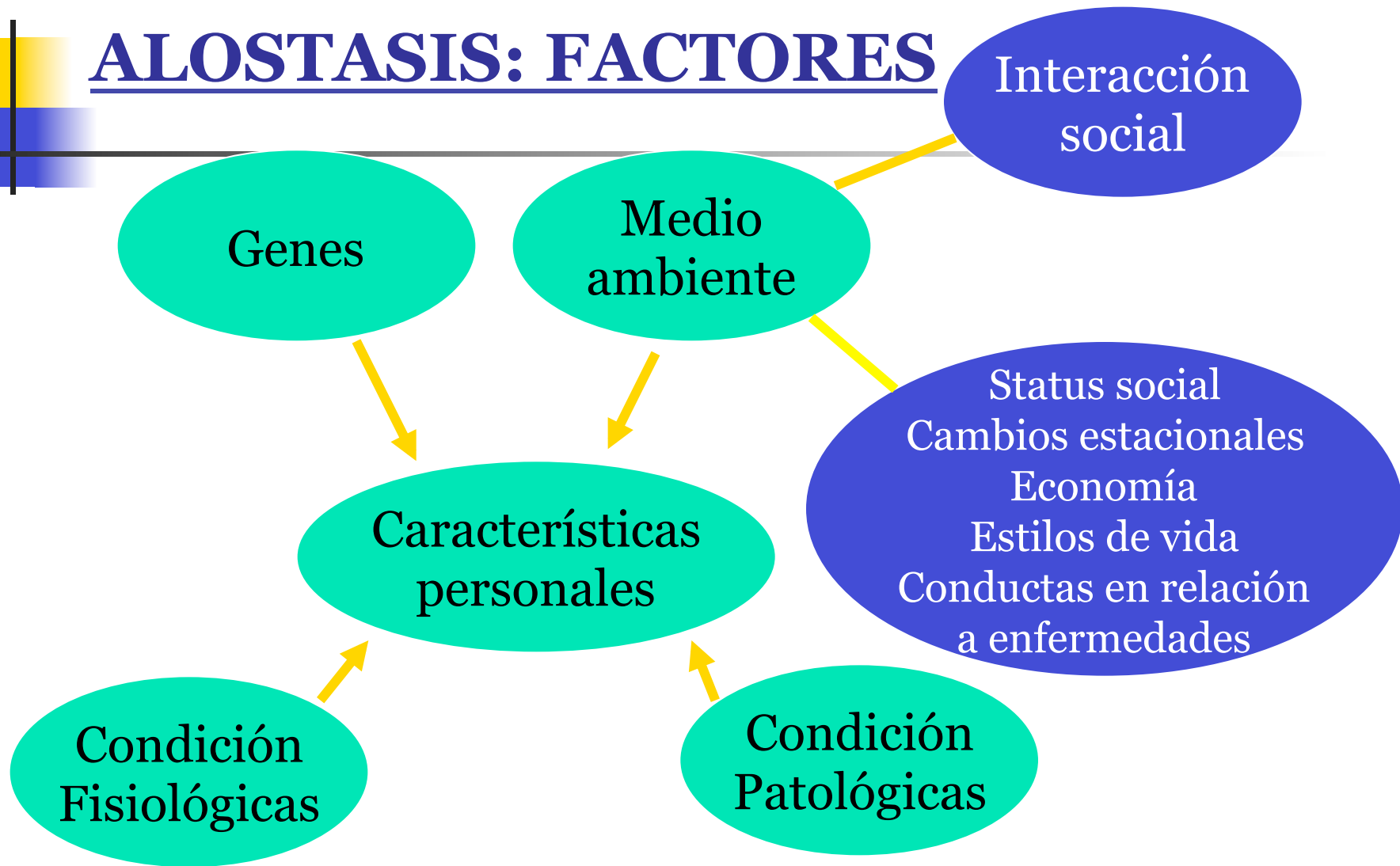
Homeostasis

- 
- Conjunto de fuerzas que regulan funciones que afrontan las amenazas al equilibrio del organismo vivo):
 - Numero limitado de sistemas como el pH, osmolalidad, temperatura, tension O₂
 - Componentes de una red interna esencial para la vida
 - Rango estrecho de variabilidad, critico para la supervivencia
 - Utiliza mecanismos de “feedback”. Set points fijos
 - Pocos efectores

Qué es alostasis?

- Es el logro del equilibrio en relación al cambio constante.
- los cambios incluyen mediadores
 - Hormonas del eje hipotalamo-hipofisis
 - Catecolaminas
 - Citoquinas
 - Insulina
- Homeostasis equilibrio de los sistemas de vida, alostasis equilibrio de los sistemas en balance.

ALOSTASIS: FACTORES



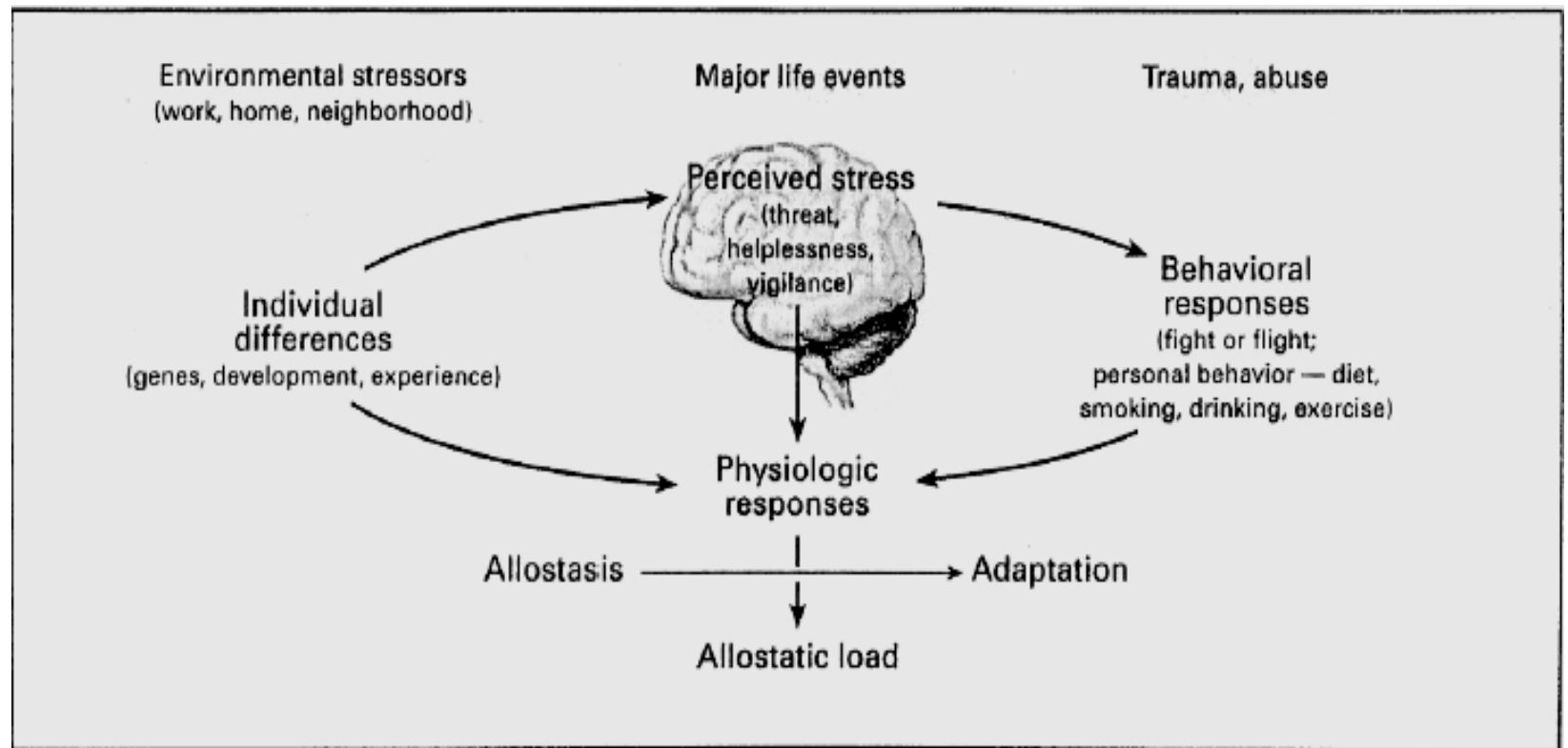
McEwen, B. Wingfield, J. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Hormones and Behavior* 2003; 43: 2-15



Qué es estado alostático?

- Estado en el cual se mantiene equilibrio a costa de incremento sostenido de los mediadores primarios (glucocorticoides, catecolaminas, insulina)
- Como consecuencia de estresores ambientales.
- Generalmente es por un tiempo corto y definido.

Propuesta teórica



Qué estresores alostáticos frecuentemente vemos?

- STRESS PSICOSOCIAL
- Deprivación de sueño crónico.
- Hipertensión
- Depresión
- Inflamación crónica
- Síndrome de fatiga crónica
- Dieta o sobreingesta de alimentos

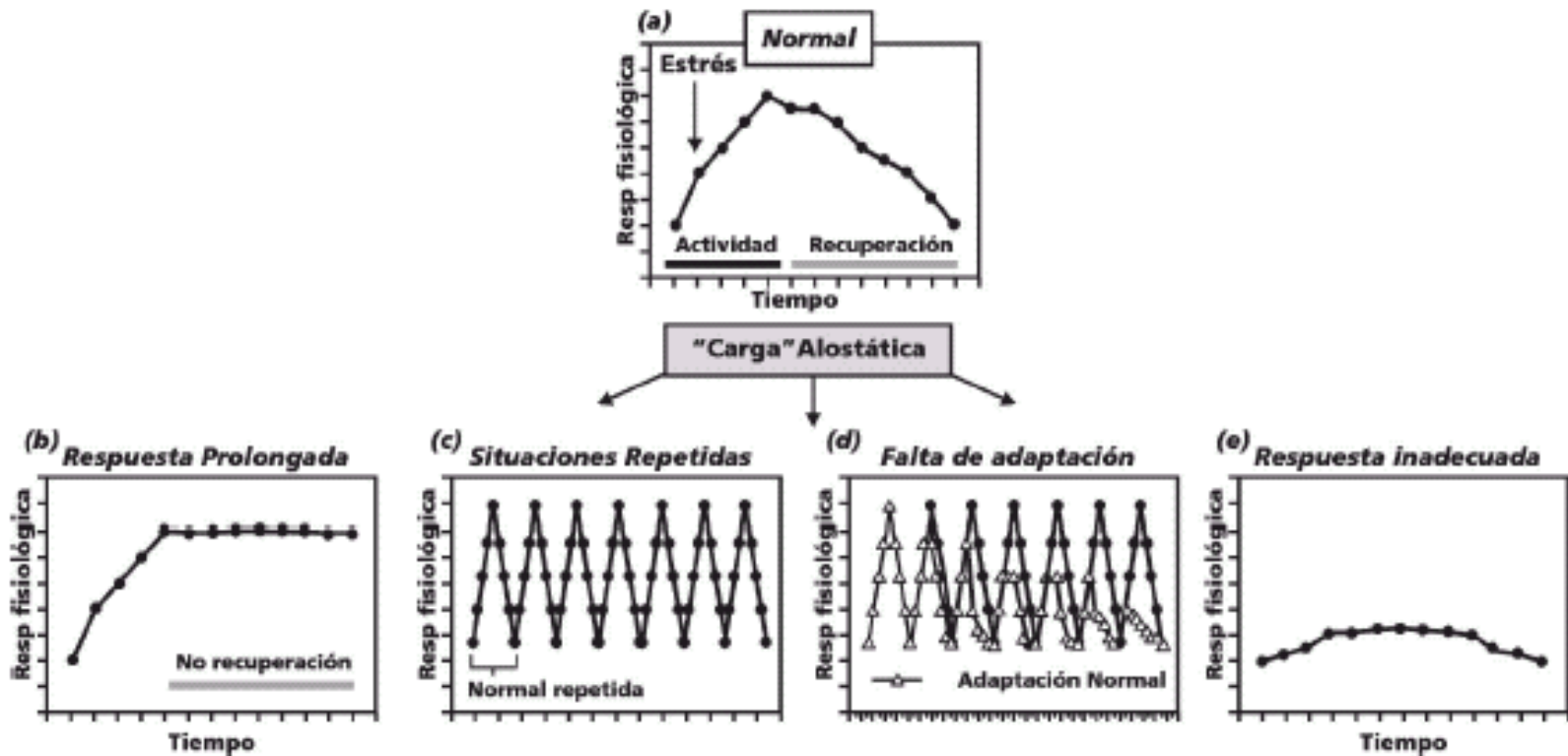


Carga alostática

- **Carga alostática** → estado alostático crónico → respuestas adaptativas a cambios estacionales o ambientales.
- **Carga alostática** puede ser por cuatro situaciones diferentes:
 - Respuesta prolongada
 - Situaciones repetidas
 - Falta de adaptación
 - Respuesta inadecuada

Carga alostática y respuestas

Figura 5



Qué ejemplos tenemos de sobrecarga alostática 2?

- Sobre ingesta grasas.
- Prediabetes
- Hipertrofia ventricular izquierda
- Placas ateromatosas
- Pérdida de neuronas (hipocampo)
- Hemoglobina glicosilada elevada
- HDL bajo con CT elevado
- Dolor crónico

Carga Alostatica como marcador de riesgo biológico acumulativo: Estudio MacArthur de envejecimiento exitoso

Seeman TE, McEwen BS, Rowe JW, Singer BH

Criterios para contribución de parámetros biológicos individuales.

Cuartil mas alto

- PAS (>148 mm Hg)
- PAD (> 83 mm Hg)
- Radio cintura/cadera (> 0.94)
- Radio total colesterol y HDL (> 5.9)
- Hemoglobina Glicosilada (>7.1%)
- Cortisol urinario (>25.7 ug/g creatinine)
- Norepinefrina urinaria (> 48 ug/g creatinine)
- Epinefrina urinaria (> 5 ug/g creatinine)

Cuartil mas bajo

- Colesterol HDL (< 37 mg/dl)
- DHEA-S (< 350 ng/ml)

Otros parámetros de carga alostática

Table 1
Operationalization of allostatic load

| Biomarkers | Criterion for "high risk" |
|---|---------------------------|
| Systolic blood pressure | > 150 mmHg |
| Diastolic blood pressure | > 89 mmHg |
| HDL cholesterol | < 39 mg/dl |
| Ratio of total cholesterol to HDL cholesterol | > 5.1 |
| Glycosylated hemoglobin (HbA _{1c}) | > 5.7% |
| Waist-hip ratio | > 0.927 |
| DHEA-S (dihydroepiandrosterone sulfate) | < 40.8 µg/dl |
| Urinary free cortisol | > 30.0 µg/g creatinine |
| Urinary norepinephrine | > 27.1 µg/g creatinine |
| Urinary epinephrine | > 3.65 µg/g creatinine |

Por qué los glucocorticoides son mediadores alostaticos?

Cardiovascular

metabolismo

SNC

glucocorticoides

reproducción

inmunológico

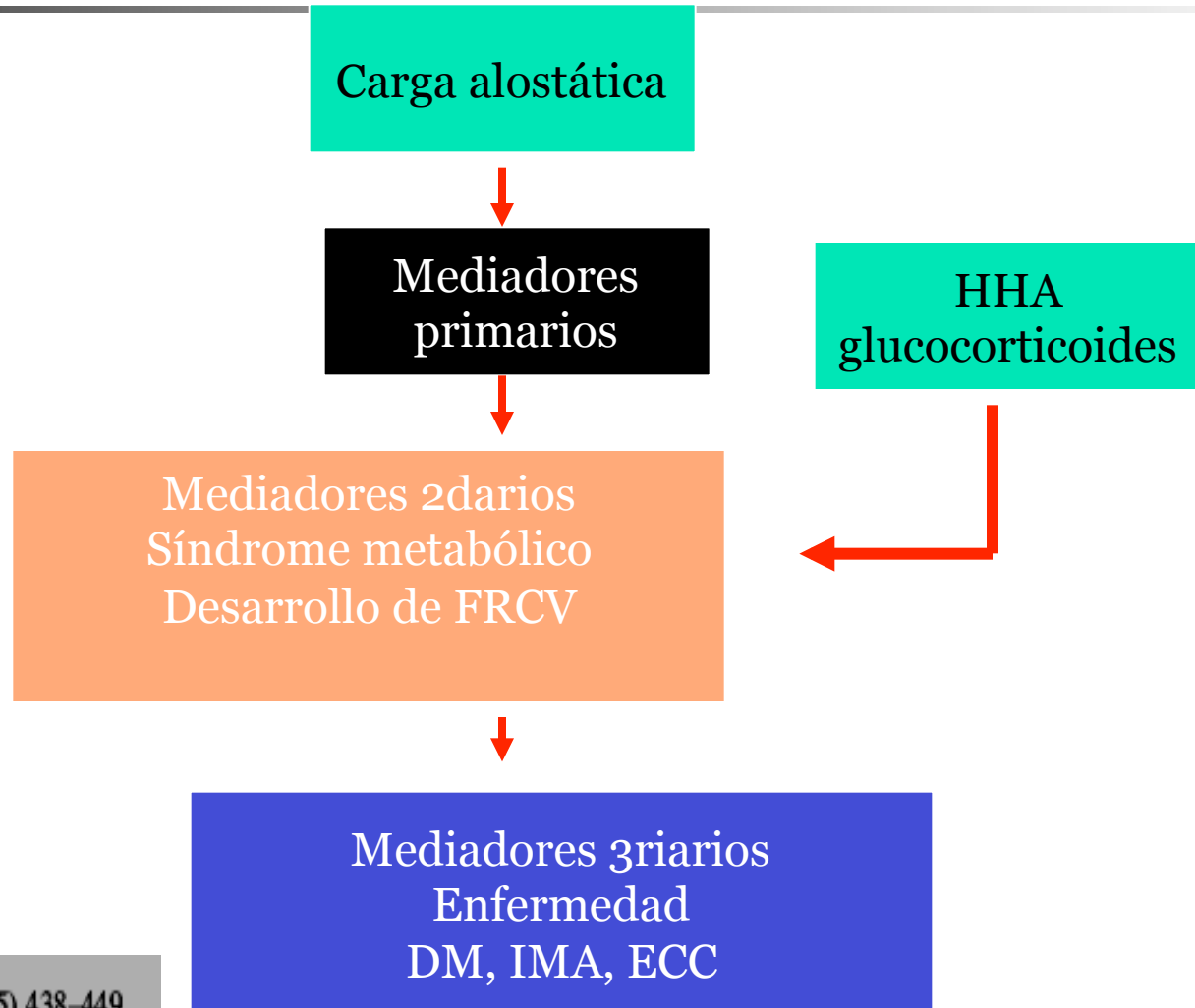
Regulación
de volumen



Medidores biológicos de Carga Alostatica

- Gc, DHEA-S, Citoquinas IL6, IL-1, TNF-alfa, Hormonas HT, LEP, Ins, PROL, ACTH, GH, CRF, AAs, GABA, Monoaminas, 5-HT, Norepinefrina, Epinefrina, Histamina, Neuropeptidos.
- Con la conducta sucede lo mismo que con los mediadores biológicos

Cómo se desencadena la enfermedad a a partir de la alostasis?





Qué importancia tiene la edad en la alostasis?

- El AM no resiste el estado alostático y sus tejidos son dañados y los receptores desensibilizados
- Factores de comorbilidad (HTA, DM, personalidad) incrementan la carga alostatica → sobrecarga
- Experiencias previas → fenómeno de “bult” → carga frente a recuerdo.



Impacto Clínico de Carga Alostática

- Cerebro: Atrofia, muerte neuronal y déficit cognitivo.
- Conducta: Estrés, ansiedad y depresión
- SCV: Ateroesclerosis, hipertrofia ventricular, HTA, ACV
- Sistema inmune: Respuestas alteradas, fatiga, enfermedades autoinmunes e inflamatorias.
- Metabólico: Inmunoresistencia, obesidad abdominal, alteraciones en densidad ósea.

Carga Alostatica como marcador de riesgo biológico acumulativo: Estudio MacArthur de envejecimiento exitoso

Seeman TE, McEwen BS, Rowe JW, Singer BH

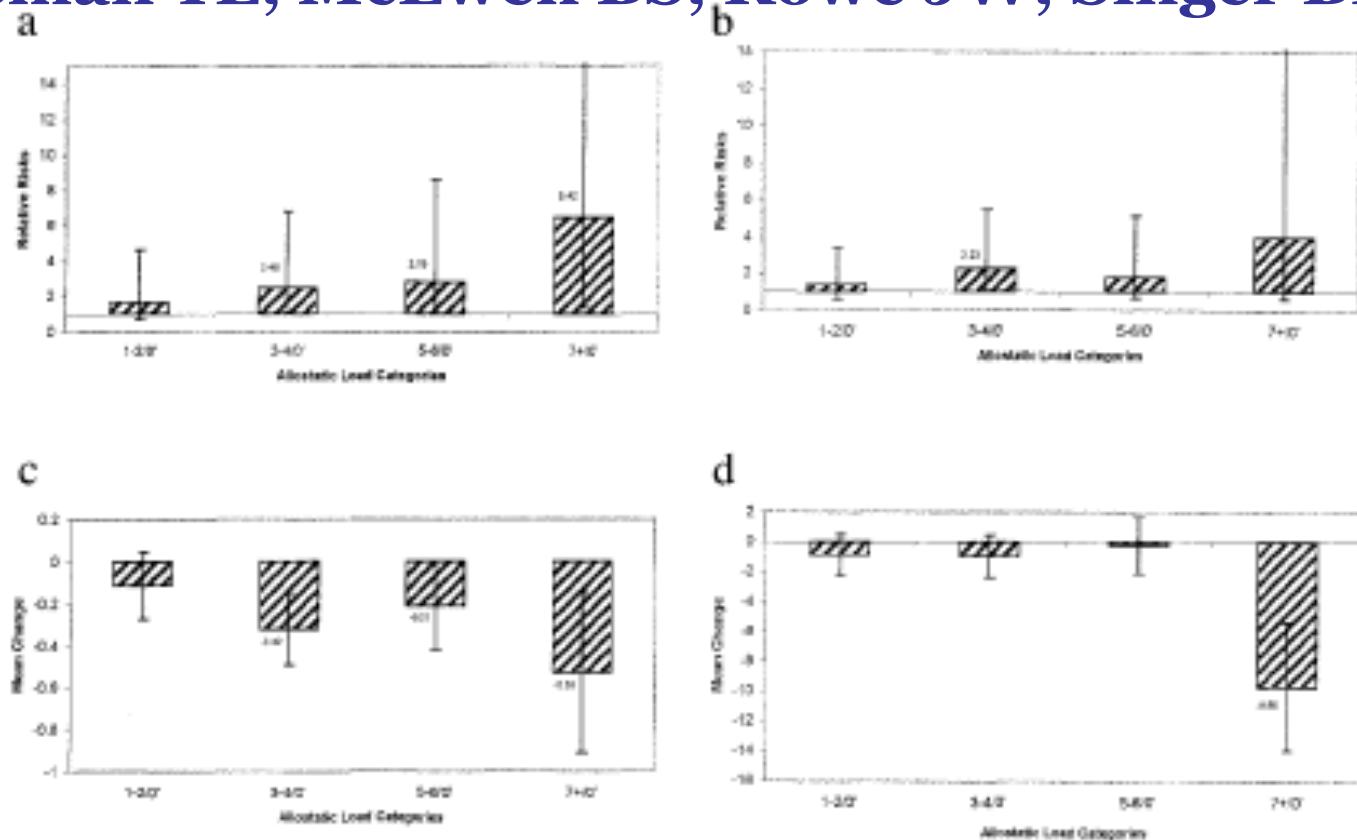


Fig. 1. Associations between baseline AL and 7-year health outcomes. Effects reaching statistical significance ($P < 0.05$) are indicated by numbers at top of bars. Indicated are 95% CIs for each estimated relative risk. (a) Mortality risks. (b) Incident CVD risks. (c) Changes in physical functioning. (d) Changes in cognitive functioning.

Carga Alostatica como marcador de riesgo biológico acumulativo: Estudio MacArthur de envejecimiento exitoso

Seeman TE, McEwen BS, Rowe JW, Singer BH

Table 2. Mortality and cardiovascular risks associated with syndrome X and non-X factors

| Syndrome X & non-X scores | Mortality | | Incident CVD | |
|------------------------------|---------------------|--------------------|---------------------|-------------------|
| | Syndrome X risks OR | Non-X risks OR | Syndrome X risks OR | Non-X risks OR |
| 1/0 | 1.68 (0.96, 3.01) | 1.9* (1.21, 3.02) | 1.59 (0.93, 2.75) | 1.55* (1.0, 2.44) |
| 2/0 | 1.65 (0.91, 3.06) | 2.01* (1.14, 3.51) | 1.64 (0.92, 2.96) | 1.21 (0.68, 2.14) |
| 3/0 | 1.54 (0.77, 3.07) | 2.69* (1.30, 5.45) | 1.65 (0.85, 3.2) | 1.34 (0.64, 2.72) |
| 4+ /0 | 2.47* (1.19, 5.13) | | 1.71 (0.78, 3.68) | |

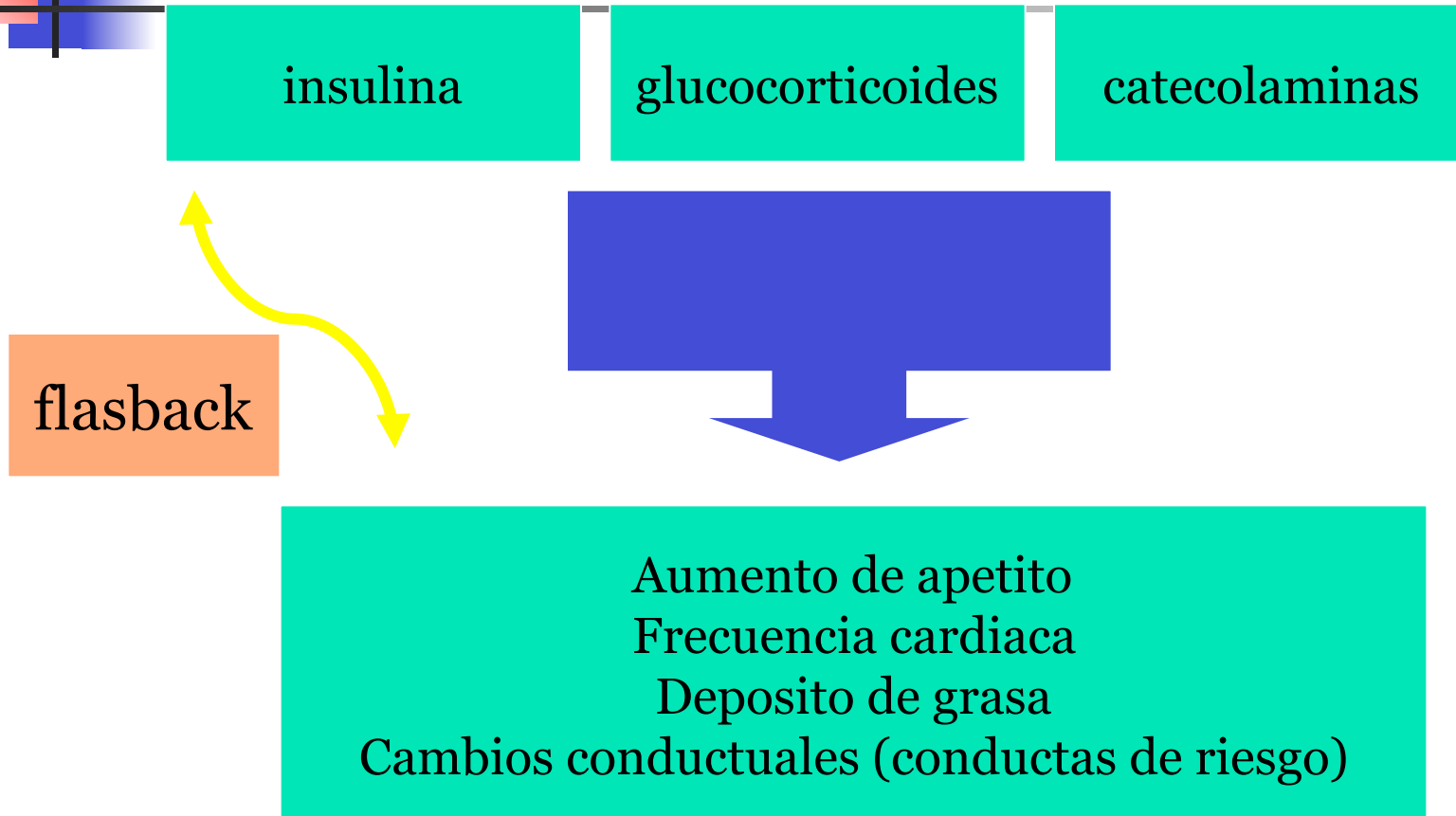
AL = 0 is reference group in all analyses. *, $P < 0.05$.

Table 3. Changes in physical and cognitive performance associated with syndrome X and non-X factors

| Syndrome X & non-X scores | Change in physical function | | Change in cognitive function | |
|------------------------------|-----------------------------|----------------------|------------------------------|----------------------|
| | Syndrome X risks <i>b</i> | Non-X risks <i>b</i> | Syndrome X risks <i>b</i> | Non-X risks <i>b</i> |
| 1/0 | -0.09 | -0.11* | 1.03* | 1.22* |
| 2/0 | -0.11 | -0.03 | -0.17 | -1.43* |
| 3/0 | -0.4* | -0.34* | -2.69* | -0.58 |
| 4+ / | -0.15 | | -0.15 | |

*, $P < 0.05$.

Qué pasa si continúo secretando mediadores alostáticos y ya no lo necesito?





Relación con Enfermedad Cv

- La depresión, respuestas hostiles, ansiedad son factores de riesgo independientes para ECV e IMA.
- Desarrollo de mediadores primarios
 - HTA
 - Aterosclerosis
 - coágulos

Exposición a Trafico e inicio de Infarto de Miocardio

Table 2. Odds Ratios for the Onset of Myocardial Infarction (MI) after Time Spent in Traffic, According to the Means of Transportation.*

| Type of Transportation and Hours before MI | No. of Subjects | Frequency of Exposure in Case Period on Day of MI (%) | Odds Ratio (95% CI) | P Value |
|--|-----------------|---|---------------------|---------|
| Any means of transportation† | | | | |
| Concurrent | 585 | 8.0 | 1.50 (1.07–2.09) | 0.02 |
| 1 hr | 625 | 12.1 | 2.92 (2.22–3.83) | <0.001 |
| 2 hr | 634 | 8.9 | 2.01 (1.49–2.72) | <0.001 |
| 3 hr | 635 | 5.5 | 1.15 (0.79–1.66) | 0.47 |
| 4 hr | 638 | 5.6 | 1.27 (0.89–1.83) | 0.19 |
| 5 hr | 639 | 6.8 | 1.64 (1.17–2.30) | 0.004 |
| 6 hr | 640 | 6.1 | 1.34 (0.93–1.92) | 0.11 |



Exposición a Trafico e inicio de Infarto de Miocardio

- Mayor efecto en:
 - Mayores de 60 años
 - Pacientes Diabéticos
 - Desempleados
- Efecto protector en:
 - No fumador
 - Noche
 - Domingos
 - Desempleados



Estudio de respuesta alostática y edad.

- Parte del SEBAS (Taiwanes) → >1000 pacientes.
- 16 marcadores de estrés → biológicos primarios y puntos clínicos secundarios.
- En respuesta al estresores (rpta de huir o luchar).

Percentile cut points defining at-risk values of biological variables

| Biomarker category | Biomarker | Percentile (N= 1023 ^a) | | | | | | | |
|---|--|------------------------------------|--------|--------|--------|--------------------------------|--------|--------|--------|
| | | 10th | 25th | 75th | 90th | | | | |
| Cut points (sexes combined, used for count-based measures) ^b | | | | | | | | | |
| Primary mediators | Epinephrine (µg/g creatinine) ^c | BAS | 0.78 | 3.67 | 5.63 | | | | |
| | Norepinephrine (µg/g creatinine) | 11.17 | 15.02 | 27.09 | 34.74 | | | | |
| | Dopamine (µg/g creatinine) | 87.44 | 112.35 | 183.07 | 226.72 | | | | |
| | Cortisol (µg/g creatinine) | 8.75 | 12.53 | 29.98 | 48.01 | | | | |
| | DHEA-S (µg/dL) | 20.90 | 40.80 | 107.90 | 152.40 | | | | |
| | IGF-1 (ng/mL) | 53.10 | 69.60 | 131.70 | 168.00 | | | | |
| | IL-6 (pg/mL) ^c | BAS | BAS | 1.43 | 3.40 | | | | |
| | Systolic blood pressure (mmHG) | 114.00 | 123.00 | 150.00 | 166.00 | | | | |
| | Diastolic blood pressure (mmHG) | 70.00 | 75.00 | 90.00 | 97.00 | | | | |
| | Total cholesterol (mg/dL) | 153.00 | 175.00 | 225.00 | 252.00 | | | | |
| Ratio of total cholesterol to HDL | 2.81 | 3.40 | 5.11 | 6.14 | | | | | |
| Triglycerides (mg/dL) | 54.00 | 71.00 | 147.00 | 204.00 | | | | | |
| HDL cholesterol (mg/dL) | 33.00 | 39.00 | 57.00 | 67.00 | | | | | |
| Fasting glucose (mg/dL) | 84.00 | 89.00 | 107.00 | 138.00 | | | | | |
| Glycosylated hemoglobin | 4.80 | 5.10 | 5.80 | 7.10 | | | | | |
| BMI | 19.98 | 22.00 | 26.56 | 28.87 | | | | | |
| Waist/hip ratio | 0.80 | 0.84 | 0.93 | 0.96 | | | | | |
| Cut points by sex (used for GOM-based measure) ^b | | Males (N= 590 ^a) | | | | Females (N= 433 ^a) | | | |
| | | 10th | 25th | 75th | 90th | 10th | 25th | 75th | 90th |
| Primary mediators | Epinephrine (µg/g creatinine) ^c | BAS | 0.85 | 3.41 | 4.90 | BAS | 0.63 | 4.09 | 6.65 |
| | Norepinephrine (µg/g creatinine) | 10.42 | 13.89 | 24.23 | 32.91 | 12.88 | 17.71 | 30.30 | 36.16 |
| | Dopamine (µg/g creatinine) | 80.24 | 102.29 | 158.02 | 196.07 | 104.11 | 133.63 | 207.82 | 254.73 |
| | Cortisol (µg/g creatinine) | 7.87 | 11.47 | 25.40 | 43.04 | 10.06 | 14.51 | 34.35 | 53.61 |
| | DHEA-S (µg/dL) | 32.00 | 53.45 | 125.30 | 172.10 | 13.00 | 29.20 | 78.20 | 118.00 |
| | IGF-1 (ng/mL) | 54.30 | 73.45 | 137.15 | 173.70 | 49.80 | 66.80 | 121.30 | 151.90 |
| | IL-6 (pg/mL) ^c | BAS | BAS | 1.40 | 3.10 | BAS | BAS | 1.50 | 3.80 |
| | Systolic blood pressure (mmHG) | 113.00 | 123.00 | 149.00 | 164.00 | 114.00 | 125.00 | 152.00 | 170.00 |
| | Diastolic blood pressure (mmHG) | 69.50 | 75.00 | 90.00 | 96.00 | 70.00 | 74.00 | 90.00 | 97.00 |
| | Total cholesterol (mg/dL) | 148.00 | 170.00 | 218.00 | 242.00 | 163.00 | 182.00 | 232.00 | 263.00 |
| Ratio of total cholesterol to HDL | 2.77 | 3.40 | 5.21 | 6.19 | 2.86 | 3.35 | 4.98 | 5.98 | |
| Triglycerides (mg/dL) | 52.00 | 67.00 | 139.00 | 199.00 | 60.00 | 79.00 | 155.00 | 209.00 | |
| Fasting glucose (mg/dL) | 84.00 | 88.00 | 105.00 | 127.00 | 85.00 | 89.00 | 113.00 | 164.00 | |
| Glycosylated hemoglobin | 4.80 | 5.10 | 5.70 | 6.50 | 4.90 | 5.10 | 6.10 | 8.10 | |
| BMI | 19.66 | 21.78 | 26.03 | 28.20 | 20.44 | 22.37 | 27.11 | 30.38 | |
| Waist/hip ratio | 0.84 | 0.87 | 0.94 | 0.97 | 0.78 | 0.81 | 0.90 | 0.94 | |

Estudio de respuesta alostatica y edad.

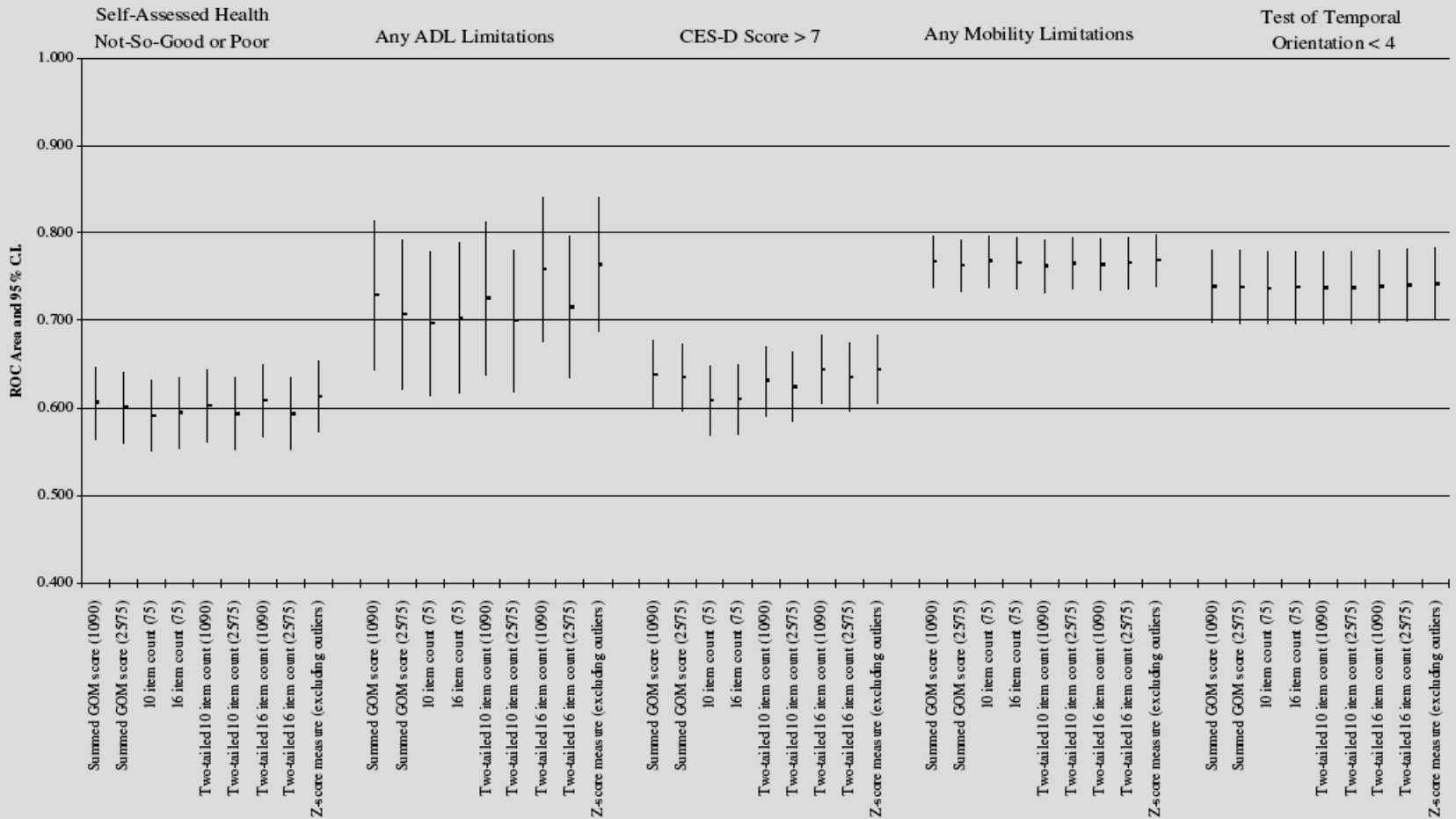


Fig. 1. ROC area statistic and 95% confidence intervals for each health outcome and summary measure combination using the full analysis sample ($N=958$). All models include measures for age and age-squared and a binary indicator for sex in addition to the measure of interest. The area under ROC curve statistic is derived from logit models predicting binary transformations of each health outcome—as noted in the text, these are: self-assessed health 'not-so-good' any ADL limitations, CES-D score > 7; any mobility limitations; test of temporal orientation < 4.

Estudio de respuesta alostática y edad.



- 1er estudio que demuestra relación entre la sumatoria de items de alostasis en los percentiles 10 y 90 (no habiéndose encontrado una relación directa entre cuartiles).
- 1er estudio experimental con sumatorias y cargas alostaticas en alteraciones específicas, existiendo relación para cada una de ellas: mal estado de salud, depresión, deterioro cognitivo, nivel funcional.



Qué hacer?

- Existen mediadores naturales
 - Neurotrofinas
 - IGF 1
- Disminuyen la producción de glucocorticoides y la descarga del eje HHA.
- Se estimula su producción con ejercicios físicos aeróbicos.