



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

INSTITUTO DE FISIOLOGIA

MAESTRÍA EN CIENCIAS FISIOLÓGICAS



EL SÍNDROME METABÓLICO Y EL ACOPL EXCITACIÓN-CONTRACCIÓN EN CORAZÓN DE RATA

DICIEMBRE 2018

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS
FISIOLÓGICAS**

PRESENTA

LFT. BRIAN SABINO ORTIZ FUENTES

DIRECTOR DE TESIS

DR. JULIAN TORRES JÁCOME

ASESORES DE TESIS

DR. EDUARDO M. SALINAS STEFANON

DR. JOSÉ EVERARDO AVELINO CRUZ

DR. JULIAN TORRES JÁCOME





BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

INSTITUTO DE FISIOLÓGIA

MAESTRÍA EN CIENCIAS FISIOLÓGICAS



EL SÍNDROME METABÓLICO Y EL ACOPLA EXCITACIÓN-CONTRACCIÓN EN CORAZÓN DE RATA

DICIEMBRE 2018

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS
FISIOLÓGICAS**

PRESENTA

LFT. BRIAN SABINO ORTIZ FUENTES

DIRECTOR DE TESIS

DR. JULIAN TORRES JÁCOME

ASESORES DE TESIS

DR. EDUARDO MARCOS SALINAS STEFANON

DR. JOSÉ EVERARDO AVELINO CRUZ

DR. JULIAN TORRES JÁCOME



Agradecimientos

Al Dr. Julián, la Dra. Alondra y la Dra. Rosa por darme la oportunidad de formar parte de su equipo de trabajo, ampliarme el panorama que tenía acerca de la ciencia y la investigación y por contribuir con su conocimiento y experiencia a mi formación académica.

A mis compañeros, por todo su apoyo, por todo lo que aprendimos juntos en esta etapa de nuestras vidas y por las vivencias que quedaran siempre en mi corazón.

Al comité revisor de mi tesis, Dr. José Everardo Avelino Cruz, Dr. Eduardo Marcos Salinas Stefanon y Dr. Enrique Soto Eguibar.

A mis maestros y alumnos por sus enseñanzas.

A mis amigos por apoyarme en todos estos años

Al personal académico, no académico y administrativo del instituto de fisiología BUAP, Centro de ciencias de la complejidad de la UNAM e Instituto de fisiología celular de la UNAM por su amable trato durante mi maestría.

Al pueblo de México por permitirme estudiar un posgrado mediante el consejo nacional de ciencia y tecnología y la benemérita universidad autónoma de puebla

A mi familia por ser el motor principal de mis logros y de mis éxitos, con mucho cariño y afecto para mis abuelos, padres, tíos, hermanos y sobrinos. Los amo.

Parcialmente financiado por

VIEP 100059822-VIEP2018 Otorgado a JTJ,

CONACYT 2016-1-227 Instituto nacional de ciencias nucleares

CONACYT FC-2016-1/227, DGAPA-PAPIIT IV 100116

CONACYT 441805

Índice

1	RESUMEN.....	1
2	EL CORAZÓN Y SU FUNCIÓN	2
2.1	EL CORAZÓN DE LOS MAMÍFEROS	2
2.2	MECANISMOS QUE REGULAN LA FUNCIÓN CARDIACA	4
2.2.1	Actividad eléctrica.....	4
2.2.2	Actividad mecánica	6
2.2.3	Acople excitación contracción.....	10
3	EL SÍNDROME METABÓLICO.....	12
3.1	EL SÍNDROME METABÓLICO Y SU ASOCIACIÓN AL DESARROLLO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	12
3.2	DEFINICIÓN DE LOS CRITERIO DIAGNÓSTICOS PARA SÍNDROME METABÓLICO POR LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD	12
3.3	ALTERACIONES CARDIACAS REPORTADAS EN HUMANOS ASOCIADAS AL SM	14
3.4	ALTERACIONES ENCONTRADAS EN MODELOS ANIMALES DE SM.....	15
4	JUSTIFICACIÓN	18
5	HIPÓTESIS	19
5.1	OBJETIVO GENERAL	19
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
6	MATERIAL Y MÉTODOS	20
6.1	MODELOS ANIMALES.....	20
6.2	DISECCIÓN	20
6.3	MEDICIÓN DE LOS PARÁMETROS METABÓLICOS	21
6.4	REGISTRO SIMULTÁNEO DEL POTENCIAL DE ACCIÓN Y DE LA FUERZA MUSCULAR.....	21
6.5	ANÁLISIS DE DATOS	23
7	RESULTADOS.....	24
7.1	MODELO ANIMAL A LOS 6 MESES DE LA INDUCCIÓN A SÍNDROME METABÓLICO	24
7.1.1	<i>El síndrome metabólico produce dos poblaciones con distinto peso corporal</i>	<i>24</i>
7.1.2	<i>El síndrome metabólico incrementa los depósitos viscerales de tejido adiposo en ejemplares con sobrepeso y sin sobrepeso</i>	<i>25</i>
	<i>El síndrome metabólico incrementa la longitud y circunferencia de las ratas con sobrepeso</i>	<i>27</i>
7.1.3	<i>El síndrome metabólico eleva la concentración de triglicéridos, LDL y VLDL en sangre en poblaciones con sobrepeso y sin sobrepeso</i>	<i>28</i>
7.1.4	<i>Los animales con síndrome metabólico presentan alteraciones en la curva de tolerancia a la glucosa intraperitoneal ..</i>	<i>30</i>
7.1.5	<i>Resumen de los resultados morfológicos y bioquímicos en las poblaciones control y síndrome metabólico A & B.....</i>	<i>33</i>
7.2	CARACTERIZACIÓN DE LOS POTENCIALES DE ACCIÓN DEL ENDOCARDIO VENTRICULAR	34
7.2.1	<i>El síndrome metabólico produce solo un tipo de potenciales de acción en el endocardio ventricular derecho de animales con sobrepeso y sin sobrepeso</i>	<i>34</i>
7.2.2	<i>El síndrome metabólico produce dos tipos de potenciales de acción en el endocardio izquierdo de ratas sin sobrepeso ..</i>	<i>37</i>
7.3	CARACTERIZACIÓN DE LA FUERZA EN EL ENDOCARDIO VENTRICULAR.....	39
7.3.1	<i>El síndrome metabólico incrementa la fuerza de contracción en el endocardio ventricular derecho de ratas con sobrepeso</i>	<i>39</i>
7.3.2	<i>El síndrome metabólico incrementa la fuerza del endocardio ventricular izquierdo en ratas con sobrepeso y en la mitad de las ratas sin sobrepeso.</i>	<i>41</i>
7.4	ACOPLE EXCITACIÓN CONTRACCIÓN.....	43
7.4.1	<i>El síndrome metabólico disminuye el periodo inicial y de latencia en el endocardio ventricular derecho.....</i>	<i>43</i>
7.4.2	<i>El síndrome metabólico disminuye el periodo inicial y de latencia en ratas con sobrepeso en el endocardio ventricular izquierdo.....</i>	<i>45</i>
8	DISCUSIÓN	47

8.1	SÍNDROME METABÓLICO PRESENTE EN RATAS CON SOBREPESO Y SIN SOBREPESO	47
8.2	EL SÍNDROME METABÓLICO AUMENTA LA HETEROGENEIDAD DE LOS POTENCIALES DE ACCIÓN EN EL ENDOCARDIO VENTRICULAR DERECHO Y LA DISMINUYE EN EL ENDOCARDIO VENTRICULAR IZQUIERDO.	49
8.3	EL SÍNDROME METABÓLICO DISMINUYO LA DURACIÓN DEL PERIODO DE LATENCIA EN ANIMALES CON SOBREPESO EN EL VENTRÍCULO DERECHO E IZQUIERDO	50
9	CONCLUSIÓN.....	51
10	REFERENCIAS	52

1 RESUMEN

El síndrome metabólico es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2. Se ha reportado la presencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y alargamiento del intervalo QT en humanos con síndrome metabólico así remodelación eléctrica del marcapasos en modelos animales con síndrome metabólico en etapas agudas. El objetivo del siguiente trabajo es el de estudiar el acople excitación contracción en el endocardio ventricular derecho e izquierdo de modelos animales con etapas crónicas de síndrome metabólico. Para ello se registró la actividad eléctrica y mecánica de los músculos papilares del ventrículo derecho e izquierdo del corazón de modelos ratas Wistar macho de 200-250 g de peso sometidos a la inducción del síndrome metabólico durante 6 meses con bebida de sacarosa al 20%. Se encontraron dos poblaciones con síndrome metabólico con diferente peso corporal. Los grupos fueron llamados síndrome metabólico sin sobrepeso SM A y síndrome metabólico con sobrepeso SM B. A partir de la división del peso corporal en los grupos con síndrome metabólico se describen los siguientes resultados. En el músculo papilar derecho se encontró una disminución de la heterogeneidad de los potenciales de acción y un incremento en la fuerza de contracción de ratas síndrome metabólico con sobrepeso. En el músculo papilar izquierdo se encontró un incremento de la heterogeneidad en la actividad eléctrica en animales con síndrome metabólico sin sobrepeso y por otro lado una mayor fuerza de contracción con un menor periodo inicial y de latencia en el grupo síndrome metabólico con sobrepeso. Se concluye que el síndrome metabólico puede presentarse en poblaciones tanto con sobrepeso como sin sobrepeso y que en ambos casos produce cambios en la actividad eléctrica y mecánica de los músculos papilares mismos que son diferentes entre cavidades ventriculares lo cual está asociado a alteraciones el electrocardiograma y podría explicar arritmias ventriculares y la aparición temprana de disfunción diastólica en personas con síndrome metabólico.

2 EL CORAZÓN Y SU FUNCIÓN

2.1 EL CORAZÓN DE LOS MAMÍFEROS

El corazón es el órgano encargado de bombear sangre a través del sistema circulatorio proporcionando nutrientes a todas las células del organismo y recogiendo los residuos del metabolismo celular. El corazón posee células musculares cardíacas conocidas también como cardiomiocitos que dan el 75% del volumen a este órgano pero que solo aportan un 25-35% de su composición celular (Pinto, Ilinykh et al. 2016). Por otro lado, también existen células no musculares como fibroblastos, adipocitos, procesos celulares neuronales y células endoteliales involucradas no solo en funciones mecánicas sino también en la propagación de la actividad eléctrica y que llegan a conformar hasta el 70% restante del número total de células en el corazón (Severs 2000, Camelliti, Borg et al. 2005, Peyronnet, Nerbonne et al. 2016, Pinto, Ilinykh et al. 2016). Los cardiomiocitos se encuentran unidos

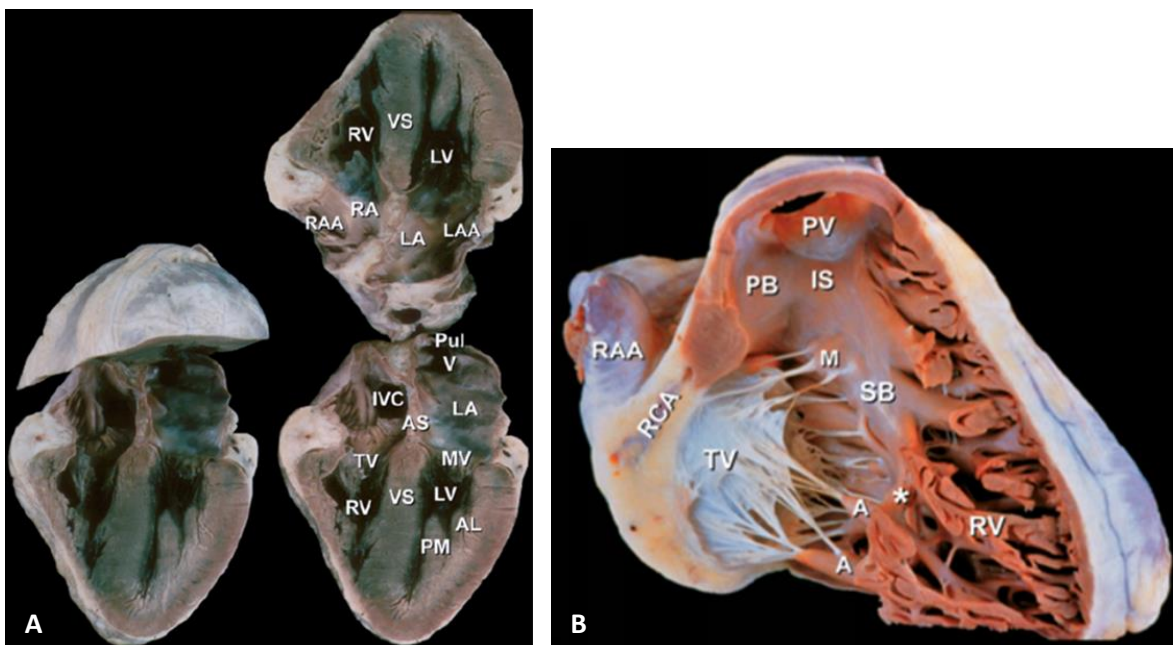


Ilustración 2-1 Anatomía cardíaca. A) Vista de las cuatro cámaras del corazón. Se observan las siguientes estructuras: vena cava inferior IVC, aurícula izquierda LA, aurícula derecha RA, ventrículo derecho RV, ventrículo izquierdo LV, músculo papilar PM, septum ventricular VS, Válvula tricúspide TV, válvula mitral MV. B) estructuras internas del ventrículo derecho. La pared libre del ventrículo derecho ha sido removida para mostrar a los músculos papilares anteriores A, y mediales M, de la válvula tricúspide (Tomado de Fuster V, Hurst's The Heart, 2011)

unos con otros mediante uniones comunicantes y su forma, función y tamaño varían entre las distintas regiones del corazón(Severs 1995).

Para su estudio anatómico se ha comparado al corazón con una pirámide de base invertida formada por cuatro cavidades llamadas aurícula derecha, aurícula izquierda, ventrículo derecho y ventrículo izquierdo todas ellas separadas por una pared llamada septum, y por estructuras fibrosas llamadas anillos (ver ilustración 2-1 A). Las aurículas se comunican ipsilateralmente a los ventrículos y estos últimos se conectan, el derecho con la circulación pulmonar y el izquierdo con la circulación sistémica.

En el interior de las cámaras ventriculares del corazón se encuentran los músculos papilares (ver ilustración 2-1 B) los cuales han sido usados para caracterizar la actividad eléctrica del endocardio ventricular y permiten medir la fuerza del miocardio ventricular en preparaciones in vitro ya que la disposición de sus cardiomiocitos es longitudinal a diferencia de las demás regiones en el corazón(ver ilustración 2-4 A)(Watanabe, Delbridge et al. 1983, Okatan, Durak et al. 2016). Estas estructuras se encuentran conectadas a las válvulas auriculoventriculares mediante tejido conectivo mientras que su porción muscular se origina en el septum del ventrículo derecho y en la pared libre del ventrículo izquierdo. La contracción de los músculos papilares durante la sístole evita que el aumento de la presión durante la contracción ventricular provoque un flujo retrogrado de la sangre hacia las aurículas que disminuya el volumen de eyección ventricular. La función del corazón como bomba en el sistema cardiovascular depende de factores como la relación entre la actividad eléctrica y mecánica de sus células(Nerbonne and Kass 2005).

2.2 MECANISMOS QUE REGULAN LA FUNCIÓN CARDIACA

2.2.1 Actividad eléctrica

Los cardiomiocitos son células excitables que poseen proteínas transmembranales como lo son las bombas, acarreadores y canales iónicos los cuales participan en la generación del potencial electroquímico entre las concentraciones iónicas de los medios intra y extracelular y que generan potenciales de acción en respuesta a estímulos químicos y/o eléctricos. La densidad y cinética de los canales iónicos determina la morfología del potencial de acción mismos que son caracterizados mediante medición de los siguientes valores: potencial de membrana en reposo, amplitud, sobretiro, velocidad máxima de despolarización y duración de la repolarización a diferentes porcentajes de la repolarización (Watanabe, Delbridge et al. 1983). Esta forma de caracterización ha brindado indicios de las corrientes presentes en las diferentes zonas del corazón (ilustración ver ilustración 2-2)(Nerbonne and Kass 2005). Existen cardiomiocitos especializados en generar el potencial de acción cardiaco y propagarlo hacia cardiomiocitos de trabajo que desempeñan la fuerza de contracción.(Nerbonne and Kass 2005) La morfología del potencial de acción de los cardiomiocitos de trabajo será descrita a continuación.

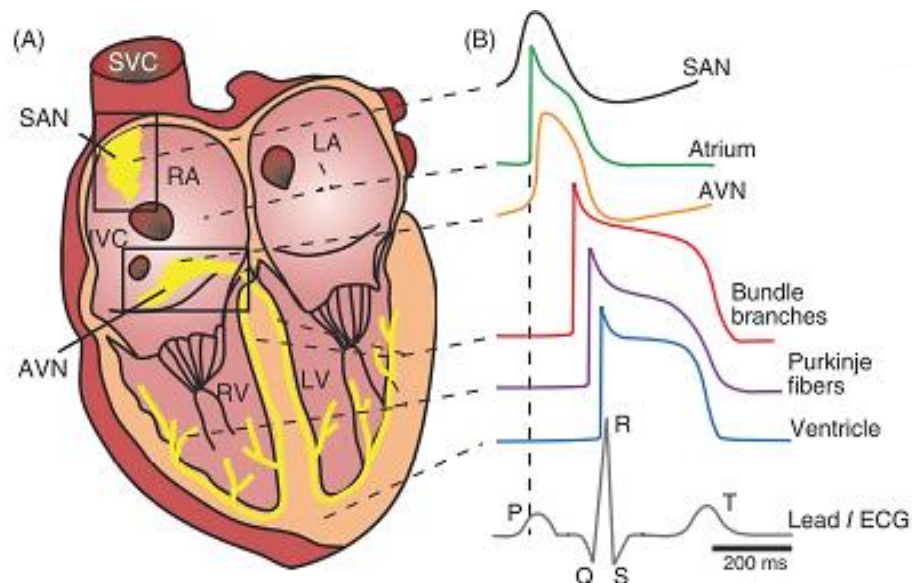


Ilustración 2-2 Actividad eléctrica del miocardio. Se muestra la heterogeneidad de los potenciales de acción en las diferentes regiones del corazón y su relación con las ondas del electrocardiograma (Tomado de Bartos, 2015)

2.2.1.1.1 Morfología del potencial de acción ventricular

Para su estudio el potencial de acción cardíaco se ha dividido en cinco fases, a continuación se describe un potencial de acción ventricular en mamífero así como las corrientes con mayor participación en cada fase (ver ilustración 2-3)(Nerbonne and Kass 2005, Bartos, Grandi et al. 2015):

- Fase 4 en la cual el potencial permanece en un valor aproximado de -80mV en el endocardio ventricular y que depende del gradiente electroquímico de los iones, las propiedades pasivas de la membrana y de la densidad de corrientes de potasio como I_{K1} .
- Fase 0 participan corrientes entrantes de sodio I_{Na} en las células de trabajo provocando una despolarización rápida en la cual el potencial de membrana llega a valores de voltaje superiores a 0mV de aproximadamente 20mV a 26mV .
- Fase 1 de repolarización rápida o temprana en la cual el potencial de membrana regresa a valores cercanos 0mV en la cual están presentes las corrientes salientes transitorias de potasio I_{to}
- Fase 2 de meseta en la cual el potencial de membrana se mantiene constante o disminuye lentamente a valores menores que 0mV y en la cual participan las corrientes entrantes de calcio I_{Ca} y salientes de potasio I_{Ks} , I_{Kr} , I_{katp} .

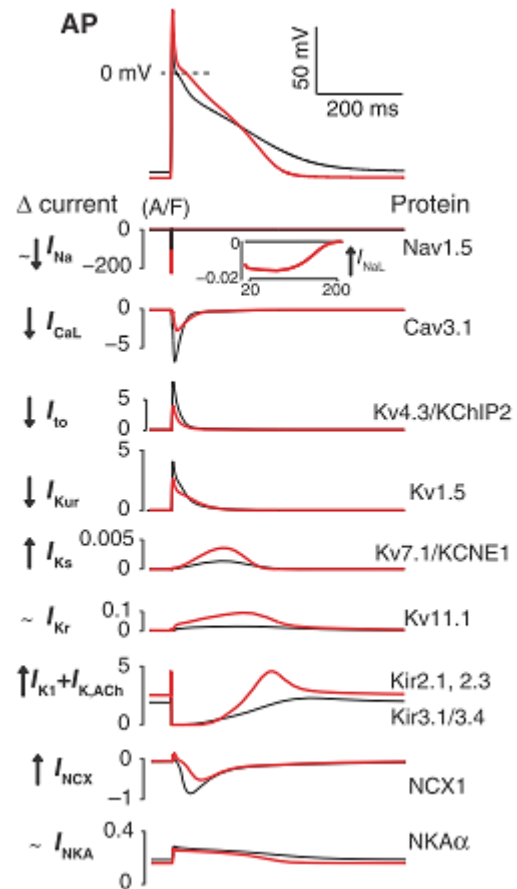


Ilustración 2-3 Potencial de acción ventricular en humanos. En la parte superior se muestran dos potenciales de acción auriculares en condiciones normales (negro) y en modelos de fibrilación auricular (rojo). Se muestran las distintas fases del potencial de acción auricular en humano, así como las corrientes que participan en cada fase y las repercusiones que tienen el cambio en su densidad. (Tomado de Bartos, 2015)

- Fase 3 en la cual el potencial de membrana repolariza hasta llegar a valores iniciales del potencial de membrana en reposo y en la cual continúan actuando las corrientes salientes de potasio I_{ks} e I_{kr} (Nerbonne and Kass 2005).

2.2.2 Actividad mecánica

Para explicar la actividad mecánica del corazón primero describiré la estructura de las células cardiacas necesaria para generar la fuerza de contracción. Los cardiomiocitos además de ser células excitables poseen estructuras proteicas que les permiten desarrollar trabajo mecánico. Todos los tipos de músculo poseen un mecanismo común de contracción el cuál es el deslizamiento entre los filamentos de actina y de miosina.(Hill, Olson et al. 2012) Estos filamentos y otros más como la titina y la nebulina se encuentran organizados en unidades llamadas sarcómera cuya repetición en serie es conocida como miofibrilla (ver ilustración 2-4 B)(American Physiological Society (1887-), Berne et al. 1979). Sin embargo, a diferencia del músculo esquelético la orientación de las capas musculares cardiacas es en espiral(Malmivuo and Plonsey 1995) y la longitud de la célula cardiaca es corta, alrededor de 120-150 μ m de longitud en el ventrículo izquierdo, y con ramificaciones que le permiten estar conectada con más de una célula en ambos extremos mediante discos intercalados en los cuales las fornteras de las celulas se interdigitan en “peldaños” rectangulares de longitud

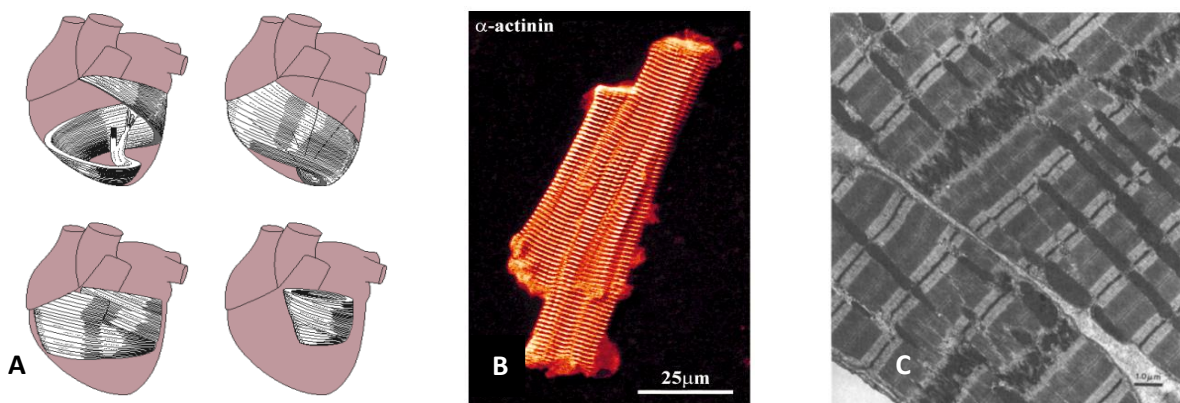


Ilustración 2-4 A) Orientación espiral del músculo cardíaco. Las fibras se dividen en cuatro grupos de acuerdo a su orientación; las tres capas más externas rodean ambos ventrículos y la cuarta solo envuelve al ventrículo izquierdo. B) Miocito ventricular aislado visto por medio de microscopía confocal. Se observan estriaciones que corresponden a las sarcómeras y los extremos irregulares de la célula C) Porción de dos células cardiacas. Se aprecia la configuración de los discos intercalados en forma de peldaño en donde se une una célula con otra así como la conexión de sarcomeras en serie conocida como miofibrilla (Tomado de Malmivuo, 1995, Severs,2000, Goldstein, 2011)

y amplitud irregular (Ilustración 2-4 C). (Severs 2000, Hill, Olson et al. 2012) Además su orientación y conexiones la ultraestructura de la célula cardíaca también posee diferencias con el músculo esquelético relevantes para el acople excitación-contracción.

2.2.2.1.1 Ultraestructura de la célula cardíaca

La sarcómera es una unidad funcional que se repite en el eje longitudinal del cardiomiocito. Las mitocondrias, los filamentos de actina y de miosina, los túbulos t y el citoesqueleto forman parte de esta unidad funcional (ver ilustración 2-5). La organización de la sarcómera ha sido descrita con bandas, líneas y zonas en base a las primeras observaciones del miocito en microscopio de campo claro. Cada sarcómera está delimitada por las líneas Z y entre estas líneas se encuentran proteínas de anclaje como la titina y la nebulina, así como los filamentos de actina y de miosina. Los filamentos de actina se encuentran conectados directamente a las líneas Z mientras que los filamentos de miosina están unidos indirectamente mediante cadenas de titina. La banda A corresponde a los filamentos de actina y su grosor no cambia de longitud en ningún momento de la contracción mientras la banda I corresponde a los filamentos de actina que no se encuentran interdigitados con los de miosina y su grosor disminuye durante la contracción muscular. La zona H corresponde a la región de filamentos de miosina que no se encuentran interdigitados con los de actina y de manera similar a la banda I su grosor disminuye durante la contracción muscular. (Challice and Virágh 1973, American Physiological Society (1887-), Berne et al. 1979)

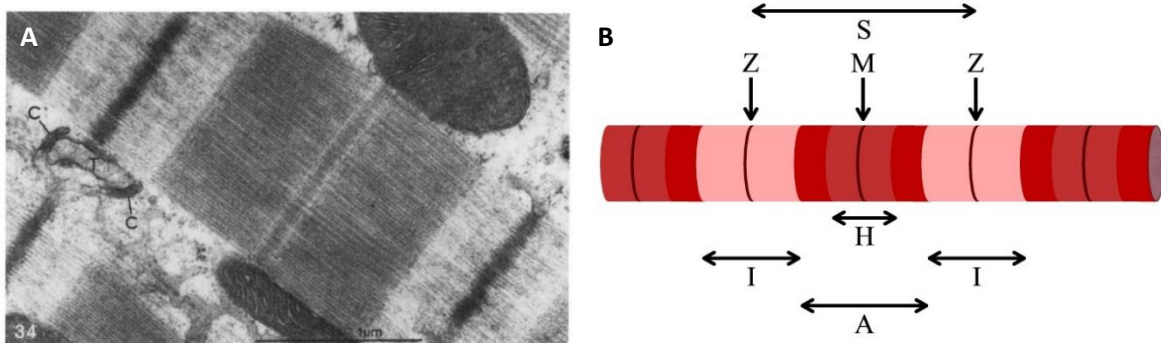


Ilustración 2-5 Sarcómera. A) Sección longitudinal del músculo papilar en donde se pueden ver una sarcómera. B) Esquema de la sarcómera S indicando la posición y nombre de las líneas Z y M, bandas I e A y zona H (Tomado de Challice, 1973 y Shiles, 2008)

Los túbulos T son una red de invaginaciones del sarcolema extendidos transversalmente a través de la miofibrilla en cada región Z y en los cuales hay una concentración de canales de calcio tipo L y T mayor al resto del sarcolema. La luz de los túbulos t es una continuación del medio extracelular por lo que hay concentraciones iónicas similares, sin embargo, su estructura tubular permite que la concentración de calcio sea relativamente constante entre latido y latido aun cuando haya cambios en la concentración del medio extracelular(Ibrahim, Gorelik et al. 2011, Hong and Shaw 2017).

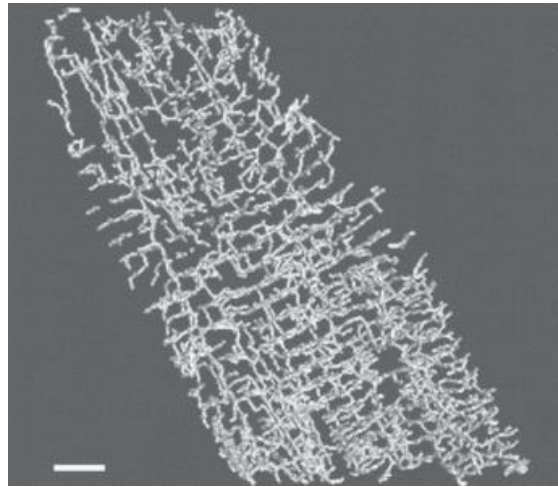


Ilustración 2-6 Imagen de la red de túbulos-t en cardiomiocitos ventriculares de rata. La barra de escala es igual 5 μ m (Tomado de Gorelik, 2011)

El organelo más relacionado con los túbulos T es el retículo sarcoplásmico el cual en las células cardiacas posee una disposición reticular en comparación con el musculoesquelético (ver ilustración 2-6). En el cardiomiocito el calcio entrante durante el potencial de acción se une a los couplones, complejos formados por un conjunto de hasta 100 canales de rianodina en el retículo sarcoplásmico, lo cual provoca la liberación del calcio almacenado en dicho organelo.(Bers 2002, Ibrahim, Gorelik et al. 2011)

2.2.2.1.2 Ley de Frank Starling

El mecanismo de Frank-Starling describe la relación entre la longitud muscular (LM) y la contractibilidad (CB) en el tejido cardíaco de todos los vertebrados, es decir que existe una LM optima (que varía en función del estiramiento de las fibras cardíacas) en la cual el miocardio eyecta de manera eficiente el volumen sanguíneo ingresado en la fase de diástole. Por esta relación el mecanismo Frank-Starling tiene un papel central en la regulación del gasto cardíaco(Shiels and White 2008) Sin embargo, la relación LM-CB no es lineal, existe una longitud de estiramiento en la cual disminuye la disponibilidad potencial de puentes cruzados provocada por la separación de los miofilamentos (ilustración 2-7).

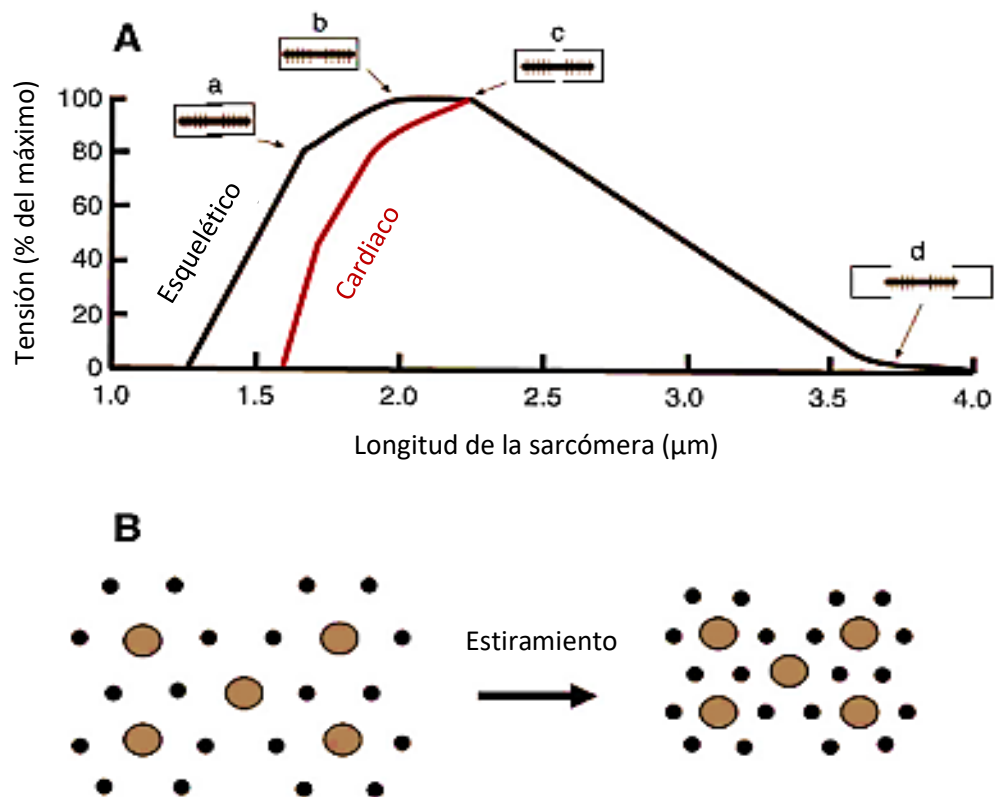


Ilustración 2-7 La relación longitud fuerza. A) Se observa en rojo que el intervalo longitud fuerza-máxima en músculo cardíaco es menor al del músculo esquelético. **B)** Se observa en un corte transversal como el estiramiento aproxima a los filamentos gruesos y delgados de la sarcómera. (Modificado de Shiels, 2008)

2.2.3 Acople excitación contracción

El acople excitación contracción comprende la secuencia de eventos que ocurren desde el inicio del potencial de acción cardíaco hasta el final de la respuesta contráctil por parte de la maquinaria contráctil del cardiomiocito (Ramon Latorre 1996). El primer evento es la apertura de los canales de Na^+ voltaje-dependientes que actúan en la fase 0 del potencial de acción, al llegar a -20mV se abren los canales de Ca^{2+} tipo-L de la membrana celular y el Ca^{2+} entrante llega a los couplones provocando la salida del contenido de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico (Bers 2002), este proceso es llamado liberación de calcio inducida por calcio. La concentración intracelular de calcio en células del ventrículo izquierdo del ser humano es de $96 \pm 47 \text{ nmol/l}$ en estado basal y de $746 \pm 249 \text{ nmol/l}$ en la fase de repolarización a 10mV (Beuckelmann, Nabauer et al. 1992). A continuación, el Ca^{2+} intracelular se une a la Troponina-C del complejo troponina-tropomiosina que se encuentra en el miofilamento delgado ocupando los sitios de unión a la miosina. La unión Ca^{2+} -Troponina C libera los sitios de unión en la actina y permite que ambos miofilamentos interactúen, dando como resultado la contracción muscular (ver ilustración 2-8).

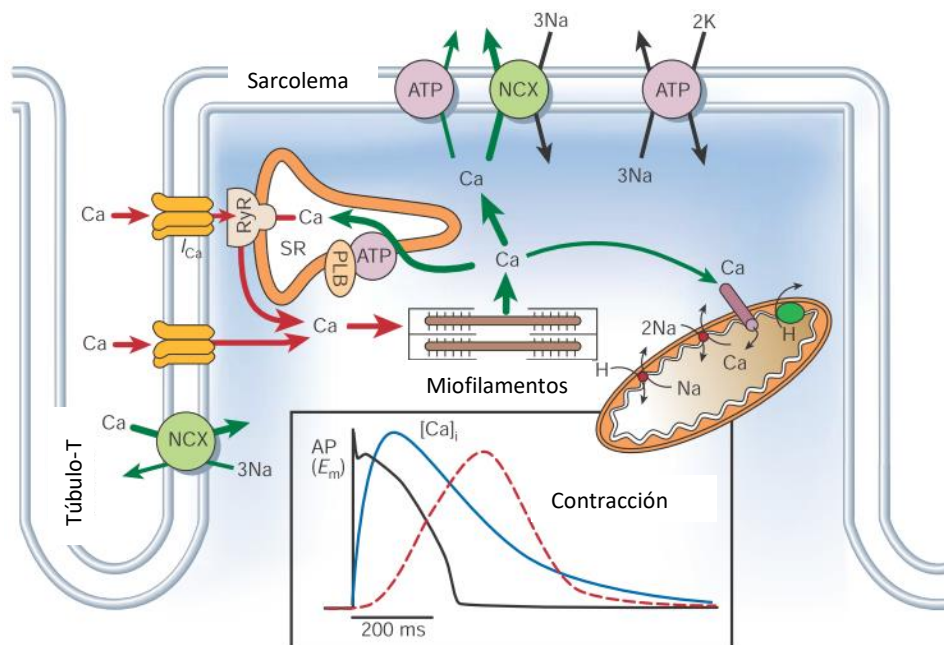


Ilustración 2-8 Transporte de calcio en miocitos ventriculares. El inserto muestra la duración de un potencial de acción, el transitorio de calcio en un miocito ventricular y la fuerza de contracción resultante.

Para que la relajación ocurra es necesario que la cabeza de la miosina se separe de la actina mediante ATP y que la troponina C ocupe los sitios de unión en el miofilamento delgado. Lo anterior ocurre mediante la recaptura de Ca^{2+} , principalmente por el RS y la mitocondria, así como su transporte al medio extracelular. (Bers 2002)

Debe de haber un balance en la cantidad Ca^{2+} intracelular entre latido y latido. Este balance se lleva a cabo a través de cuatro vías principalmente: la bomba Ca^{2+} ATPasa del retículo sarcoplásmico ($\text{SRCa}^{2+}\text{ATPasa}$), el intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX), la $\text{Ca}^{2+}\text{ATPasa}$ del sarcolema y el transportador de la mitocondria. La $\text{SRCa}^{2+}\text{ATPasa}$ y el NCX son los dos mecanismo que más contribuyen a la disminución del Ca^{2+} intracelular, aunque en diferentes porcentajes según la especie (Bers 2002). Las alteraciones en la actividad eléctrica de los cardiomiocitos modifican la actividad mecánica y viceversa, implicando un aumento o disminución en la fuerza de contracción del miocardio modificando la eficiencia del corazón como bomba.

3 EL SÍNDROME METABÓLICO

3.1 EL SÍNDROME METABÓLICO Y SU ASOCIACIÓN AL DESARROLLO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y DIABETES MELLITUS TIPO 2.

El síndrome metabólico es un conjunto de signos cuya presencia aumenta el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cuya carga económica proyectada para 2018 es de 506 mil millones de pesos(Alberti, Zimmet et al. 2005, Barraza-Lloréns M 2013). En 2010 se estimó que aproximadamente 17 millones de mexicanos padecían esta condición (Rojas, Aguilar-Salinas et al. 2010). Las primeras descripciones de los trastornos metabólicos y de los signos presentes en el síndrome metabólico se realizaron a inicios del siglo XX por Kylin y Vogue, no obstante fue hasta 1988 que el endocrinólogo estadounidense Gerald Reaven retomó y demostró sus implicaciones clínicas en la conferencia “Rol de la resistencia a la insulina en la enfermedad humana” (Reaven 1988, Alberti, Zimmet et al. 2005). Reaven y colaboradores demostraron en una serie de trabajos previos como la hipertensión arterial, las dislipidemias, la obesidad y la hiperglicemia se encuentran relacionadas con la resistencia a la insulina. La presencia de estos signos en una persona fue inicialmente nombrada síndrome X o síndrome de resistencia a la insulina, sin embargo, en años posteriores sería conocido mundialmente como síndrome metabólico(Chen, Jeng et al. 1988, Reaven and Chen 1988, Reaven and Chen 1988, Reaven, Hollenbeck et al. 1988, Shen, Shieh et al. 1988).

3.2 DEFINICIÓN DE LOS CRITERIO DIAGNÓSTICOS PARA SÍNDROME METABÓLICO POR LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

Diversos grupos e instituciones de salud internacionales como la organización mundial de la salud (OMS), el grupo europeo para el estudio de la resistencia a la insulina o el panel de tratamiento adulto III en EEUU (ATP-III) han trabajado en consensar y definir el número de signos que deben presentarse para diagnosticar síndrome metabólico en humanos (Alberti, Zimmet et al. 2005). La OMS propone como criterios la presencia de diabetes mellitus, resistencia a la insulina o hiperglicemia (en ayuno o postprandial) más otros dos signos de los siguientes signos: Hipertensión arterial, obesidad central, dislipidemias y

microalbuminuria. Esta definición es la más aceptada a nivel mundial. (Tabla 3-1)(Alberti and Zimmet 1998).

TABLA 3-1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA SÍNDROME METABÓLICO PROPUESTOS POR LA OMS

Signo	Valores
Alteración en el metabolismo de la glucosa	• Glucosa en ayuno alterada <i>100-126mg/dl</i> • Tolerancia a la glucosa alterada <i>140-200 mg/dl al minuto 120 en la CTG</i> • Diabetes mellitus • Resistencia a la insulina
Hipertensión arterial	<i>≥140/90 mmHg</i>
Dislipidemia	• Triglicéridos <i>≥150 mg/dl</i> • HDL-C <i>M <35 mg/dl</i> <i>F <39 mg/dl</i>
Obesidad central	Índice cintura/cadera <i>M >0.9</i> <i>F >0.85</i>
Microalbuminuria	Tasa de excreción <i>≥20 µg/min</i>
Las letras indican; M masculino, F femenino, CTG curva de tolerancia a la glucosa	

3.3 ALTERACIONES CARDIACAS REPORTADAS EN HUMANOS ASOCIADAS AL SM

Una de las alteraciones cardiacas reportadas en personas diagnosticadas con síndrome metabólico y diabetes mellitus sin antecedentes de enfermedad arterial coronaria es la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (Ilustración 3 g-1)(Grandi, Maresca et al. 2006, Masugata, Senda et al. 2006, de las Fuentes, Brown et al. 2007, Dinh, Lankisch et al. 2011, Guerra, Mancinelli et al. 2011). Esta alteración es provocada por defectos en la relajación activa o en la rigidez pasiva del miocardio ventricular sin embargo los mecanismos por los cuales ocurre aun no son claros(Fontes-Carvalho, Ladeiras-Lopes et al. 2015). La disfunción diastólica del ventrículo izquierdo es una característica de la cardiomiopatía diabética patología que fue descrita por primera vez en 1972 por Rubler y Cols en cuatro pacientes con diabetes mellitus cuya causa de defunción no fue esclarecida hasta los hallazgos *postmortem* en los cuales se encontró cardiomegalia y en particular hipertrofia del ventrículo izquierdo en ausencia de historial de enfermedad arterial coronaria o hipertensión(Rubler, Dlugash et al. 1972, Hayat, Patel et al. 2004). Otras alteraciones reportadas en pacientes con síndrome metabólico son la disminución cardiaca en adultos

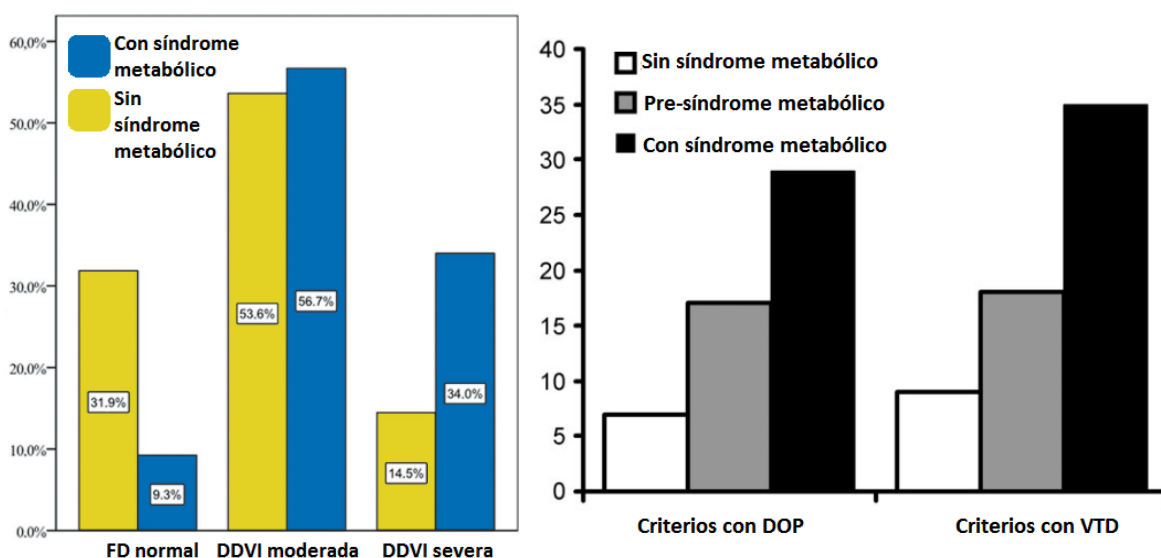


Ilustración 3-1 Disfunción diastólica en personas con síndrome metabólico. A) Prevalencia y severidad de la disfunción diastólica en sujetos con y sin síndrome metabólico B) Prevalencia de la disfunción diastólica mediante dos criterios: Doppler de onda pulsada (DOP) y visualización de tejido por Doppler (VTD). Nótase que el síndrome metabólico aumento tanto el número de criterios diagnósticos para disfunción diastólica como su severidad. (modificado de Dinh,2011, de las Fuentes, 2007).

jóvenes y aumento en la duración del intervalo QT en el electrocardiograma. (Corbi, Carbone et al. 2002, Koskinen, Kahonen et al. 2009)

La disminución en el volumen de eyección y el aumento en el intervalo QT del electrocardiograma reportados en pacientes con síndrome metabólico sugieren la existencia de cambios en la contracción y actividad eléctrica del miocardio ventricular sin estar presentes signos de enfermedad arterial coronaria como los casos de cardiomiopatía reportados por Rubler y Cols en 1972. (Hayat, Patel et al. 2004).

3.4 ALTERACIONES ENCONTRADAS EN MODELOS ANIMALES DE SM

En modelos animales se han encontrado cambios en la actividad eléctrica del marcapasos en ratas con síndrome metabólico (Albarado-Ibanez, Avelino-Cruz et al. 2013, Okatan, Durak et al. 2016). Albarado y Cols en 2013 hallaron cuatro tipos de potenciales de acción en el nodo senoauricular del corazón de ratas Wistar de los cuales 3 fueron clasificados como células latentes y uno como verdadero marcapaso. Se encontró que el síndrome metabólico causa que las células latentes disparen a menor frecuencia que las células marcapasos de manera inversa a como ocurre en condiciones control. Asimismo, se encontró una menor duración al 60% de la repolarización en células marcapaso y latentes con excepción de la célula latente tipo IV con respecto a las ratas control (Albarado-Ibanez, Avelino-Cruz et al. 2013). Al registrar las células marcapaso mediante fijación de voltaje se encontró un aumento estadísticamente significativo en la densidad de las corrientes I_f e I_{st} , y al realizar tinciones de rojo oleoso y de tirosin hidroxilasa se encontró un incremento de tejido adiposo e innervación simpática mayor al 100% con respecto a la condición control. De esta manera se demostró que el SM provoca una remodelación estructural y funcional en la región marcapasos del corazón (Albarado-Ibanez, Avelino-Cruz et al. 2013) (ver ilustración 3-2).

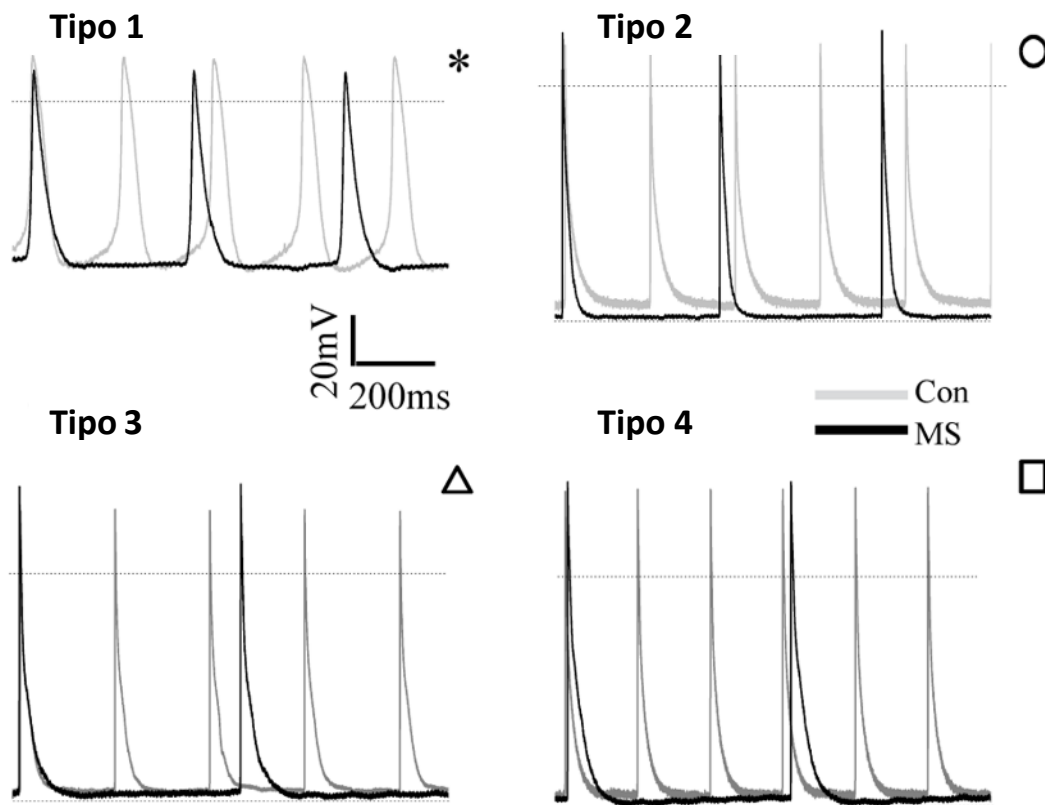
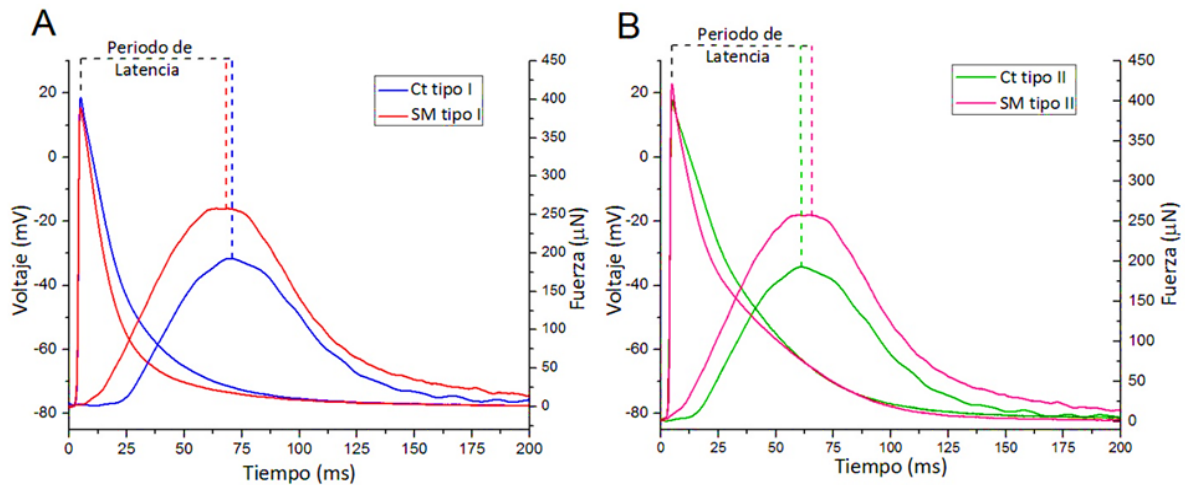


Ilustración 3-2 El síndrome metabólico remodela la actividad eléctrica del nodo sinoatrial. Potenciales de acción marcapasos en condiciones control (gris) y en el síndrome metabólico (negro). Se muestran los 4 tipos de potenciales de acción encontrados, tipo1 como verdadero y tipo 2-4 latente. Nótese como el síndrome metabólico disminuye la tasa de disparo de las células marcapaso tanto verdaderas como latentes (modificado de Albarado et al, 2013)

En 2014 Vázquez E, estudió la morfología del potencial de acción y la fuerza de contracción de los músculos papilares de ambos ventrículos en ratas con dos meses de síndrome metabólico así como en ratas testigo (Vázquez Pérez 2012). En el musculo papilar derecho de animales con síndrome metabólico se encontraron dos poblaciones de potenciales de acción (tipo 1 y tipo 2) de manera similar a los animales control, sin embargo, la duración de la repolarización al 60% y 90% de la disminuyó en el tipo 1 y al 30% y 60% en el tipo 2. El síndrome metabólico aumentó la fuerza de contracción del musculo papilar derecho aproximadamente un 30% y se encontró un menor periodo de latencia en la población 1 y un mayor periodo de latencia en la población tipo 2 con respecto al control (ver ilustración 3-3).

Musculo papilar derecho



Musculo papilar izquierdo

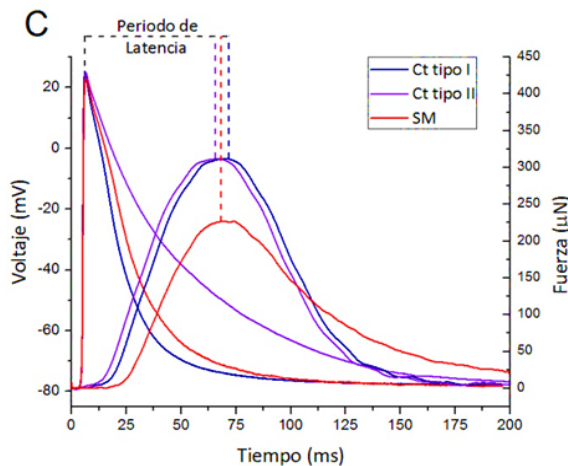


Ilustración 3-3 Alteración en el músculo papilar en ratas de 2 meses control y con síndrome metabólico. Registro característico del acople excitación-contracción del músculo papilar derecho control y con síndrome metabólico de las células tipo I (A) y de las células tipo II (B) y del músculo papilar izquierdo (C). El periodo de latencia del papilar derecho aumenta en las células tipo II en condiciones de síndrome metabólico. El registro se realizó a una frecuencia de

El síndrome metabólico redujo a una sola población de potenciales de acción en el papilar izquierdo en comparación de las dos poblaciones existentes en condiciones control. El potencial de acción encontrado en el papilar izquierdo en condiciones de síndrome metabólico presenta una mayor duración al 30%, 60% y 90% de la repolarización con respecto al tipo 1 pero menor al tipo 2 en la condición control. El síndrome metabólico disminuyó la fuerza de contracción del papilar izquierdo aproximadamente un 30% y el periodo de latencia se situó entre el periodo de latencia de los potenciales de acción tipo 1 y tipo 2 en las condiciones control (ilustración 3-3). Con los hallazgos descritos se demostró que el síndrome metabólico produjo cambios en el acople excitación-contracción de ambos ventrículos en periodos agudos.

4 JUSTIFICACIÓN

El síndrome metabólico es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas como la diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares, padecimientos que representan una carga económica millonaria para el país, así como altas tasa de mortalidad. En especial la hipertrofia de ventrículo izquierdo y su relación con la disfunción diastólica e insuficiencia cardiaca ha sido asociada en personas con SM sin hipertensión arterial ni enfermedad arterial coronaria(Grandi, Maresca et al. 2006, de las Fuentes, Brown et al. 2007, de Simone, Devereux et al. 2009, von Bibra and Sutton 2010). Se ha descrito la alteración en la actividad eléctrica del corazón provocada por el SM en rata (Albarado-Ibanez, Avelino-Cruz et al. 2013) y como dichos cambios se han visto reflejados en la actividad contráctil del corazón y en su función como bomba(Vázquez Pérez 2012) ambos ventrículos mostraron cambios diferentes a dos meses de inducción. En el endocardio ventricular derecho aumento la fuerza de contracción mientras que en el endocardio ventricular izquierdo disminuyó. Los resultados encontrados apuntan a que estas alteraciones pueden ser diferentes en un tiempo de inducción más largo, de ser así un posible escenario es que ambos ventrículos incrementen o disminuyan su fuerza de contracción(Vázquez Pérez 2012). Es decir, no se sabe si la remodelación cardiaca que produce el SM a los dos meses se mantendrá o si evolucionara con el avance del síndrome metabólico.

La descripción de los cambios en la fuerza de contracción de los músculos papilares y en su actividad eléctrica es una forma de estudiar los mecanismos de remodelación del AEC en el músculo cardiaco y contribuirá a la información disponible sobre las alteraciones que genera esta patología a la función del corazón de los mamíferos tras 6 meses de inducción.

5 HIPÓTESIS

El síndrome metabólico provoca alteraciones en el acople excitación-contracción en un modelo de síndrome metabólico crónico.

5.1 OBJETIVO GENERAL

Estudiar el acople excitación contracción del músculo papilar, de ventrículo derecho e izquierdo, en animales control y en modelos con síndrome metabólico tras 6 meses de inducción al síndrome metabólico.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Registrar simultáneamente la actividad eléctrica y contráctil de los músculos papilares de ratas Wistar en condiciones testigo y tras 6 meses de inducción al síndrome metabólico

Caracterizar la morfología de los potenciales de acción y la fuerza de contracción de los músculos papilares de ratas Wistar en condiciones testigo y tras 6 meses de inducción al síndrome metabólico

6 MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 MODELOS ANIMALES

Para el desarrollo del modelo de SM se utilizaron ratas Wistar macho adultas de un peso entre 200 y 250 gramos que muestran un modesto incremento en la presión sistólica sin aumento en la frecuencia cardíaca (Larque, Velasco et al. 2011). Se dividieron en dos grupos, al grupo control se le dio de beber libremente agua potable y al grupo tratado se le dio una solución de sacarosa al 20% durante seis meses. Ambos grupos tuvieron libre acceso al alimento y un ciclo de luz oscuridad 12/12 (Larque, Velasco et al. 2011). También se procuró a los animales para que estuvieran en condiciones higiénicas y libres de infecciones bacterianas y/o parasitarias y fueron excluidos en los raros casos en los que se presentaron dichas enfermedades. Los animales fueron donados por el bioterio del Instituto de Fisiología Celular de la UNAM el cual cumple con las características establecidas por la Norma Oficial Mexicana NOM 062-ZOO-1999.

6.2 DISECCIÓN

Al término de 6 meses de inducción los animales fueron sacrificados, previamente fueron anestesiados con pentobarbital sódico vía intraperitoneal, a una dosis de 44 mg/kg de peso y una dosis de heparina de 2160 UI/Kg de peso. Para extraer el corazón se realizó una toracotomía bilateral, posteriormente se canuló en un sistema Langendorf para lavarlo mediante perfusión retrograda con solución Tyrode. La solución Tyrode estuvo compuesto por los siguientes solutos (mM): 125 NaCl, 5.4 KCl, 1.05 MgCl₂, 24 NaHCO₃, 0.42 NaHPO₄*2H₂O, 11 D(+) glucosa monohidratada y 1.8 CaCl₂*2H₂O. La solución fue burbujeada con carbógeno (95% O₂ y 5% CO₂) para mantener el pH en 7.4 y la temperatura de la cámara de registro fue de 36°C.

Los músculos papilares se obtuvieron de la siguiente manera. Se separaron las aurículas de los ventrículos usando como referencia el septum auriculoventricular y cuidando la integridad anatómica de las válvulas tricúspide y mitral. A continuación, se realizó la obtención de los músculos papilares del ventrículo derecho. Se realizó un corte en la pared libre introduciendo la tijera al ventrículo y colocándola pegada al septum interventricular.

Después se separaron las válvulas del esqueleto fibroso y una vez separadas se cortó el músculo papilar procurando extraerlo con tejido circundante. El mismo proceso se realizó para obtener los músculos papilares izquierdos con la diferencia de que el corte no se realizó pegado a la pared interior del septum sino en la mitad de la pared libre del ventrículo.

6.3 MEDICIÓN DE LOS PARÁMETROS METABÓLICOS

Se registró de manera semanal el peso corporal de los grupos control y síndrome metabólico y una semana antes de cumplir los 6 meses de inducción se realizó una curva de tolerancia a la glucosa intraperitoneal (CTGip) administrando de manera intraperitoneal una solución de glucosa 3M a una dosis de 2g/Kg tras un ayuno de 4 horas (Zucker and Antoniades 1972, Vincent, Pare et al. 1980, Palou, Remesar et al. 1981, Albarado-Ibanez, Avelino-Cruz et al. 2013). Durante la prueba se tomó muestras de sangre en los minutos 0, 15, 30, 60, 90 y 120 con un glucómetro Accu-Check performa® marca Roche haciendo una incisión con una aguja estéril para insulina en la punta de la cola de los animales. Antes del sacrificio se tomó medida de la longitud del animal con la longitud naso-anal así como el perímetro abdominal con una cinta métrica graduada en centímetros tomando como referencia la cresta iliaca. (Ghezzi, Cambri et al. 2012) Antes de realizar la toracotomía se tomó una muestra sanguínea de 1-3ml de la vena cava inferior enviada a los laboratorios clínicos Serva-Lab® para poder mediar los niveles séricos de glucosa, triglicéridos, VLDL, LDL, HDL, colesterol e insulina. También se extrajo y pesó el tejido adiposo peripancreático y epididimal y se realizó una prueba rápida de glucosa en sangre con un glucómetro Accu-Check performa®. (Sackmann-Sala, Berryman et al. 2012)

6.4 REGISTRO SIMULTÁNEO DEL POTENCIAL DE ACCIÓN Y DE LA FUERZA MUSCULAR

Después de realizar la disección de los músculos papilares se montaron por separado en la cámara de registro para tejido aislado y fueron perfundidos con solución Tyrode a una temperatura de 36°C y burbujeada con carbógeno. Los potenciales de acción fueron registrados con una micropipeta de vidrio de borosilicato llena con solución 3M de KCl, la micropipeta se conectó mediante un electrodo de plata a un amplificador Duo 773. El amplificador estuvo conectado en paralelo a un osciloscopio digital (Tektronix 2201) y a una

computadora para el almacenamiento de los datos del potencial de acción. La fuerza fue registrada con ayuda de un transductor Grass FT03C conectado a un amplificador (hecho en el laboratorio), conectado al osciloscopio previamente mencionado y a la computadora (ver ilustración 6-1).

Los datos de ambas señales fueron registrados simultáneamente con el programa ADQSIGN (3.2.2) diseñado en el laboratorio y almacenados en una computadora mediante la tarjeta digitalizadora Labmaster con una frecuencia de muestreo de 10 kHz para su posterior análisis. El tejido fue estimulado a frecuencias de 0.66, 0.77, 1, 1.25, 2, 4 y 5 Hz con un estimulador Grass s11.

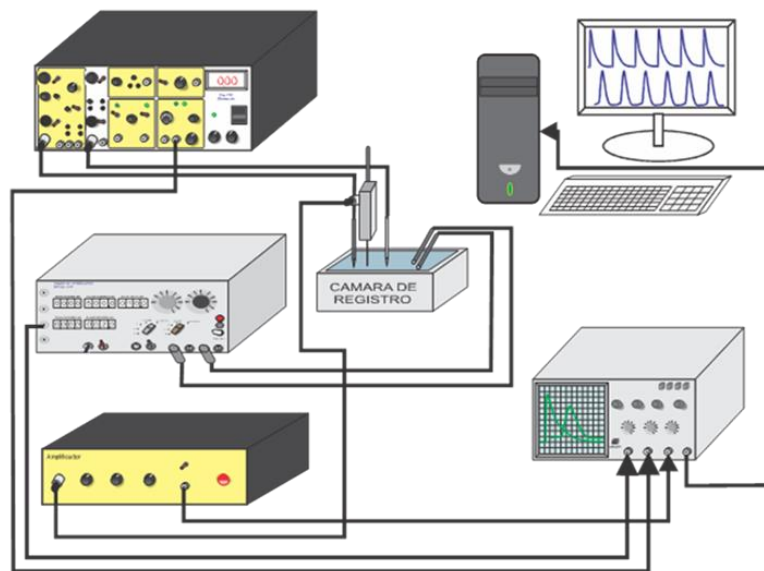


Ilustración 6-1 Diagrama del set multicelular para el registro de los potenciales de acción y de la fuerza de contracción del músculo papilar de rata. (Tomado de la tesis Vázquez, 2012)

6.5 ANÁLISIS DE DATOS

El análisis de datos fue realizado con el programa Clampfit 9.2. Para la caracterización de los potenciales de acción se midió; la amplitud, el voltaje umbral, el sobretiro, la duración de la repolarización al 30, 60 y 90% y la velocidad máxima de despolarización. En la fuerza de contracción se midió el tiempo al pico y el tiempo al reposo definidos como el tiempo desde la mitad de la fuerza a al pico máximo y del pico máximo a la mitad de la relajación respectivamente, también se midió la fuerza máxima de contracción así como la velocidad máxima de contracción y la velocidad máxima de relajación mediante un ajuste a una línea recta. También se midió el periodo de latencia, determinado como el tiempo entre el voltaje sistólico máximo del potencial de acción y el pico de la fuerza máxima de contracción (ver ilustración 6-2). Para la comparación de los resultados se realizaron pruebas de t-student para datos no pareados y de Mann-Whitney, una $p \leq 0.05$ será considerada como significativamente diferente y los datos fueron mostrados como la media $\pm$ el error estándar a menos que se indique lo contrario.

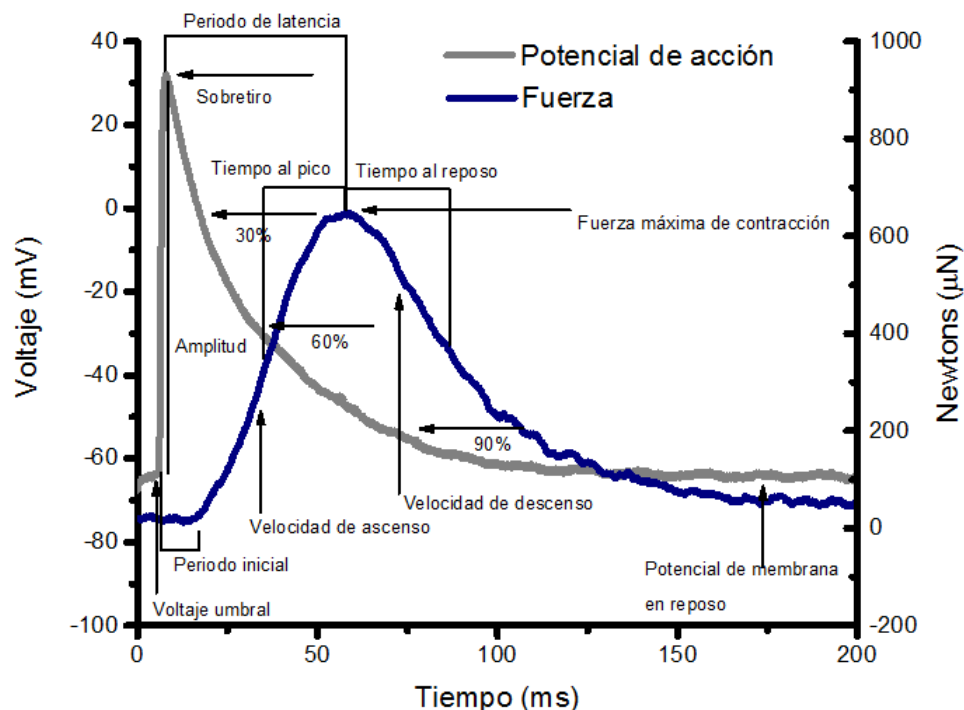


Ilustración 6-2 Parámetros medidos en el potencial de acción y la fuerza de contracción. Registro típico del potencial de acción (gris) y del músculo papilar (azul oscuro). Datos obtenidos en el laboratorio. La imagen muestra los parámetros que se medirán para caracterizar el potencial de acción y la fuerza de contracción.

7 RESULTADOS

7.1 MODELO ANIMAL A LOS 6 MESES DE LA INDUCCIÓN A SÍNDROME METABÓLICO

7.1.1 El síndrome metabólico produce dos poblaciones con distinto peso corporal

El peso corporal de los animales sujetos a inducción de síndrome metabólico aumento un 10% con respecto al peso del grupo control. En los histogramas de frecuencia del peso corporal del grupo control (n=41) se encontró una distribución simétrica con un promedio de 518 ± 12 g mientras que en los animales bajo inducción a síndrome metabólico (n=48) se observó una distribución no simétrica por lo que se procedió a ajustar los datos a más de una distribución normal encontrando así dos poblaciones nombradas arbitrariamente **Sm A**(n=40) con un promedio de 529 ± 5 g de peso y **Sm B**(n=8) con un promedio de 725 ± 22 g.(ver ilustración 7-1)

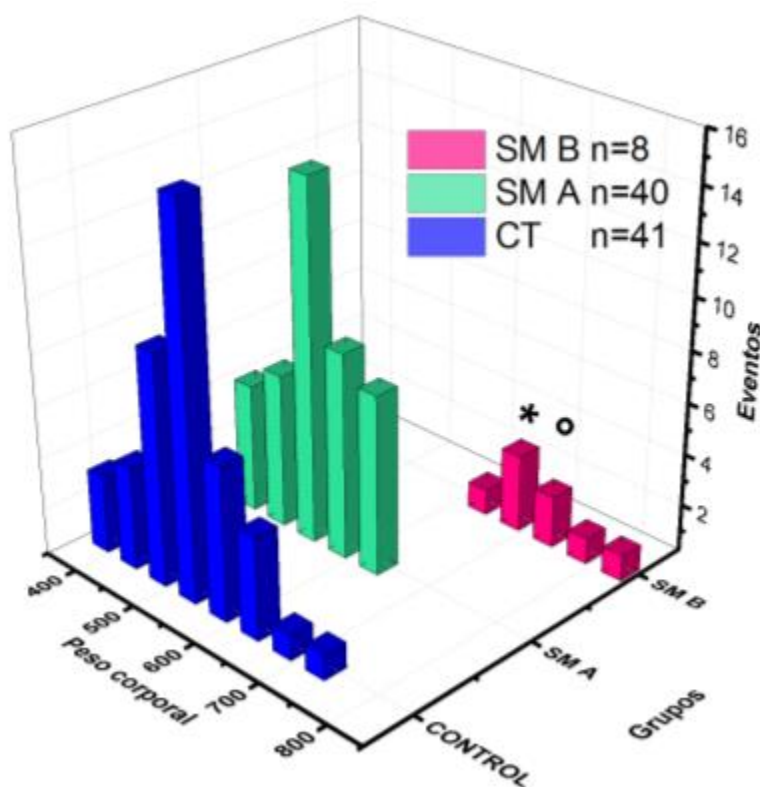


Ilustración 7-1. Dos poblaciones con diferente peso corporal en el síndrome metabólico. Histograma de frecuencia de los grupos CT (azul), SM A (Verde) y SM B (magenta). En la figura se puede apreciar como la población SM A y la población control poseen una distribución similar mientras que SM B es estadísticamente diferente tanto del CT como de SM A

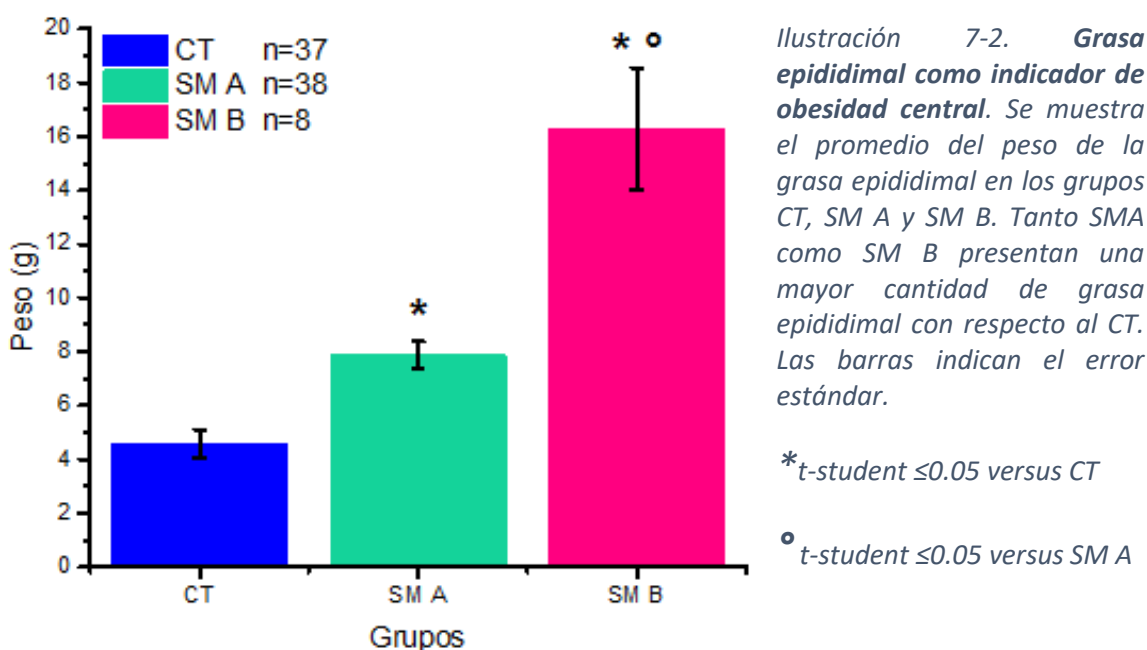
*t-student ≤ 0.05 versus CT

o t-student ≤ 0.05 versus SM A

Los parámetros bioquímicos, morfométricos y electrofisiológicos fueron analizados a partir de la división en grupos control (CT), síndrome metabólico sin sobrepeso (Sm A) y síndrome metabólico con sobrepeso (Sm B) y los resultados son descritos a continuación.

7.1.2 El síndrome metabólico incrementa los depósitos viscerales de tejido adiposo en ejemplares con sobrepeso y sin sobrepeso

Al medir la grasa epididimal se encontró un incremento estadísticamente significativo del 90% en el grupo SM A y de casi tres veces en el grupo SM B con respecto al CT tras 6 meses de inducción. En animales del grupo control el peso de la grasa epididimal fue de 4.6 ± 0.4 g mientras que en animales con síndrome metabólico sin sobrepeso fue de 7.9 ± 0.5 g y en el grupo síndrome metabólico con sobrepeso fue de 16.3 ± 2 g existiendo también diferencia estadísticamente significativa entre SM A y SM B. (ver ilustración 7-2)



Al medir la grasa peripancreática se observó un incremento de manera estadísticamente significativa en el grupo SM B con 3.8 ± 1.1 g, tres veces con respecto al CT 1.2 ± 0.31 g y dos veces más con respecto al grupo SM A 1.09 ± 0.33 g. (ver ilustración 7-3)

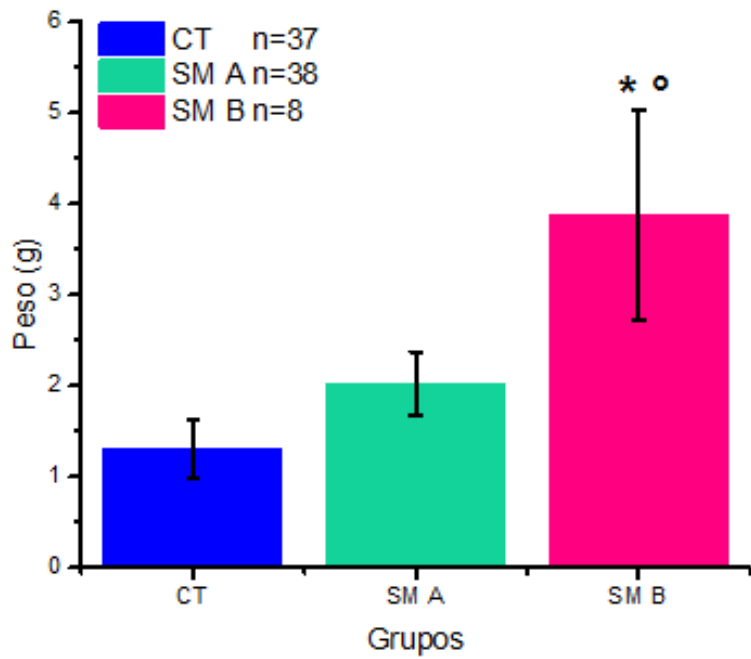


Ilustración 7-3. El síndrome metabólico incrementa el tejido peripancreático solo en las ratas con sobrepeso. Nótese el incremento de tejido adiposo en el grupo SM B con respecto al CT y a SM A.

**t-student ≤ 0.05 versus CT*

o t-student ≤ 0.05 versus SM A

El síndrome metabólico incrementa la longitud y circunferencia de las ratas con sobrepeso

Al analizar los parámetros de longitud y circunferencia se encontró que las ratas con síndrome metabólico y sobrepeso tuvieron una longitud naso-anal 16% mayor al de los grupos control y síndrome metabólico sin sobrepeso. El grupo CT tuvo una longitud nariz-ano de 25.6 ± 0.2 cm mientras que el grupo SM A y SM B tuvieron 25.7 ± 0.2 cm y 27.6 ± 0.5 cm respectivamente. De modo similar el perímetro abdominal fue 12% mayor en SM B (27.8 ± 0.6 cm) que en CT (23.6 ± 0.7 cm) y SM A (23.4 ± 0.7) de manera estadísticamente significativa. (ver ilustración 7-4)

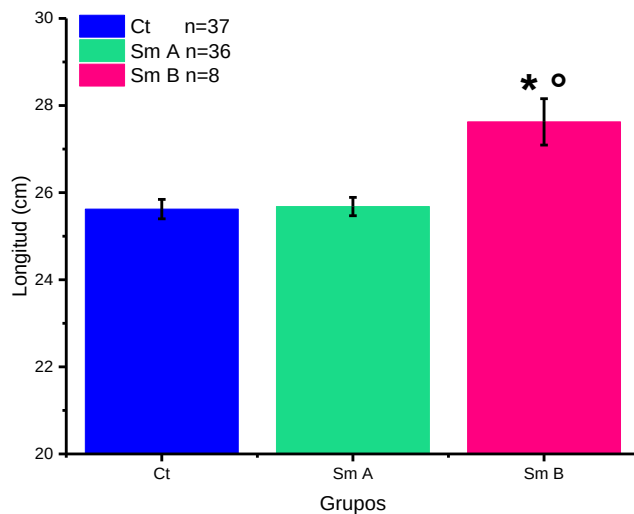
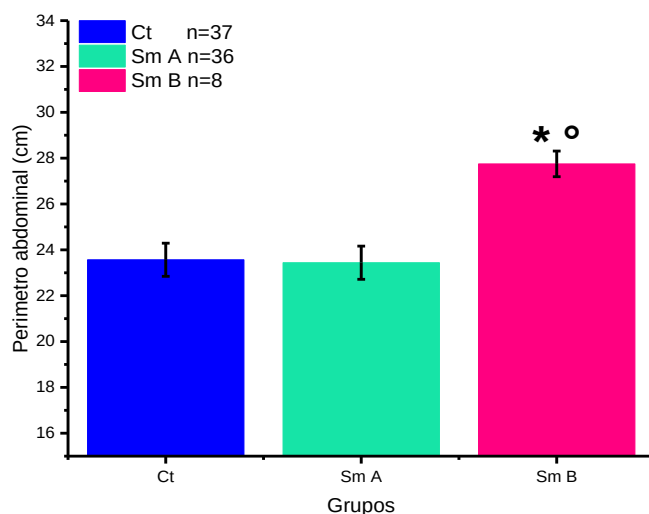


Ilustración 7-4 .Parámetros morfométricos. A) Comparación de la longitud naso-anal en los grupos CT, SMA y SM B. B) Comparación del perímetro abdominal en los grupos CT, SM A y SM B.

*t-student ≤ 0.05 versus CT

○ t-student ≤ 0.05 versus SM A



7.1.3 El síndrome metabólico eleva la concentración de triglicéridos, LDL y VLDL en sangre en poblaciones con sobrepeso y sin sobrepeso

Los niveles de triglicéridos en suero fueron de 75 ± 7 mg/dl en el grupo control, 153 ± 33 mg/dl en Sm A y 116 ± 22 mg/dl en Sm B (ver ilustración 6-5). Similarmente las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad (LDL por sus siglas en ingles) en sangre fueron 21 ± 4 mg/dl en CT, 47 ± 14 mg/dl en SM A y 22.8 ± 5 mg/dl en SM B encontrándose los niveles más altos en el grupo síndrome metabólico sin sobrepeso de manera estadísticamente significativa. Las concentraciones de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL por sus siglas en ingles) en sangre fueron 15 ± 2 mg/dl en CT, 31 ± 7 mg/dl en SM A y 23 ± 5 mg/dl en SM B de nuevo encontrándose los niveles más altos de los tres grupos en las ratas con síndrome metabólico sin sobrepeso de manera estadísticamente significativa. (ver ilustración 7-5 y 7-6).

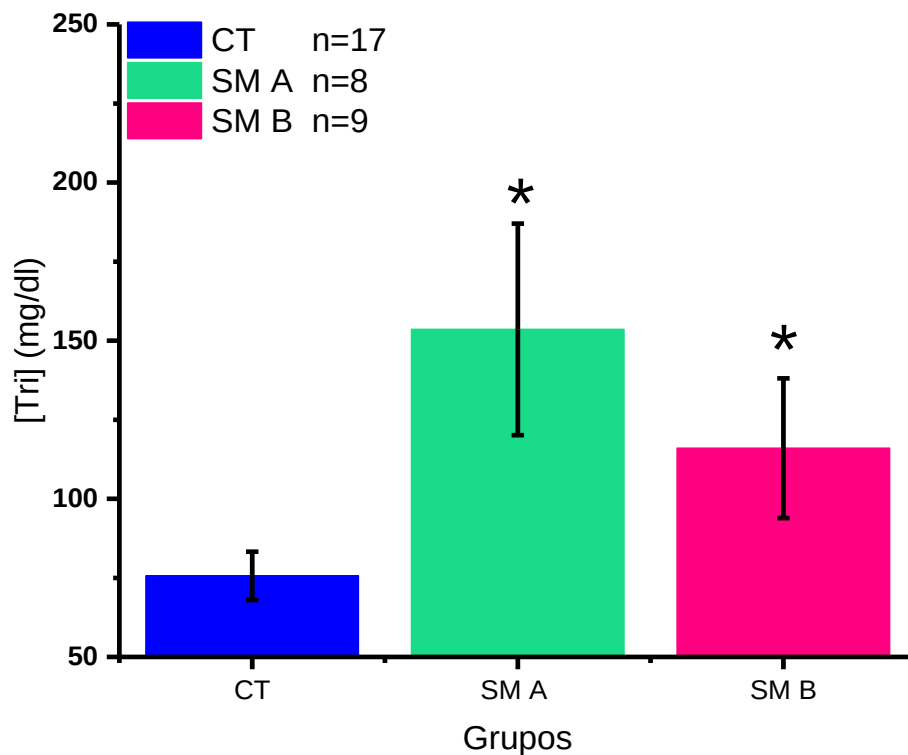


Ilustración 7-5 Concentraciones séricas de triglicéridos. Niveles elevados de triglicéridos elevados en los grupos SM A y SM B con respecto al grupo CT. Es de notar que la población con mayor concentración sérica de triglicéridos fue SM A.

*t-student ≤ 0.05 versus CT

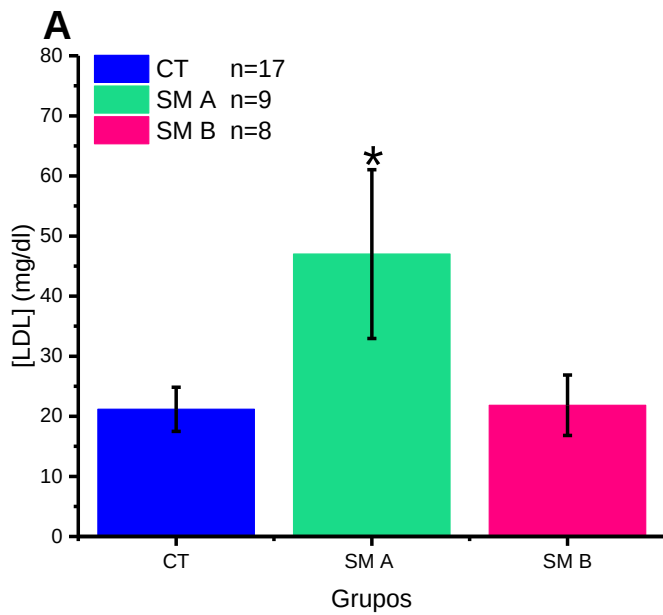
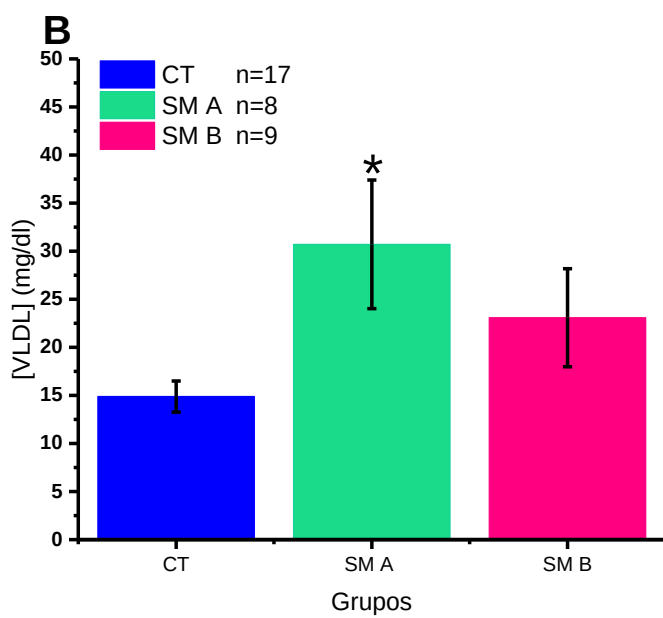


Ilustración 7-6. Concentraciones séricas de LDL y VLDL. El grupo SM A presenta el nivel más alto de LDL (A) y de VLDL(B) en sangre respecto a los grupos control y SM B.

**t-student ≤ 0.05 versus CT*



7.1.4 Los animales con síndrome metabólico presentan alteraciones en la curva de tolerancia a la glucosa intraperitoneal

Los resultados encontrados al analizar la curva de tolerancia a la glucosa intraperitoneal fueron hiperglicemia basal en los grupos SMA y SM B con respecto al grupo CT en condiciones de ayuno (ver ilustración 6-7). La concentración sanguínea basal de glucosa fue de 90 ± 2 mg/dl en el grupo CT, 104 ± 3 mg/dl en el grupo SM A y 112 ± 7 mg/dl en el grupo SM B siendo ambos grupos con síndrome metabólico estadísticamente diferentes al grupo control. A los 15 minutos de la prueba el grupo control alcanzó los niveles más altos de glucosa en sangre con 315 ± 31 mg/dl mientras en SM A fueron de 249 ± 19 mg/dl y en SM B de 235 ± 24 mg/dl. Del minuto 15 al 120 de la CTGip la velocidad de absorción de glucosa promedio fue de -1.7 (mg/dl) /min en el grupo control, -1.1 (mg/dl) /min en SM A, y -0.8 (mg/dl) /min en SM B. A los 30 minutos de la prueba se encontraron niveles significativamente bajos en el grupo síndrome metabólico con sobrepeso respecto al control. Al finalizar la prueba los grupos con síndrome metabólico presentaron una tendencia a la hiperglicemia que no fue estadísticamente significativa con respecto al control (ver ilustración 7-7 y 7-8).

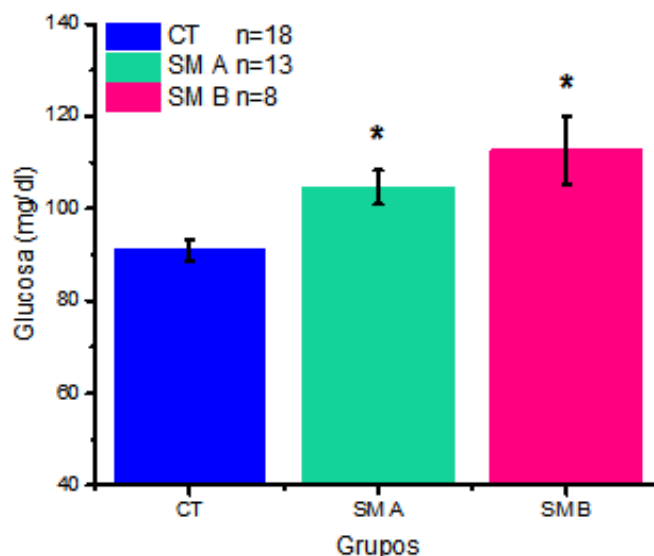


Ilustración 7-7. Glucosa al inicio de la CTGip. Glucosa tomada al minuto 0 de la CTGi. Nótese la hiperglicemia basal en los grupos con síndrome metabólico con respecto al control.

**Mann-Whitney ≤ 0.05 versus CT*

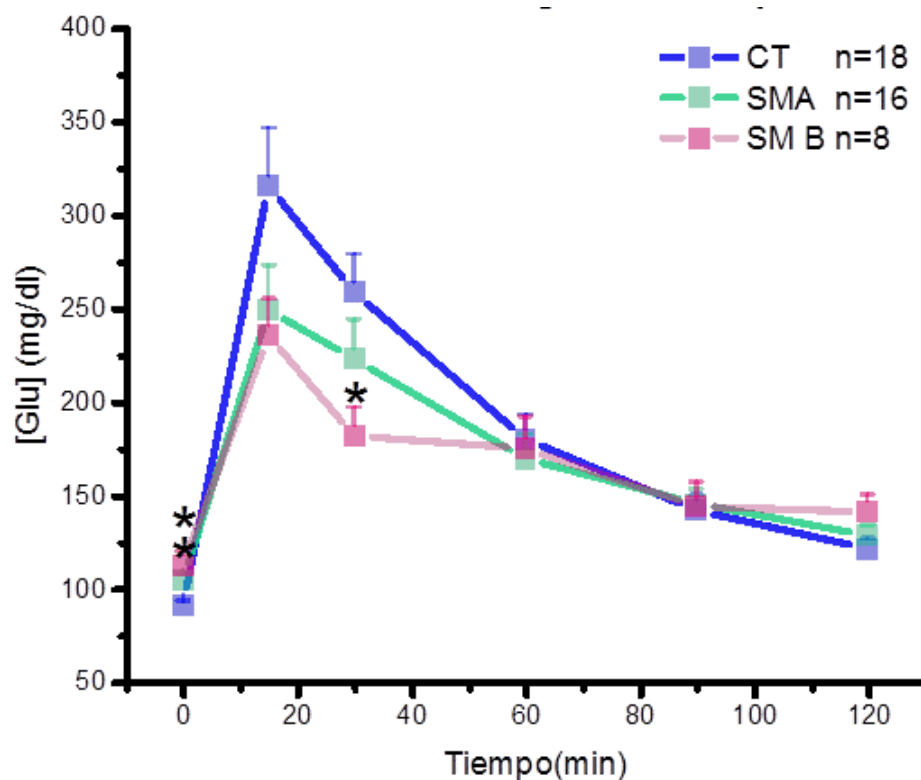


Ilustración 7-8. Curva de tolerancia a la glucosa intraperitoneal en los grupos CT, SM A & SM B. Se aprecia diferencia significativa en los grupos SM A y SM B con respecto al CT al minuto 0 de la prueba y entre el grupo SM B y el CT al minuto 30.

**Mann-Whitney ≤ 0.05 versus CT*

En el análisis de la glucosa sérica tomada el día del experimento se encontraron niveles de 165 ± 17 mg/dl en el grupo control, 176 ± 23 en SM A y 185 ± 36 en SM B siendo los animales con síndrome metabólico quienes presentaron los niveles más elevados de manera semejante al minuto 0 de la CTG_{ip}, pero sin presentar diferencia estadísticamente significativa. Las concentraciones de insulina sérica en el grupo control fueron de 0.26 ± 0.02 pmol/L, 0.27 ± 0.03 en SM A y 0.22 ± 0.04 en SM B sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre grupos, pero si una tendencia a tener una concentración 16% menor en las ratas con sobrepeso comparadas con el grupo control. (ver 7-9)

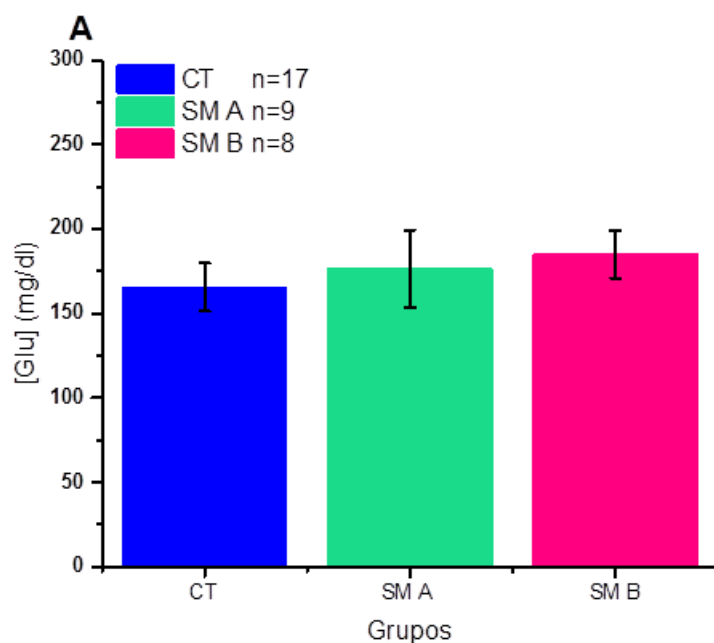
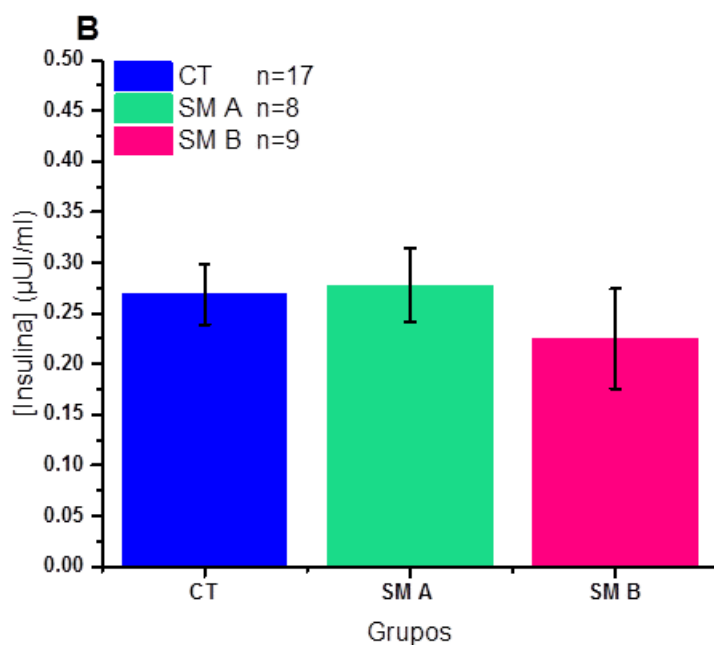


Ilustración 7-9.
Concentraciones de glucosa e insulina en suero. (A) Se observa una tendencia a niveles séricos 16% mayores en los animales con síndrome metabólico a los encontrados en la población control. Nótese que la población con sobrepeso presento los mayores niveles séricos de glucosa y los menores niveles séricos de insulina (B)



7.1.5 Resumen de los resultados morfométricos y bioquímicos en las poblaciones control y síndrome metabólico A & B

En la tabla 7-1 se muestra un resumen de los hallazgos metabólicos encontrados a los 6 meses de inducción en los grupos CT, SM A y SM B.

Tabla 7-1 Parámetros metabólicos			
Grupo	CT	SM A	SM B
CTGi al minuto 0	90±2	104±3*	109±7*
Glucosa sérica	165±17	176±23	185±36
Insulina (pmol/L)	0.26±0.02	0.27±0.03	0.22±0.04
Triglicéridos (mg/dl)	75±7	153±33*	116±22*
LDL (mg/dl)	21±4	47±14*	22.8±5
VLDL (mg/dl)	15±2	31±7*	23±5
Peso corporal(mg)	517±11	522±9	751±24*°
Grasa epididimal (g)	4±0.4	7.6±0.5*	15.5±2*°
Grasa peripancreática	1.2±0.31	1.9±0.33	3.8 ±1.1*°
Longitud	25.6±0.2	25.7±0.2	28±0.6*
Circunferencia	24±0.4	24±0.3	27.8±0.6*°
Resaltado en negro en los resultados con diferencia significativa.			
*T-student p≤0.5 versus CT, °T-student p≤0.5 versus SM A			

7.2 CARACTERIZACIÓN DE LOS POTENCIALES DE ACCIÓN DEL ENDOCARDIO VENTRICULAR

A continuación, se describirán los resultados y la estadística descriptiva de la caracterización de los potenciales de acción en los músculos papilares del ventrículo derecho y del izquierdo en los grupos CT, SM A y SM B. Cabe destacar que las dos poblaciones de potenciales encontradas en condiciones control en el papilar derecho y en condiciones síndrome metabólico sin sobrepeso en papilar izquierdo corresponden a más de un músculo papilar, es decir, no fueron encontradas dos poblaciones de potenciales de acción en un mismo músculo papilar, motivo por el cual la fuerza muscular también fue analizada en función de las poblaciones registradas.

7.2.1 El síndrome metabólico produce solo un tipo de potenciales de acción en el endocardio ventricular derecho de animales con sobrepeso y sin sobrepeso

En el músculo papilar derecho se encontraron dos tipos de poblaciones de potenciales de acción en condiciones control con diferencia significativa al 60% y 90% de la duración de la repolarización a los cuales se les nombro CT1 y CT2. La duración de la repolarización al 60% y 90% fue de 13 ± 2 ms y 38 ± 3 ms respectivamente en CT 1 y de 22 ± 1.5 ms y 77 ± 3 ms en CT2. (ver ilustración 7-10)

De las dos poblaciones de potenciales de acción encontradas en condiciones control se encontró un solo tipo de potenciales de acción en el síndrome metabólico en el endocardio ventricular derecho en las ratas con sobrepeso y sin sobrepeso las cuales presentaron diferencia estadísticamente significativa en los parámetros descritos a continuación.

La duración de la repolarización al 30% fue de 7 ± 1.6 ms en CT 1, 8 ± 0.8 ms en CT 2, 5.8 ± 0.4 ms en SM A y 7.4 ± 0.5 ms en SM B. Al 30% de la repolarización la población SM A tuvo la menor duración de los cuatro tipos de potencial de acción siendo 28% menor que en CT 2 y 22% menor que en SM B.

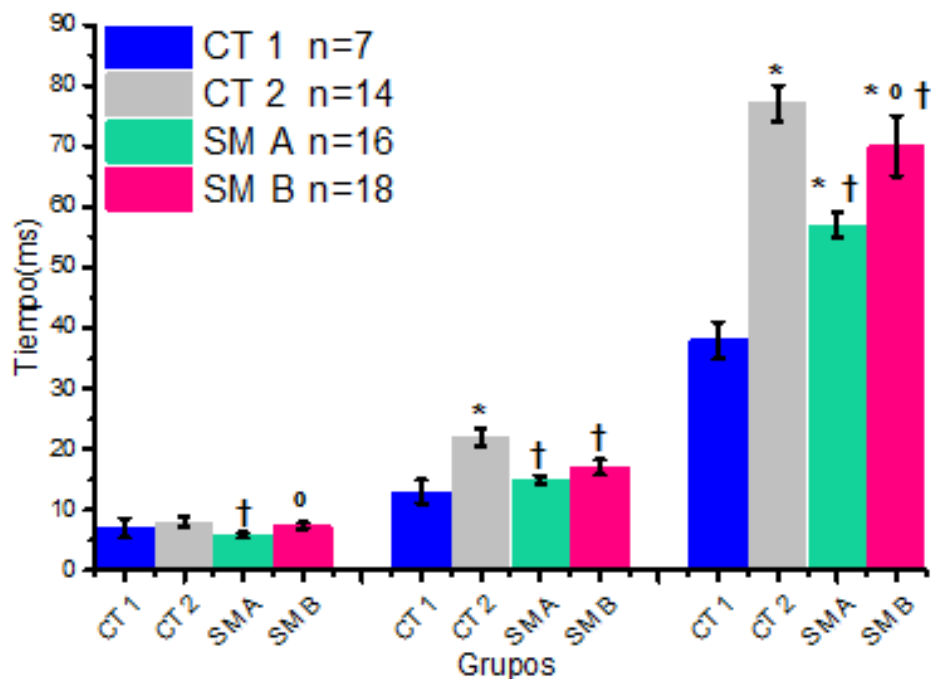


Ilustración 7-10. **Duración al 30%, 60% y 90% de la repolarización en papilar derecho.** Nótese como las poblaciones con SM tienen una menor duración al 60% y 90% de la repolarización en comparación con la población CT 2

* *t*-student versus CT1 † *t*-student versus CT2 ‡ *t*-student versus SM A

La duración de la repolarización al 60% fue de 13 ± 2 ms en CT 1, 22 ± 1.5 ms en CT2, 15 ± 0.7 ms en SM A y 17 ± 1.2 en SM B. Al 60% de la repolarización las poblaciones SM A fueron 32% y 23% menores respectivamente que en CT2. Los animales con síndrome metabólico no tuvieron diferencias significativas con respecto al CT 1 pero sí una tendencia a presentar mayor duración a este porcentaje de la repolarización.

La duración de la repolarización al 90% fue de 38 ± 3 ms en CT 1, 77 ± 3 ms en CT 2, 57 ± 2 ms en SM A y 70 ± 5 ms en SM B. A este porcentaje de la repolarización los potenciales de acción de las poblaciones SM A y SM B fueron 44% y 56% mayores al potencial de acción en la población CT 1.

La amplitud del potencial de acción fue de -75 ± 2 mV en CT 1, -75 ± 2 mV en CT 2, -78 ± 1.6 mV en SM A y -71 ± 1 mV en SM B. En la población SM B el potencial de membrana en reposo

fue 7mV mayor al de la población SM A de manera estadísticamente significativa. El potencial de acción en la población SM B también tuvo la menor amplitud de todos los grupos siendo, 13%, 10% y 13 % menor al CT 1, CT 2 y SM A respectivamente (ver ilustración 7-11).

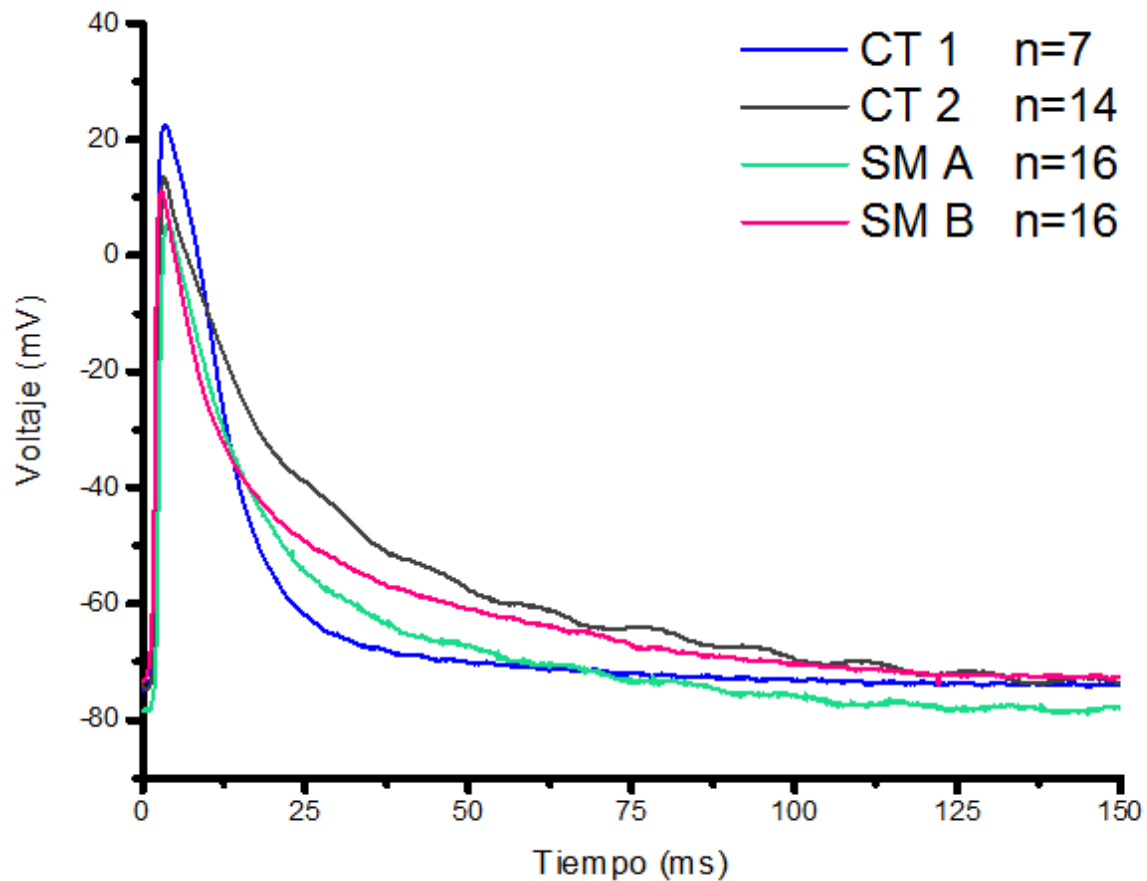


Ilustración 7-11. Potenciales de acción en endocardio ventricular derecho. Potenciales de acción comandados a 1 Hz. Nótese que la amplitud del grupo SM B es menor a la de los grupos CT y SM A. Tanto SM A como SM B poseen una duración mayor a la encontrada en el CT 1 pero menor a la encontrada en el CT 2.

7.2.2 El síndrome metabólico produce dos tipos de potenciales de acción en el endocardio izquierdo de ratas sin sobrepeso

En el músculo papilar izquierdo se encontró solo una población de potenciales de acción en condiciones control y una sola población en los animales síndrome metabólico con sobrepeso mientras que en los animales con síndrome metabólico sin sobrepeso se encontraron dos poblaciones a las cuales se les nombró SM A1 y SM A2. Las diferencias estadísticamente significativas encontradas se describen a continuación

La duración al 30% de la repolarización fue de 6.4 ± 0.4 ms en CT 1, 6 ± 0.4 ms en SM A1, 7 ± 1 ms en SM A2 y 7 ± 0.3 ms en SM B. A este porcentaje de la repolarización únicamente la población SM B presentó una duración 15% mayor al de la población SM A1.

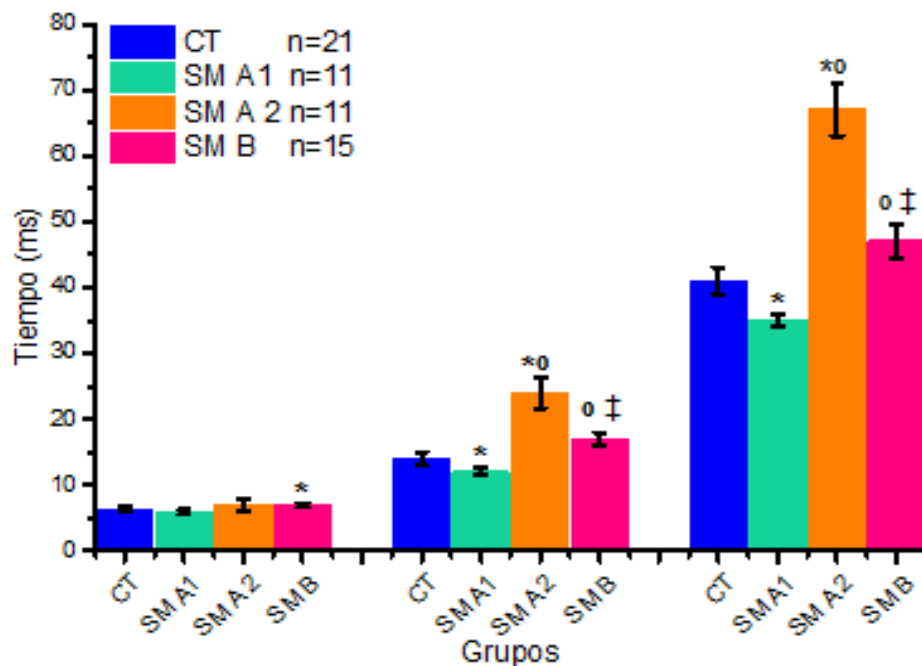


Ilustración 7-12. Duración al 30%, 60% y 90% de la repolarización en papilar izquierdo. Nótese una menor duración al 60% y 90% de la repolarización en la población SM y una mayor duración al 60% y 90% en la población SM A2 y A1 con respecto al control

* T-student versus CT, ° t-student versus SM A1, ‡ t-student versus SM A2

La duración al 60% de la repolarización fue de 14 ± 1 ms en CT, 12 ± 0.5 ms en SM A1, 24 ± 2.3 ms en SM A2, y 17 ± 1 ms en SM B. A este porcentaje de la repolarización el potencial de la población SM A2 fue 40% mayor al del CT, 50% mayor al de SM A1 y 30% mayor a SM B y la población SM A1 fue 15% menor a la población CT.

La duración al 90% fue de 41 ± 2 ms en CT, 35 ± 1 en SM A1, 67 ± 4 ms en SM A2 y 47 ± 2.7 ms en SM B. A este porcentaje de la repolarización la población SM A2 fue 40% mayor que en CT, 48% mayor que en SM A1 y 30% mayor a la población SM B y la población SM A1 15% menor al CT. Los potenciales de la población SM B no tienen diferencia significativa con respecto al control, pero tienden a tener una duración 14% mayor. (ver ilustración 7-12 y 7-13).

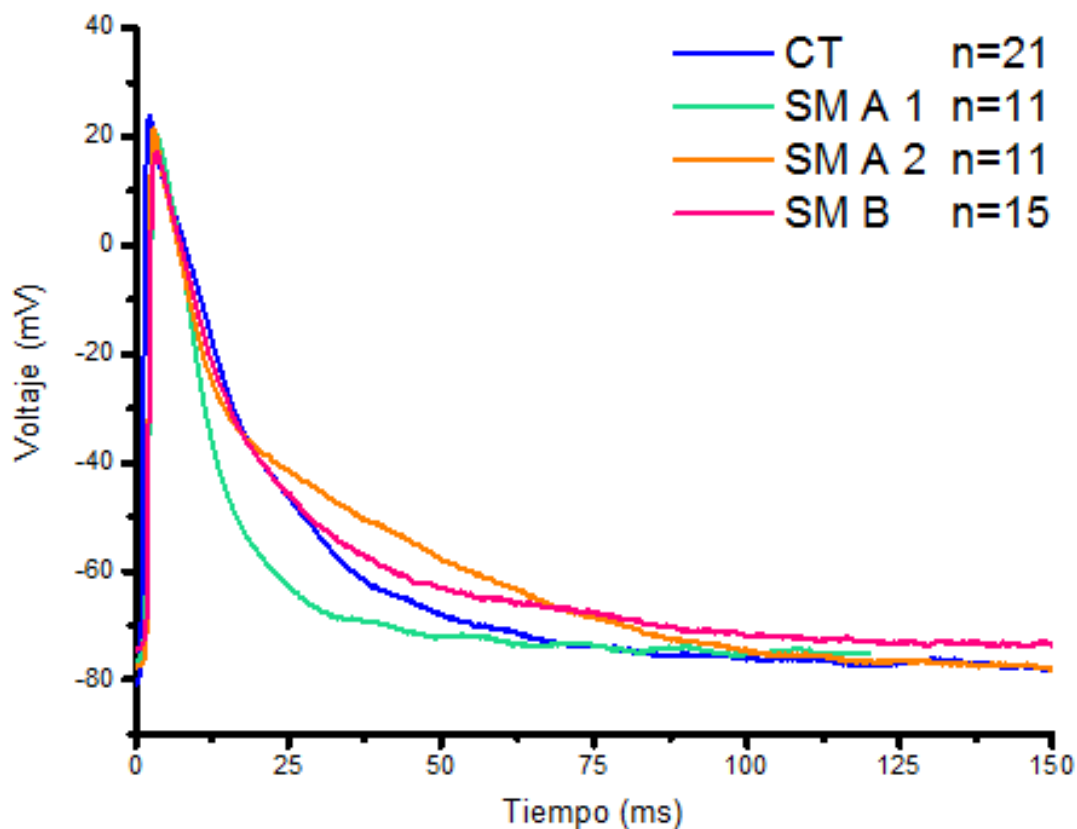


Ilustración 7-13. Potenciales de acción en endocardio ventricular izquierdo. Potenciales de acción comandado a 1 Hz. La duración de los potenciales de acción SMA1 disminuyen al 60 y 90% de la repolarización mientras los potenciales en SM A 2 incrementan su duración.

7.3 CARACTERIZACIÓN DE LA FUERZA EN EL ENDOCARDIO VENTRICULAR

La caracterización de la fuerza de los músculos papilares fue realizada tomando como base las poblaciones de potenciales de acción encontradas en los grupos CT, SM A y SM B. Al analizar el histograma de frecuencia de la fuerza de contracción se observó que los datos no se podían ajustar a una o más distribuciones normales por lo que se procedió a comparar las poblaciones con estadística no paramétrica usando la prueba de Mann-Whitney y la mediana como medida de tendencia central. Los resultados de la estadística descriptiva se presentan a continuación.

7.3.1 El síndrome metabólico incrementa la fuerza de contracción en el endocardio ventricular derecho de ratas con sobrepeso

La fuerza de contracción en el papilar derecho fue de $184 \pm 115 \mu\text{N}$ en CT 1, $477 \pm 1976 \mu\text{N}$ en CT 2, $205 \pm 352 \mu\text{N}$ en SM A y $839 \pm 593 \mu\text{N}$ en SM B (ver tabla 7-2). Las diferencias estadísticamente significativas serán descritas a continuación. En condiciones control se encontró que la fuerza de contracción correspondiente a la población de potenciales de acción CT2 fue dos veces mayor a la fuerza del grupo CT1 mientras que la fuerza de contracción en el grupo SM B fue cuatro veces mayor a la encontrada en los grupos CT 1 y SM A. No se encontraron diferencias en los parámetros restantes: tiempo al pico, tiempo al reposo, derivada máxima de ascenso y derivada máxima de descenso con respecto al control (ver ilustración 7-14).

Tabla 7-2 Parámetros medidos en la fuerza de contracción				
Papilar Derecho 1 Hz	CT 1 n=5	CT 2 n= 12	Sm A n=14	Sm B n=15
Fuerza (μN)	184±115	477±1976*	205±352	839±593*°
Mediana ± Rango Intercuartil				
*Mann-Whitney $p \leq 0.5$ versus CT1				
° Mann-Whitney $p \leq 0.5$ versus SM A				

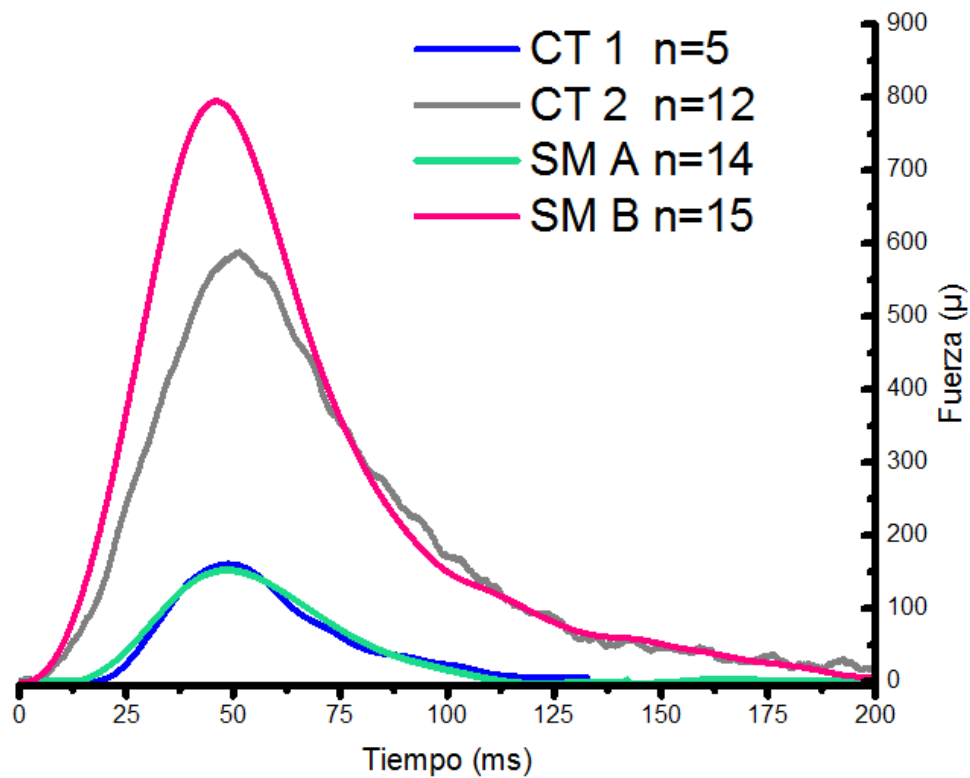


Ilustración 7-14. Fuerza de contracción en el papilar derecho de los grupos CT,1, CT2, SM A y SM B. Fuerza de contracción comandados a 1 Hz. En el músculo papilar derecho de las ratas síndrome metabólico con sobrepeso (magenta) se encontró un incrementó de la fuerza con respecto al CT1.

7.3.2 El síndrome metabólico incrementa la fuerza del endocardio ventricular izquierdo en ratas con sobrepeso y en la mitad de las ratas sin sobrepeso.

En el papilar izquierdo la fuerza de contracción fue de $311 \pm 449 \mu\text{N}$ en la población CT, $233 \pm 97 \mu\text{N}$ en SM A1, $519 \pm 534 \mu\text{N}$ en SM A2 y $615 \pm 181 \mu\text{N}$ en SM B (ver tabla 7-3). Se encontraron las siguientes diferencias de manera estadísticamente significativa. Las poblaciones SM B y SM A2 fueron 2.6 y 2.2 veces mayores que en SM A1 respectivamente.

La duración del tiempo al pico fue de $30 \pm 5 \text{ ms}$ en CT, $42 \pm 16 \text{ ms}$ en SM A1, $35 \pm 13 \text{ ms}$ en SM A2 y $44 \pm 2 \text{ ms}$ en SM B. La población SM B tuvo una duración al pico 46% y 25% mayor a los grupos CT 1 y SM A2 respectivamente. La duración del tiempo al reposo fue de $40 \pm 8 \text{ ms}$ en CT, $48 \pm 7 \text{ ms}$ en SM A1, $52 \pm 50 \text{ ms}$ en SM A2 y $55 \pm 3 \text{ ms}$ en SM B. El grupo SM B fue 37% y 5% mayor que en los grupos CT y SM A2.

La fuerza encontrada en el grupo SM B fue dos veces mayor a la encontrada en el CT 1 y 18% mayor a la del grupo SM A2 sin diferencias significativas, así como en los parámetros restantes. (ver ilustración 7-15).

Tabla 7-3 Parámetros medidos en fuerza de contracción				
Papilar Izquierdo 1 Hz	CT n=20	SM A1 n=6	SMA2 n=6	SM B n=10
Tiempo al pico	30±5	42±16	35±13	44±2*‡
Tiempo al reposo	40±8	48±7	52±50	55±3*‡
Fuerza (μN)	311±449	233±97	519±534°	615±181°
Mediana± Rango Intercuartil				
*Mann-Whitney $p \leq 0.5$ versus CT				
° Mann-Whitney $p \leq 0.5$ versus SM A1				
‡ Mann-Whitney $p \leq 0.5$ versus SM A2				

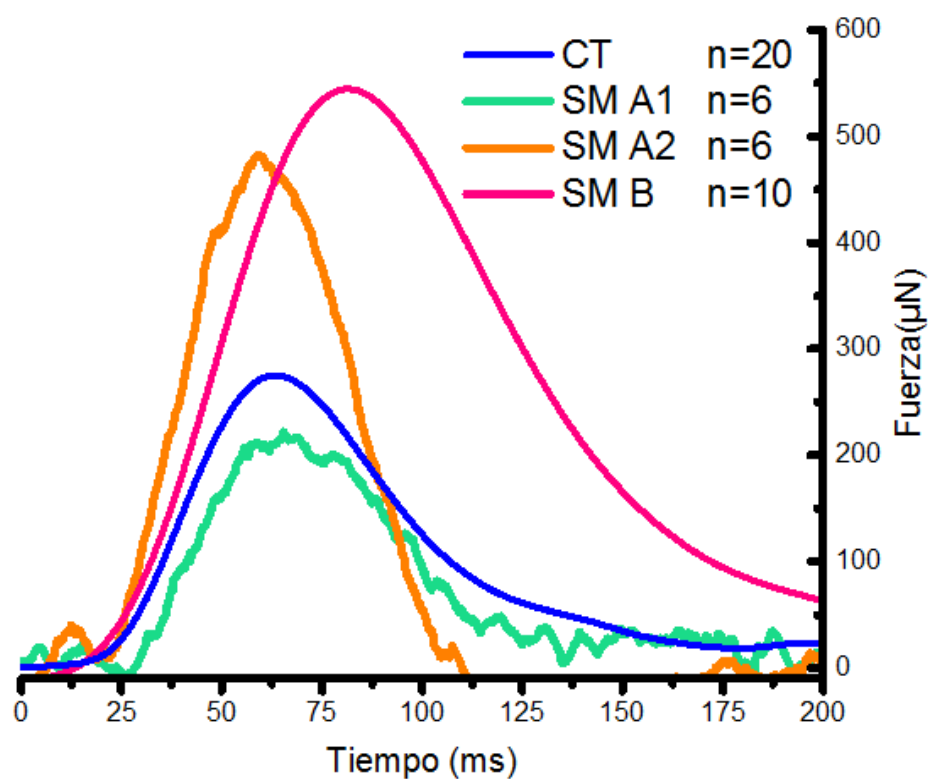


Ilustración 7-15. Fuerza de contracción en el papilar izquierdo de los grupos CT, SM A, & SM B. En animales con síndrome metabólico con sobrepeso (magenta) y en animales síndrome metabólico sin sobrepeso SM A2 (naranja) se encontró una tendencia a incrementar la fuerza de contracción del músculo papilar izquierdo con respecto al CT.

7.4 ACOPLE EXCITACIÓN CONTRACCIÓN

7.4.1 El síndrome metabólico disminuye el periodo inicial y de latencia en el endocardio ventricular derecho

En el músculo papilar derecho el periodo inicial tiene una mediana de 13 ± 9 ms en el grupo CT 1, 17 ± 7 ms en CT2, 15 ± 7 ms en SM A y 10 ± 1 ms en SM B (ver tabla 7-4). El periodo de latencia fue de 51 ± 27 ms en CT1, 73 ± 13 ms en CT2, 50 ± 20 ms en SM A y 49 ± 5 ms en SM B. En condiciones control se encontró que la duración del periodo inicial y del periodo de latencia de la población CT 2 es 30% y 43% respectivamente más larga que en el CT 1 mientras que en el grupo SM A la duración del periodo inicial y de latencia es 12% y 32% menor al grupo CT 2 de manera estadísticamente significativa y sin diferencias con respecto al grupo CT 1. Por otro lado, en el grupo SM B el periodo inicial y de latencia tienen una duración 58% y 32% menor al CT 2 y no tiene diferencia con respecto a los periodos inicial y de latencia del grupo CT 1 (ver ilustración 7-16).

Tabla 7-4 Parámetros medidos en el acople excitación-contracción

Papilar Derecho 1 Hz	Periodo Inicial (ms)	Periodo de Latencia (ms)
CT 1 n=5	13 ± 9	51 ± 27
CT 2 n= 12	$17 \pm 7^*$	$73 \pm 13^*$
Sm A n=14	$15 \pm 7^\circ$	$50 \pm 20^\circ$
Sm B n=15	$10 \pm 1^\circ$	$49 \pm 5^\circ$
Mediana $\pm$ Rango Intercuartil *Mann-Whitney $p \leq 0.5$ versus CT1 $^\circ$Mann-Whitney $p \leq 0.5$ versus SMA		

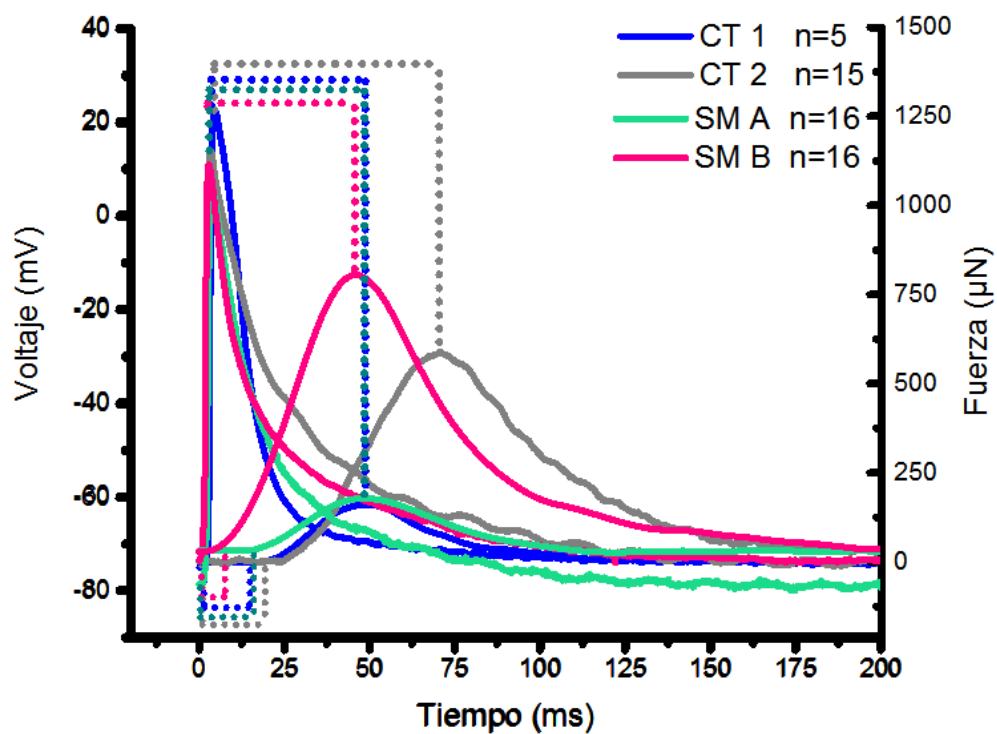


Ilustración 7-16. El síndrome metabólico reduce los periodos inicial y de latencia en el papilar derecho de ratas con sobrepeso y sin sobrepeso. El papilar derecho de los animales con síndrome metabólico sin sobrepeso (verde) y con sobrepeso (magenta) pierde una población de potencial de acción y de fuerza de contracción. En ambos grupos con síndrome metabólico se reduce el periodo inicial y de latencia respecto a los 2 tipos de potenciales y fuerza encontrados en el control tipo 2.

7.4.2 El síndrome metabólico disminuye el periodo inicial y de latencia en ratas con sobrepeso en el endocardio ventricular izquierdo

En el músculo papilar izquierdo el periodo inicial tiene una mediana de 14 ± 6 ms en el grupo CT, 16 ± 2 ms en SM A1, 12 ± 9 ms en Sm A2 y 12 ± 4 ms en SM B. El periodo de latencia fue de 57 ± 10 ms en el grupo CT, 60 ± 20 ms en SM A1, 56 ± 6 ms en SM A2 y 46 ± 16 ms en SM B (ver tabla 7-5). En papilar izquierdo se encontró que la duración del periodo de latencia en el grupo SM B es 20% menor con respecto a los grupos CT y SM A de manera estadísticamente significativa. Por otro lado, el periodo inicial del SM B es 15% menor al periodo inicial de SM A2 de manera estadísticamente significativa y sin diferencia con respecto a los grupos control y SM A1.

Tabla 7-5 Parámetros medidos en el acople excitación-contracción

Papilar izquierdo 1 Hz	Periodo Inicial (ms)	Periodo de Latencia (ms)
CT n=20	14±6	57±10
SM A 1 n=6	16±2	60±20
Sm A 2 n=6	12±9	56±6
Sm B n=10	12±4°	46±16*‡
Mediana ± Rango Intercuartil *Mann-Whitney $p \leq 0.5$ versus CT ‡ Mann-Whitney $p \leq 0.5$ versus SM A2		

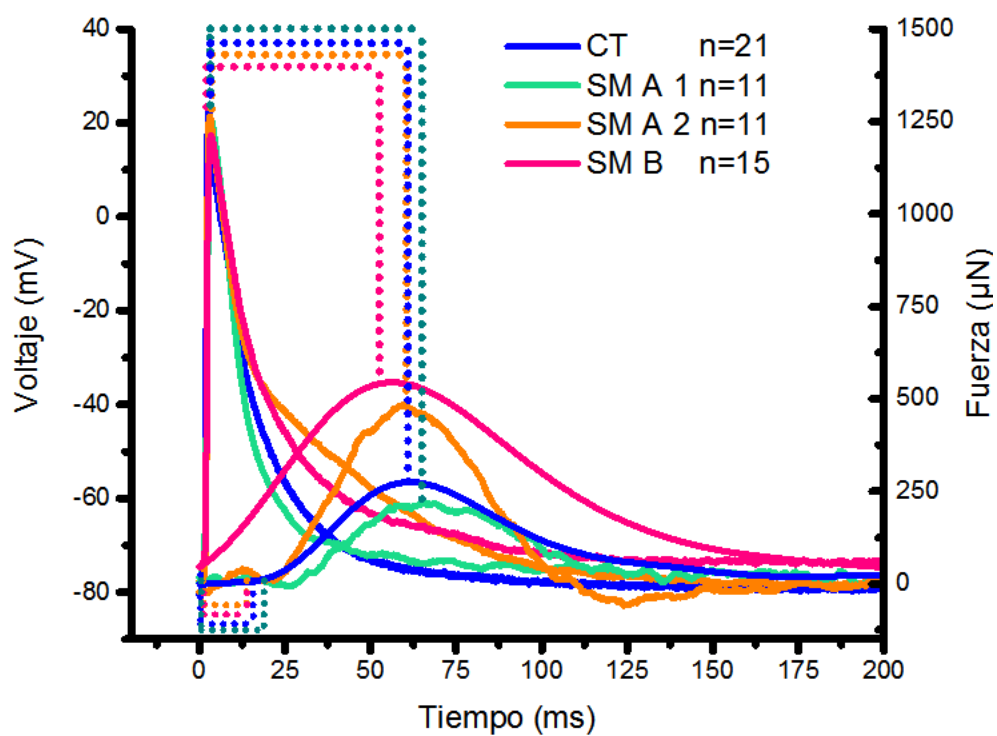


Ilustración 7-17. El síndrome metabólico modifica el acople E-C en el papilar izquierdo de ratas con sobrepeso. Notese que en el grupo SM B(magenta) se observa una mayor duración y magnitud de la fuerza de contracción con respecto al grupo CT así como una reducción en el periodo de latencia.

8 DISCUSIÓN

8.1 SÍNDROME METABÓLICO PRESENTE EN RATAS CON SOBREPESO Y SIN SOBREPESO

El peso corporal encontrado en las poblaciones con síndrome metabólico es consistente con lo reportado en la literatura en modelos animales de obesidad. Blázquez et al en 1969 así como Kanarek et al en 1979 reportan que la obesidad en ratas inducida mediante dieta alta en carbohidrato y bebida de sacarosa respectivamente no incrementa de manera significativa el peso corporal con respecto los grupos control, pero si aumenta el porcentaje de grasa visceral. Kanarek et al discuten la posibilidad de que estos resultados se deban a que la estimulación crónica de la insulina incrementa la lipogénesis en las ratas alimentadas con sacarosa mientras que Blázquez reporta que las ratas con dieta alta en carbohidratos presentan mayor concentración de glucosa e insulina que las control, pero menor sensibilidad a la insulina in vitro en tejidos como el diafragma y en la grasa epididimal .(Blazquez and Quijada 1968, Kanarek and Marks-Kaufman 1979)

En ratas síndrome metabólico con sobrepeso y sin sobrepeso se encontró una mayor cantidad de tejido epididimal tanto el cual ha sido empleado como marcador de obesidad central en modelos animales de obesidad y ha sido relacionado con el desarrollo de resistencia a la insulina(Escriva, Gavete et al. 2007).

Se ha visto que factores liberados por el tejido adiposo peripancreático modulan la proliferación de las células B del páncreas. Palau et el encuentran en 2012 una disminución en la secreción del factor de crecimiento parecido a la insulina 3 (IGFT₃) en el tejido adiposo peripancreático de ratas wistar sometidas a dieta con porcentajes de kilocalorías equivalentes a una dieta de cafetería. La reducción en la secreción del IFGT₃ produjo un aumento en la tasa de crecimiento de las células B del páncreas(Larque, Velasco et al. 2011, Palau, Rebuffat et al. 2012). De esta manera se puede sugerir que el incremento en el tejido peripancreático de los animales con síndrome metabólico con sobrepeso aumento el número de células B del páncreas en respuesta a las condiciones de hiperglicemia y que provocando hiperinsulinemia durante la CTGip sin que esta sea observada en los niveles séricos de insulina. También en el grupo síndrome metabólico con sobrepeso se

encontraron los valores más altos de longitud nariz-ano en comparación con los grupos control y SM A. Se encontró una mayor longitud nariz-ano en el grupo SM B que se aproxima a los valores encontrados por Ghezzi et al en ratas en condiciones control de la misma cepa pero con 12 meses de edad sugiriendo un incremento en la velocidad de envejecimiento de los animales con síndrome metabólico y sobrepeso.(Ghezzi, Cambri et al. 2012)

Los resultados encontrados en la curva de tolerancia a la glucosa intraperitoneal indican un estado de hiperglicemia basal en los animales con síndrome metabólico, sin embargo, durante la prueba animales con sobrepeso y sin sobrepeso parecen manejar el bolo de glucosa administrado mejor que las ratas en condiciones control. Los niveles séricos de insulina no tienen diferencia estadísticamente significativa entre animales con síndrome metabólico y controles, e inclusive parece que los animales con sobrepeso tienden a presentar menores niveles de insulina en sangre. Las ratas son los únicos mamíferos en los cuales se han encontrado dos tipos de insulina, de las cuales no sabemos cuál es la que está siendo detectada(Steiner, Clark et al. 1969). Por otro lado Hiriart et al en 2014 han propuesto que la insulina en ratas puede no encontrarse libre en sangre sino interactuando con proteínas plasmáticas o unido a un receptor de insulina soluble, lo cual podría dificultar su detección y enmascarar la hiperinsulinemia como en el 4 cuartil de los 100 sujetos sanos reportados por Reaven en los cuales la CTG no aparentaba alteraciones pero que presentaban altos niveles de insulina en comparaciones de los sujetos en el 1 cuartil (Reaven 1988, Hiriart, Sanchez-Soto et al. 2014).

La dislipidemia fue encontrada tanto en el grupo Sm A como en Sm B aumentando la probabilidad de sufrir obstrucciones en la circulación coronaria que resulten en isquemia del tejido cardiaco, sin embargo, los animales con síndrome metabólico sin obesidad también presentaron las concentraciones más altas de VLDL y LDL en sangre, lipoproteínas consideradas factores de riesgo para la formación de placas de ateroma(Valensi, Avignon et al. 2016).

8.2 EL SÍNDROME METABÓLICO AUMENTA LA HETEROGENEIDAD DE LOS POTENCIALES DE ACCIÓN EN EL ENDOCARDIO VENTRICULAR DERECHO Y LA DISMINUYE EN EL ENDOCARDIO VENTRICULAR IZQUIERDO.

El síndrome metabólico disminuye la heterogeneidad de los potenciales acción en el musculo papilar derecho en animales con sobrepeso y sin sobrepeso. De dos poblaciones encontradas en condiciones control en el endocardio ventricular derecho el síndrome metabólico produjo solo un tipo de potencial de acción tanto en animales con sobrepeso como en animales sin sobrepeso. La duración al 90% de la repolarización en los potenciales de acción de animales con síndrome metabólico se incrementó con respecto a la población CT tipo 1 y disminuyó con respecto a la población CT tipo 2 lo cual sugiere cambios en la densidad de las corrientes repolarizantes de potasio presentes en la fase 3 como I_{ks} , I_{kr} e I_{ks} .

En animales síndrome metabólico con sobrepeso además se encontró un potencial de membrana en reposo de -71mV y -75mV en los músculos papilares derecho e izquierdo respectivamente. Un mecanismo posible para dicho cambio en el potencial de membrana en reposo puede ser el incremento de tejido adiposo y conectivo en la matriz extracelular como fue reportado por Albarado y cols en 2013(Albarado-Ibanez, Avelino-Cruz et al. 2013), lo cual contribuiría al aislamiento eléctrico de los cardiomiocitos provocando un aumento en su excitabilidad.

En el endocardio ventricular izquierdo el síndrome metabólico incremento la heterogeneidad de los potenciales de acción en animales sin sobrepeso. En SM A 1 la disminución del potencial de acción respecto al control puede deberse a un incremento en la densidad de las corrientes I_{ks} , I_{kr} e I_{katp} mientras que en SM A 2 el incremento en la duración puede deberse a una mayor densidad de la corriente I_{ca} o a una disminución en las corrientes repolarizantes de potasio por lo que se tienen que realizar experimentos para determinar cuál de las corrientes antes mencionadas se altera por las etapas crónicas del síndrome metabólico. En los animales síndrome metabólico con sobrepeso no se encontraron diferencias significativas con respecto al grupo control en la duración al 30% y 60% de la repolarización sin embargo, al 90% de la repolarización se observa una tendencia a durar más lo cual sugiere una disminución en la densidad de la corriente I_{k1} .

Antzelevich propone la existencia de una dispersión normal para que la función del corazón sea la óptima y cuya alteración modificaría el registro del electrocardiograma, esto implica que los cambios en la morfología de los potenciales podrían explicar la aparición de arritmia cardíacas reportadas en pacientes con síndrome metabólico (Antzelevitch and Fish 2001, Burashnikov, Mannava et al. 2004). Suponemos que estos cambios en la morfología producen cambios en la dispersión, siendo la explicación de los cambios en el ECG y la generación de arritmias. La dispersión encontrada a los seis meses de inducción en animales con síndrome metabólico es diferente en el endocardio derecho que en el endocardio izquierdo.

8.3 EL SÍNDROME METABÓLICO DISMINUYO LA DURACIÓN DEL PERIODO DE LATENCIA EN ANIMALES CON SOBREPESO EN EL VENTRÍCULO DERECHO E IZQUIERDO

El acople excitación-contracción se ve alterado en las ratas síndrome metabólico con sobrepeso en las cuales se encontraron periodos iniciales y de latencia menores que en las condiciones control tanto en el endocardio ventricular derecho como en el izquierdo. Esto puede explicarse parcialmente por los hallazgos de Okatan y Cols quienes encontraron una prolongación en la duración e incremento en la amplitud de los transitorios de calcio en el músculo papilar izquierdo en ratas con 4 meses de inducción al síndrome metabólico. Okatan y Cols también encontraron disfunción en los canales rianodina del retículo sarcoplásmico (Okatan, Durak et al. 2016) y cambios estructurales en la organización de los cardiomiocitos en el ventrículo izquierdo (Esma N Okatan MSc 2015).

9 CONCLUSIÓN

De acuerdo a lo anterior el modelo de síndrome metabólico por inducción con sacarosa al 20% presenta signos de alteración metabólica asociados y no asociados al sobrepeso a los 6 meses de inducción, es decir, el síndrome metabólico en etapas crónicas está presente en animales con sobrepeso y sin sobrepeso los cuales presentan mayor cantidad de grasa visceral, hiperglicemia y dislipidemia que los animales control. En ambos casos el síndrome metabólico remodela la actividad eléctrica y mecánica del endocardio ventricular derecho e izquierdo. La remodelación que propicio el síndrome metabólico a los dos meses no se mantiene a los seis meses. A los dos meses de inducción en condiciones control se encontraron dos poblaciones de potenciales de acción en el endocardio ventricular derecho e izquierdo mientras que en ratas con síndrome metabólico se encontraron dos poblaciones en el endocardio ventricular derecho y solo una en el endocardio ventricular izquierdo.

A los seis meses de inducción en condiciones control se encontraron dos poblaciones de potenciales de acción en el endocardio ventricular derecho y una sola población en el endocardio ventricular izquierdo. En animales con síndrome metabólico sin sobrepeso se encontraron una población de potenciales de acción en el endocardio ventricular derecho y dos poblaciones en el endocardio ventricular izquierdo mientras que en animales con síndrome metabólico con sobrepeso se encontraron una sola población de potenciales de acción en el endocardio ventricular derecho y e izquierdo, disminución del periodo de latencia e incremento de la fuerza de contracción de ambos ventrículos.

Se concluye que el síndrome metabólico produce cambios en la dispersión en la repolarización a los seis meses de inducción, especialmente en las poblaciones con síndrome metabólico sin sobrepeso, mismos que no son iguales en el ventrículo derecho que en el izquierdo, así como reducción en el periodo de latencia y fuerza de contracción, especialmente en las poblaciones con síndrome metabólico y sobrepeso, lo cual está asociado a alteraciones en el electrocardiograma y explicaría la generación de arritmias ventriculares así como la aparición temprana de disfunción diastólica en personas con síndrome metabólico.

10 REFERENCIAS

1. Albarado-Ibanez, A., J. E. Avelino-Cruz, M. Velasco, J. Torres-Jacome and M. Hiriart (2013). "Metabolic syndrome remodels electrical activity of the sinoatrial node and produces arrhythmias in rats." PLoS One **8**(11): e76534.
2. Alberti, K. G., P. Zimmet, J. Shaw and I. D. F. E. T. F. C. Group (2005). "The metabolic syndrome--a new worldwide definition." Lancet **366**(9491): 1059-1062.
3. Alberti, K. G. and P. Z. Zimmet (1998). "Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation." Diabet Med **15**(7): 539-553.
4. American Physiological Society (1887-), R. M. Berne, N. Sperelakis and S. R. Geiger (1979). The cardiovascular system. Vol. I, The Heart. Bethesda, Md, American Physiological Society.
5. Antzelevitch, C. and J. Fish (2001). "Electrical heterogeneity within the ventricular wall." Basic Res Cardiol **96**(6): 517-527.
6. Barraza-Lloréns M, G.-B. V., Picó J, García R, Hernández C, Mora F, Athié J, Crable E, Urtiz A (2013). Carga económica de la diabetes mellitus en México. México, D.F, Funsalud.
7. Bartos, D. C., E. Grandi and C. M. Ripplinger (2015). "Ion Channels in the Heart." Compr Physiol **5**(3): 1423-1464.
8. Bers, D. M. (2002). "Cardiac excitation-contraction coupling." Nature **415**(6868): 198-205.
9. Beuckelmann, D. J., M. Nabauer and E. Erdmann (1992). "Intracellular calcium handling in isolated ventricular myocytes from patients with terminal heart failure." Circulation **85**(3): 1046-1055.
10. Blazquez, E. and C. L. Quijada (1968). "The effect of a high-fat diet on glucose, insulin sensitivity and plasma insulin in rats." J Endocrinol **42**(4): 489-494.
11. Burashnikov, A., S. Mannava and C. Antzelevitch (2004). "Transmembrane action potential heterogeneity in the canine isolated arterially perfused right atrium: effect of IKr and IKur/Ito block." Am J Physiol Heart Circ Physiol **286**(6): H2393-2400.
12. Camelliti, P., T. K. Borg and P. Kohl (2005). "Structural and functional characterisation of cardiac fibroblasts." Cardiovasc Res **65**(1): 40-51.
13. Corbi, G. M., S. Carbone, P. Ziccardi, G. Giugliano, R. Marfella, F. Nappo, G. Paolisso, K. Esposito and D. Giugliano (2002). "FFAs and QT intervals in obese women with visceral adiposity: Effects of sustained weight loss over 1 year." Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism **87**(5): 2080-2083.
14. Challice, C. E. and S. Virágh (1973). Ultrastructure of the mammalian heart. New York, Academic Press.
15. Chen, Y. D., C. Y. Jeng, C. B. Hollenbeck, M. S. Wu and G. M. Reaven (1988). "Relationship between plasma glucose and insulin concentration, glucose production, and glucose disposal in normal subjects and patients with non-insulin-dependent diabetes." J Clin Invest **82**(1): 21-25.
16. de las Fuentes, L., A. L. Brown, S. J. Mathews, A. D. Waggoner, P. F. Soto, R. J. Gropler and V. G. Davila-Roman (2007). "Metabolic syndrome is associated with abnormal left ventricular diastolic function independent of left ventricular mass." European Heart Journal **28**(5): 553-559.

17. de las Fuentes, L., A. L. Brown, S. J. Mathews, A. D. Waggoner, P. F. Soto, R. J. Gropler and V. G. Davila-Roman (2007). "Metabolic syndrome is associated with abnormal left ventricular diastolic function independent of left ventricular mass." Eur Heart J **28**(5): 553-559.
18. de Simone, G., R. B. Devereux, M. Chinali, M. J. Roman, E. T. Lee, H. E. Resnick and B. V. Howard (2009). "Metabolic syndrome and left ventricular hypertrophy in the prediction of cardiovascular events: the Strong Heart Study." Nutr Metab Cardiovasc Dis **19**(2): 98-104.
19. Dinh, W., M. Lankisch, W. Nickl, M. Gies, D. Scheyer, F. Kramer, T. Scheffold, T. Krahn, A. Sause and R. Futh (2011). "Metabolic syndrome with or without diabetes contributes to left ventricular diastolic dysfunction." Acta Cardiologica **66**(2): 167-174.
20. Escriba, F., M. L. Gavete, Y. Fermin, C. Perez, N. Gallardo, C. Alvarez, A. Andres, M. Ros and J. M. Carrascosa (2007). "Effect of age and moderate food restriction on insulin sensitivity in Wistar rats: role of adiposity." J Endocrinol **194**(1): 131-141.
21. Esma N Okatan MSc, S. K. M., Hilal Gokturk MD2, Belgin Can MD1, Belma Turan PhD (2015). "High-carbohydrate diet-induced myocardial
22. remodelling in rats." Curr Res Cardiol **2**(1): 5-10.
23. Fontes-Carvalho, R., R. Ladeiras-Lopes, P. Bettencourt, A. Leite-Moreira and A. Azevedo (2015). "Diastolic dysfunction in the diabetic continuum: association with insulin resistance, metabolic syndrome and type 2 diabetes." Cardiovasc Diabetol **14**: 4.
24. Ghezzi, A. C., L. T. Cambri, J. D. Botezelli, C. Ribeiro, R. A. Dalia and M. A. R. de Mello (2012). "Metabolic syndrome markers in wistar rats of different ages." Diabetology & Metabolic Syndrome **4**.
25. Grandi, A. M., A. M. Maresca, E. Giudici, E. Laurita, C. Marchesi, F. Solbiati, E. Nicolini, L. Guasti and A. Venco (2006). "Metabolic syndrome and morphofunctional characteristics of the left ventricle in clinically hypertensive nondiabetic subjects." Am J Hypertens **19**(2): 199-205.
26. Guerra, F., L. Mancinelli, L. Angelini, M. Fortunati, A. Rappelli, P. Dessi-Fulgheri and R. Sarzani (2011). "The association of left ventricular hypertrophy with metabolic syndrome is dependent on body mass index in hypertensive overweight or obese patients." PLoS One **6**(1): e16630.
27. Hayat, S. A., B. Patel, R. S. Khatrar and R. A. Malik (2004). "Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis and treatment." Clin Sci (Lond) **107**(6): 539-557.
28. Hill, J. A., E. N. Olson and K. K. Griendling (2012). Muscle : fundamental biology and mechanisms of disease. Amsterdam ; London, Academic Press.
29. Hiriart, M., C. Sanchez-Soto, C. M. Diaz-Garcia, D. T. Castanares, M. Avitia, M. Velasco, J. Mas-Oliva, M. Macias-Silva, C. Gonzalez-Villalpando, B. Delgado-Coello, M. Sosa-Garrocho, R. Vidaltamayo and D. Fuentes-Silva (2014). "Hyperinsulinemia is Associated with Increased Soluble Insulin Receptors Release from Hepatocytes." Front Endocrinol (Lausanne) **5**: 95.
30. Hong, T. and R. M. Shaw (2017). "Cardiac T-Tubule Microanatomy and Function." Physiol Rev **97**(1): 227-252.
31. Ibrahim, M., J. Gorelik, M. H. Yacoub and C. M. Terracciano (2011). "The structure and function of cardiac t-tubules in health and disease." Proc Biol Sci **278**(1719): 2714-2723.
32. Kanarek, R. B. and R. Marks-Kaufman (1979). "Developmental aspects of sucrose-induced obesity in rats." Physiol Behav **23**(5): 881-885.
33. Koskinen, T., M. Kahonen, A. Jula, N. Mattsson, T. Laitinen, L. Keltikangas-Jarvinen, J. Viikari, I. Valimaki, T. Ronnema and O. T. Raitakari (2009). "Metabolic syndrome and short-term

- heart rate variability in young adults. The cardiovascular risk in young Finns study." Diabet Med **26**(4): 354-361.
34. Larque, C., M. Velasco, V. Navarro-Tableros, M. Duhne, J. Aguirre, G. Gutierrez-Reyes, J. Moreno, G. Robles-Diaz, E. Hong and M. Hiriart (2011). "Early Endocrine and Molecular Changes in Metabolic Syndrome Models." lubmb Life **63**(10): 831-839.
 35. Malmivuo, J. and R. Plonsey (1995). Bioelectromagnetism : principles and applications of bioelectric and biomagnetic fields. New York ; Oxford, Oxford University Press.
 36. Masugata, H., S. Senda, F. Goda, Y. Yoshihara, K. Yoshikawa, N. Fujita, H. Daikuhara, H. Nakamura, T. Taoka and M. Kohno (2006). "Left ventricular diastolic dysfunction as assessed by echocardiography in metabolic syndrome." Hypertension Research **29**(11): 897-903.
 37. Nerbonne, J. M. and R. S. Kass (2005). "Molecular physiology of cardiac repolarization." Physiol Rev **85**(4): 1205-1253.
 38. Okatan, E. N., A. T. Durak and B. Turan (2016). "Electrophysiological basis of metabolic-syndrome-induced cardiac dysfunction." Canadian Journal of Physiology and Pharmacology **94**(10): 1064-1073.
 39. Palau, N., S. A. Rebuffat, J. Altirriba, S. Piquer, F. A. Hanzu, R. Gomis and A. Barbera (2012). "Role of IGFBP-3 in the Regulation of beta-Cell Mass during Obesity: Adipose Tissue/beta-Cell Cross Talk." Endocrinology **153**(1): 177-187.
 40. Palou, A., X. Remesar, L. Arola, E. Herrera and M. Alemany (1981). "Metabolic effects of short term food deprivation in the rat." Horm Metab Res **13**(6): 326-330.
 41. Peyronnet, R., J. M. Nerbonne and P. Kohl (2016). "Cardiac Mechano-Gated Ion Channels and Arrhythmias." Circ Res **118**(2): 311-329.
 42. Pinto, A. R., A. Ilinykh, M. J. Ivey, J. T. Kuwabara, M. L. D'Antoni, R. Debuque, A. Chandran, L. Wang, K. Arora, N. A. Rosenthal and M. D. Tallquist (2016). "Revisiting Cardiac Cellular Composition." Circ Res **118**(3): 400-409.
 43. Ramon Latorre, J. L.-B., Francisco Bezanilla, Rodolfo Llinás, Ed. (1996). Biofísica y fisiología celular Spain, Universidad de Sevilla.
 44. Reaven, G. M. (1988). "Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease." Diabetes **37**(12): 1595-1607.
 45. Reaven, G. M. and Y. D. Chen (1988). "Role of abnormal free fatty acid metabolism in the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus." Am J Med **85**(5A): 106-112.
 46. Reaven, G. M. and Y. D. Chen (1988). "Role of insulin in regulation of lipoprotein metabolism in diabetes." Diabetes Metab Rev **4**(7): 639-652.
 47. Reaven, G. M., C. Hollenbeck, C. Y. Jeng, M. S. Wu and Y. D. Chen (1988). "Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate, and insulin for 24 h in patients with NIDDM." Diabetes **37**(8): 1020-1024.
 48. Rojas, R., C. A. Aguilar-Salinas, A. Jimenez-Corona, T. Shamah-Levy, J. Rauda, L. Avila-Burgos, S. Villalpando and E. L. Ponce (2010). "Metabolic syndrome in Mexican adults: results from the National Health and Nutrition Survey 2006." Salud Publica Mex **52 Suppl 1**: S11-18.
 49. Rubler, S., J. Dlugash, Y. Z. Yuceoglu, T. Kumral, A. W. Branwood and A. Grishman (1972). "New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis." Am J Cardiol **30**(6): 595-602.
 50. Sackmann-Sala, L., D. E. Berryman, R. D. Munn, E. R. Lubbers and J. J. Kopchick (2012). "Heterogeneity Among White Adipose Tissue Depots in Male C57BL/6J Mice." Obesity **20**(1): 101-111.
 51. Severs, N. J. (1995). "Cardiac muscle cell interaction: from microanatomy to the molecular make-up of the gap junction." Histol Histopathol **10**(2): 481-501.
 52. Severs, N. J. (2000). "The cardiac muscle cell." Bioessays **22**(2): 188-199.

53. Severs, N. J. (2000). "The cardiac muscle cell." Bioessays **22**(2): 188-199.
54. Shen, D. C., S. M. Shieh, M. M. Fuh, D. A. Wu, Y. D. Chen and G. M. Reaven (1988). "Resistance to insulin-stimulated-glucose uptake in patients with hypertension." J Clin Endocrinol Metab **66**(3): 580-583.
55. Shiels, H. A. and E. White (2008). "The Frank-Starling mechanism in vertebrate cardiac myocytes." J Exp Biol **211**(Pt 13): 2005-2013.
56. Steiner, D. F., J. L. Clark, C. Nolan, A. H. Rubenstein, E. Margoliash, B. Aten and P. E. Oyer (1969). "Proinsulin and the biosynthesis of insulin." Recent Prog Horm Res **25**: 207-282.
57. Valensi, P., A. Avignon, A. Sultan, B. Chanu, M. T. Nguyen and E. Cosson (2016). "Atherogenic dyslipidemia and risk of silent coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study." Cardiovascular Diabetology **15**.
58. Vázquez Pérez, E. M. (2012). Alteraciones de la fuerza de contracción y del potencial de acción de los músculos papilares de rata con síndrome metabólico. Químico Farmacobiólogo, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
59. Vincent, G. P., W. P. Pare and G. B. Glavin (1980). "The effects of food deprivation on restraint induced gastric lesions in the rat." Physiol Behav **25**(5): 727-730.
60. von Bibra, H. and M. S. J. Sutton (2010). "Diastolic dysfunction in diabetes and the metabolic syndrome: promising potential for diagnosis and prognosis." Diabetologia **53**(6): 1033-1045.
61. Watanabe, T., L. M. Delbridge, J. O. Bustamante and T. F. McDonald (1983). "Heterogeneity of the Action-Potential in Isolated Rat Ventricular Myocytes and Tissue." Circulation Research **52**(3): 280-290.
62. Watanabe, T., L. M. Delbridge, J. O. Bustamante and T. F. McDonald (1983). "Heterogeneity of the action potential in isolated rat ventricular myocytes and tissue." Circ Res **52**(3): 280-290.
63. Zucker, L. M. and H. N. Antoniades (1972). "Insulin and obesity in the Zucker genetically obese rat "fatty". " Endocrinology **90**(5): 1320-1330.