



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**“DESARROLLO DE UN MODELO DE SÍNDROME METABÓLICO  
EN EL HÁMSTER *Phodopus campbelli* MEDIANTE  
LA ADMINISTRACIÓN DE SACAROSA  
EN EL AGUA DE BEBIDA.”**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**B I Ó L O G O**

**P R E S E N T A:**

**VICTOR MANUEL GARCÍA PIÑA**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**M. en C. AGUSTÍN CARMONA CASTRO**



**Ciudad Universitaria, CD. MX., 2021**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*“El Señor es mi pastor, nada me falta.”*

*Salmo 23:1*

## *Agradecimientos*

*A mi mentora **Amalia Ibarra González**, quien me enseñó a ganarme un lugar en la vida. A veces me gusta pensar que soy tu reflejo...*

*A mis hijos, Isaac y Julián. Han sido el regalo más lindo que Dios me ha dado.*

*A mi madre, por darme la vida y amarme a su manera. Por los recuerdos de hace muchos años que aún mantengo en mi memoria. Te amo mamá.*

*A mi padre. Nos ha tocado “conocernos” de adultos: encontrándonos como dos amigos. Te amo papá.*

*A mi tutor de tesis y amigo en la vida Agustín Carmona Castro. Por tanto apoyo y confianza depositados en mí desde el 2012. En usted encuentro la perseverancia de quién se mantiene de pie aun con los vientos en contra. La vida nos tiene reservado sólo lo mejor... qué siga cosechando logros como hasta hoy.*

*A mis sinodales, por el apoyo y los conocimientos brindados para mi formación profesional. Gracias por su disposición y por compartir su sabiduría.*

*A Ramsés mi buen amigo, mi hermano. Gracias por creer en mí y por estar ahí en todo momento.*

*A ti Tati, por todo el apoyo brindado hasta el día de hoy y por ser una excepcional madre para nuestros hijos. Dios te colme de bendiciones. ¡Gracias!*

*A mis amigos y compañeros de la carrera. Por tantos buenos recuerdos: Vero, Dante, Andrea, Gisela, Frida, Gabby y Ana.*

*A todo el personal del Bioterio de la Facultad de Ciencias de la UNAM... “el Bioterio”; la segunda casa de muchos a los que “El Prof” ha cobijado.*

*A la AMIC y a su gente bonita, por la muestra de calidez que los caracteriza y una de las razones por la que decidí quedarme. La vida es diferente aquí en Pachuca; tus aires de las cinco de la tarde me atraparon acercándome a un buen corazón.*

# ÍNDICE DE CONTENIDO

<b>I.</b>	<b>RESUMEN.....</b>	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>2</b>
	<b>1. SÍNDROME METABÓLICO (SM).....</b>	<b>2</b>
	<b>1.1 Principales componentes del SM.....</b>	<b>6</b>
	1.1.1. Sobrepeso y obesidad abdominal.....	6
	1.1.2 Resistencia a la Insulina (RI) / hiperinsulinemia.....	12
	1.1.3 Dislipidemia.....	16
	1.1.4 Deterioro de la tolerancia a la glucosa/diabetes mellitus tipo 2 (DM2).....	16
	1.1.5 Esteatosis hepática no alcohólica (EHNA).....	18
	1.1.6 Hipertensión (HTA).....	19
	1.1.7. Ácido úrico e hiperuricemia.....	22
	<b>2. MODELOS ANIMALES DE SÍNDROME METABÓLICO.....</b>	<b>23</b>
	<b>3. BIOLOGÍA DEL HAMSTER <i>Phodopus campbelli</i>.....</b>	<b>26</b>
	3.1 Hábitos alimentarios.....	27
<b>III.</b>	<b>ANTECEDENTES.....</b>	<b>28</b>
<b>IV.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>29</b>
<b>V.</b>	<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>29</b>
<b>VI.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>30</b>
<b>VII.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>31</b>
<b>VIII.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>37</b>
<b>IX.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>48</b>
<b>X.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>55</b>
<b>XI.</b>	<b>LITERATURA CITADA.....</b>	<b>56</b>

## I. RESUMEN

El Síndrome Metabólico (SM) está conformado por un grupo de alteraciones que bajo ciertas circunstancias conllevan al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), trastornos del aparato locomotor y algunos tipos de cáncer. Como parte del SM se incluye la presencia de obesidad visceral y más de dos de los siguientes criterios clínicos: dislipidemia, hipertrigliceridemia, bajo colesterol HDL, hipertensión y/o hiperglucemia moderada en ayuno. Adicionalmente, también se considera la distribución corporal anormal de grasa, el incremento de la dislipidemia aterogénica, la presencia de hiperglucemia postprandial, y el desarrollo de resistencia a la insulina (RI) y esteatosis hepática no alcohólica (EHNA). La hiperleptinemia por el desarrollo de resistencia a la leptina también puede constituir un componente etiológico del SM, ya sea porque se origine directamente o por influencia de la pérdida de la sensibilidad a insulina. El SM constituye un problema de salud importante a nivel mundial.

En México su prevalencia en adultos es del 49.8%. La etiología del SM incluye factores hereditarios y adquiridos; como los malos hábitos alimenticios altos en calorías, un estilo de vida sedentario, la presencia de obesidad, entre otros. La mayor parte de la investigación sobre el SM principalmente se enfoca al estudio de los factores de riesgo que contribuyen a su desarrollo en la especie humana y durante varias décadas para su estudio se han utilizado diferentes modelos animales, los cuales espontáneamente o de manera inducida desarrollan algunos de los trastornos metabólicos presentes en los humanos con esta enfermedad. Aunque el uso de estos modelos ha sido de vital importancia para comprender el papel de sus factores de riesgo, plantear nuevas hipótesis, descubrir los mecanismos patofisiológicos involucrados en su origen y desarrollar nuevos tratamientos, no existe un modelo animal que manifieste todas las alteraciones clínicas observadas en el SM humano.

El presente trabajo tuvo como objetivo desarrollar un modelo que presente las alteraciones más características del SM humano en el hámster *Phodopus campbelli* mediante el consumo crónico de una dieta alta en sacarosa (DAS). Este estudio fue realizado durante un período de 11 meses, utilizando una población de 24 hámsteres machos recién destetados de 30 días de edad, los cuales fueron divididos en dos grupos: uno de los grupos fue alimentado con una DAS (solución con 30% de sacarosa) administrada como agua de bebida y el grupo control fue mantenido con una dieta normoglucídica estándar, cada uno estuvo integrado por 12 individuos, se determinó en ellos el consumo de alimento, el peso corporal y el incremento final de peso. Siete meses después de iniciado el tratamiento se determinó la prevalencia y el grado de obesidad, así como el contenido corporal de tejido adiposo. También se evaluaron los siguientes parámetros bioquímicos: tolerancia a la glucosa, concentración sanguínea de triglicéridos (TG), colesterol total (COT) y los niveles plasmáticos de ácido úrico (AU). Al término del estudio se determinó la ganancia de peso corporal y se realizó el análisis histopatológico del hígado para determinar el desarrollo de EHNA.

Los resultados mostraron que no existieron diferencias estadísticas significativas al comparar el consumo de alimento de ambos grupos. A partir del segundo mes y hasta el final del estudio, el grupo con DAS exhibió un incremento de su peso corporal. Con respecto a la ganancia de peso corporal, al término del período experimental los hámsteres con DAS mostraron un peso final significativamente más elevado ( $p < 0.05$ ), siendo la ganancia de peso y el peso final del grupo alimentado con DAS 84.9 % y 36.7% más altos que los mostrados por grupo control, respectivamente.

A los 7 meses de este estudio el grupo alimentado con una DAS exhibió un incremento significativo del contenido de tejido adiposo con respecto al grupo control ( $p < 0.05$ ), y al final del tratamiento todos los hámsteres del grupo con DAS ( $n=12$ ) exhibieron obesidad severa. Asimismo, durante este período experimental la curva de tolerancia a la glucosa de los hámsteres alimentados con la DAS en cada tiempo en el que se cuantificó la glucemia postprandial no mostró diferencias estadísticas significativas con respecto al grupo control, y estos después de 120 minutos retornaron a un estado glucémico similar al basal. No obstante estos resultados, el área bajo la curva de glucosa (AUC) de los hámsteres alimentados con DAS presentó diferencias significativas al compararse con la del grupo control y un incremento del 21 % con respecto a la exhibida por éste. Tanto los niveles de TG, COT y AU del grupo alimentado con DAS fueron significativamente más altos que los observados en el grupo control ( $p < 0.05$ ), y al finalizar el estudio todos los hámsteres del grupo con DAS desarrollaron EHNA microvesicular de II grado.

Estas evidencias permiten concluir que la DAS indujo en el hámster *Phodopus campbelli* las siguientes comorbilidades características del SM humano: obesidad sin la presencia de hiperfagia, un mayor contenido corporal de tejido adiposo, un leve deterioro de la tolerancia glucosa, pero sin el desarrollo de resistencia a la insulina (RI), dislipidemia (caracterizada por la presencia de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia), hiperuricemia y EHNA.

## II. INTRODUCCIÓN

### 1. SÍNDROME METABÓLICO

El SM es considerado una asociación de alteraciones que pueden presentarse de manera simultánea o bien en forma secuencial en una misma persona. La etiología del SM es compleja, pues se sabe que puede ser causado por la interacción de factores genéticos y ambientales; entre las que se incluyen alimentación abundante y alta en calorías, estilo de vida sedentario, desarrollo de obesidad, envejecimiento, alteraciones endocrinológicas (Carrillo *et al.*, 2006; Lizarzaburu, 2013; Pineda, 2008). En las últimas décadas el SM se ha convertido a nivel internacional en un problema de salud de alto impacto (Bello *et al.*, 2012; González *et al.*, 2008). Existen publicaciones a principios del siglo pasado donde se habla de la asociación de diversas alteraciones clínicas con este síndrome, entre ellas la DM2, la hipertensión arterial (HTA), la dislipidemia, la enfermedad cardiovascular y coronaria. Reaven en 1988 propone la denominación de síndrome “X”, sugiriendo la resistencia a la insulina (RI) como el mecanismo patofisiológico involucrado en su desarrollo. En la Tabla 1 se indican los componentes propuestos por Reaven (Reaven *et al.*, 1988) para el diagnóstico del SM.

**Tabla 1.** Componentes del SM propuestos por Reaven en 1988

• Resistencia a la insulina (RI)
• Intolerancia a la glucosa
• Hiperinsulinemia
• Aumento de triglicéridos y de lipoproteínas de colesterol de baja densidad (cLDL)
• Disminución de lipoproteínas de colesterol de alta densidad (cHDL)
• Hipertensión arterial

Entre las diferentes denominaciones que se le han atribuido al síndrome X, encontramos que también se le han agregado nuevas alteraciones para su diagnóstico. Es así que Kaplan, en 1989 (Kaplan, 1989), lo denominó “cuarteto mortal”, indicando que entre los factores que lo caracterizaban se incluían la presencia obesidad toracoabdominal, intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia

e HTA. Posteriormente, se han referido a él como síndrome X plus, síndrome plurimetabólico, síndrome de RI, entre otros (Pineda, 2008).

En la literatura se habla sobre la existencia de múltiples definiciones que provocan confusión e impiden comparar los diferentes estudios que se han realizado con respecto al SM, dado que en función de la definición que se emplea, el diagnóstico, la estimación de la prevalencia, y la predicción del riesgo cardiovascular (RCV) pueden variar (Castillo *et al.*, 2017). En este contexto, en 1999 la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso la denominación de síndrome metabólico (World Health Organization, 1999), adicionando a los criterios de diagnóstico del SM la presencia de intolerancia a la glucosa (o bien diabetes) y/o de RI, además de dos o más de las alteraciones que se incluyen en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Definición del SM propuesto por la OMS, 1999

**Diabetes o alteración de la tolerancia a la glucosa o RI\*, más dos o más de los factores siguientes:**

1. Obesidad: índice de masa abdominal (IMA) > 30 o circunferencia de cintura > 0.9 en los varones y >0.85 en las mujeres.
2. Dislipidemia: triglicéridos > 1.7 mmol/l o cHDL<0.9 en los varones y <1.0 en las mujeres.
3. Hipertensión: presión arterial  $\geq$  140/90 mmHg o tratamiento medicamentoso.
4. Microalbuminuria: excreción de albúmina  $\geq$ 20  $\mu$ g/min

OMS: Organización Mundial de la Salud

\*Definida como el nivel superior de la concentración de insulina en ayunas en persona no diabéticas.

El SM se asocia a una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular y coronaria lo que le confiere una relevancia indispensable para su estudio. En suma, con el incremento de los desencadenantes del SM, obesidad, RI y dislipidemia, se convierte en la causa principal del incremento epidemiológico actual de la DM2.

En el año 2001, el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos en la celebración del III Panel de Tratamiento del Adulto (ATP-III) del Programa Nacional de Educación en Colesterol, exhibió una revisión de los criterios para diagnóstico del síndrome metabólico (ATP-III, 2001). Lo que contrasta con la definición dada por la OMS en 1999, estos criterios indican que no es necesario demostrar directamente



la presencia de RI. Si nos ajustamos a estos nuevos criterios, entonces el diagnóstico del SM puede establecerse por la presencia de tres o más de las siguientes alteraciones: obesidad abdominal, triglicéridos altos, c-HDL bajo, hipertensión e hiperglucemia en ayunas, como es posible observarlo en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Definición de SM propuesto por el ATP-III, 2001

<b>Tres o más de los siguientes factores</b>
1. Obesidad central: circunferencia de cintura > 102 cm en los varones y > 88 cm en las mujeres.
2. Hipertrigliceridemia: triglicéridos $\geq$ 1.7 mmol/l
3. Disminución de cHDL: <1.0 mmol/l en los varones y <1.3 mmol/l en las mujeres.
4. Hipertensión: presión arterial $\geq$ 130/85 mmHg o tratamiento medicamentoso.
5. Glucemia en ayunas $\geq$ 6.1 mmol/l

ATP-III: III Panel de Tratamiento del Adulto del Programa Nacional de Educación en Colesterol, 2001

En el año 2003, la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE; Bloomgarden, 2003) unificó y publicó una serie de criterios para el diagnóstico del SM, dando suma importancia en la práctica de la prueba de tolerancia a la glucosa con el fin de retomar el papel central de la RI, denominando nuevamente al síndrome como síndrome de resistencia a la insulina (Einhorn *et al.*, 2003), de forma similar que lo hizo en ese mismo año el Grupo Europeo para el estudio para la Resistencia a la Insulina (EGIR), modificando esta definición y cambiando puntos de corte de los criterios, excluyendo la microalbuminuria y destacando la hiperinsulinemia (Balkau y Charles, 1999). Estos nuevos criterios se sumaron a los establecidos por la OMS y el ATP III (World Health Organization, 1999; ATP-III, 2001), y no son más que una combinación de ambos como puede observarse en la Tabla 4.

**Tabla 4.** Definición de SM propuesto por la AACE, 2003

<b>Diagnostico con base al criterio clínico, factores de riesgo a tomar:</b>
1. cHDL < 40 mg/dL en varones y < 50 mg/dL en mujeres.
2. Triglicéridos ≥ 150 mg/dL
3. Presión arterial ≥ 130/85 mmHg
4. Glucosa en ayunas > 100 mg/dL
5. Glucosa 2 h: 140 mg/dL
6. Índice de masa corporal elevado

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists, 2003

Por otro lado, de acuerdo a los criterios del 2005 propuestos por la Federación Internacional de Diabetes (IDF) (Zimmet *et al.*, 2005), entre los trastornos normalmente observados en el SM se incluyen: obesidad abdominal, más otras dos de las siguientes alteraciones clínicas: dislipidemia (hipertrigliceridemia y niveles reducidos de cHDL), hipertensión y/o hiperglucemia moderada en ayuno (International Diabetes Federation, 2018).

**Tabla 5.** Definición de SM propuesto por la IDF, 2005

1. Circunferencia cintura (cm) = 94 en hombres o = 80 en mujeres
2. Glucosa en ayunas (mg/dL) = 100 o DM2
3. Presión arterial (mmHg) ≥ 130 PAS o ≥ 85 PAD*
4. cHDL (mg/dL) < 40 en hombres o < 50 en mujeres*
5. Triglicéridos (mg/dL) = 150*

IDF: International Diabetes Federation

\*Tratamiento específico para la anomalía y/o tratamiento farmacológico para la condición.

PAS: Presión arterial sistólica

PAD: Presión arterial diastólica

El diagnóstico del SM en la actualidad se lleva a cabo con base en los criterios propuestos en el año 2009 tras llegar a un consenso entre varias organizaciones (Carrasco *et al.*, 2013), los acuerdos se basan en mantener los criterios sugeridos por la ATP III-2001 (ATP-III, 2001), no obstante para la diagnosis del SM se requiere que al menos 3 de 5 alteraciones se tomen en cuenta, así mismo considerando niveles de hiperglucemia en ayunas de 100 mg/dl, debiendo definirse en los

diferentes países el punto de corte de la circunferencia de cintura, esto depende de las características particulares de cada población. En diversos estudios experimentales o de investigación con animales de laboratorio, se han considerado como criterios adicionales de diagnóstico para este síndrome la presencia de hiperinsulinemia, de RI y el desarrollo de intolerancia a la glucosa, también se toma en cuenta la distribución anormal de tejido adiposo, el aumento de parámetros aterogénicos (apolipoproteínas B, partículas pequeñas de LDL), el desarrollo de hiperuricemia y la existencia de microalbuminuria (Alberti *et al.*, 2006; Ford, *et al.*, 2002). Recientemente, a este grupo de componentes etiológicos del SM se ha adicionado la hiperleptinemia o resistencia a leptina, ya sea que se origine de manera directa o por influencia de la pérdida de la sensibilidad a insulina (Varga, *et al.*, 2010).

## **1.1 Principales componentes del SM**

### **1.1.1. Sobrepeso y obesidad abdominal**

El sobrepeso y la obesidad se producen debido al aumento del tamaño y de la cantidad de las células grasas en el organismo. El tejido adiposo es el principal sitio de depósito de ácidos grasos en forma de triglicéridos; después de ser liberados por los adipocitos, los ácidos grasos son transportados con la albúmina y removidos rápidamente de la circulación. La lipólisis es inhibida por la insulina y estimulada por las catecolaminas, el cortisol y la hormona del crecimiento (Hertzel, *et al.*, 2008). La obesidad es una afección grave que puede constituirse en el principal promotor de diversas complicaciones; entre ellas el desarrollo de SM, presión arterial alta, aterosclerosis, enfermedad cardíaca, DM2, niveles elevados de colesterol en sangre, distintos tipos de cáncer y trastornos del sueño (National Institute of Mental Health, 2018).

Para detectar y diagnosticar la presencia de sobrepeso y la obesidad en las personas, la medicina clínica preventiva utiliza como parámetros indicativos el índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de la cintura (National Institute of Mental Health, 2018), sin embargo, es conveniente señalar que los rangos de estos

índices no pueden aplicarse de manera general a todos los fenotipos, ya que pueden variar de acuerdo con los grupos étnicos. No obstante, en el humano el índice de circunferencia de la cintura aún es considerado el marcador más útil y exacto para determinar obesidad central al correlacionarse con la grasa abdominal total determinada por tomografía computarizada.

En los animales aunque también se ha utilizado el IMC, no existe tampoco un rango general del IMC que pueda ser aplicado a todas las especies animales, por lo que se han utilizado diferentes indicadores indirectos que permiten evaluar el peso corporal y determinar la presencia de sobrepeso o de obesidad en un animal; entre estos indicadores se incluyen el índice de obesidad de Lee, la cantidad de adiposidad visceral, el contenido de grasa epididimaria y la evaluación del estado general del cuerpo mediante una calificación de su condición, lo cual de una manera indirecta permite evaluar el peso corporal de un animal por medio de la observación y la palpación (Ullman-Cullere y Foltz, 1999) (Fig. 2).

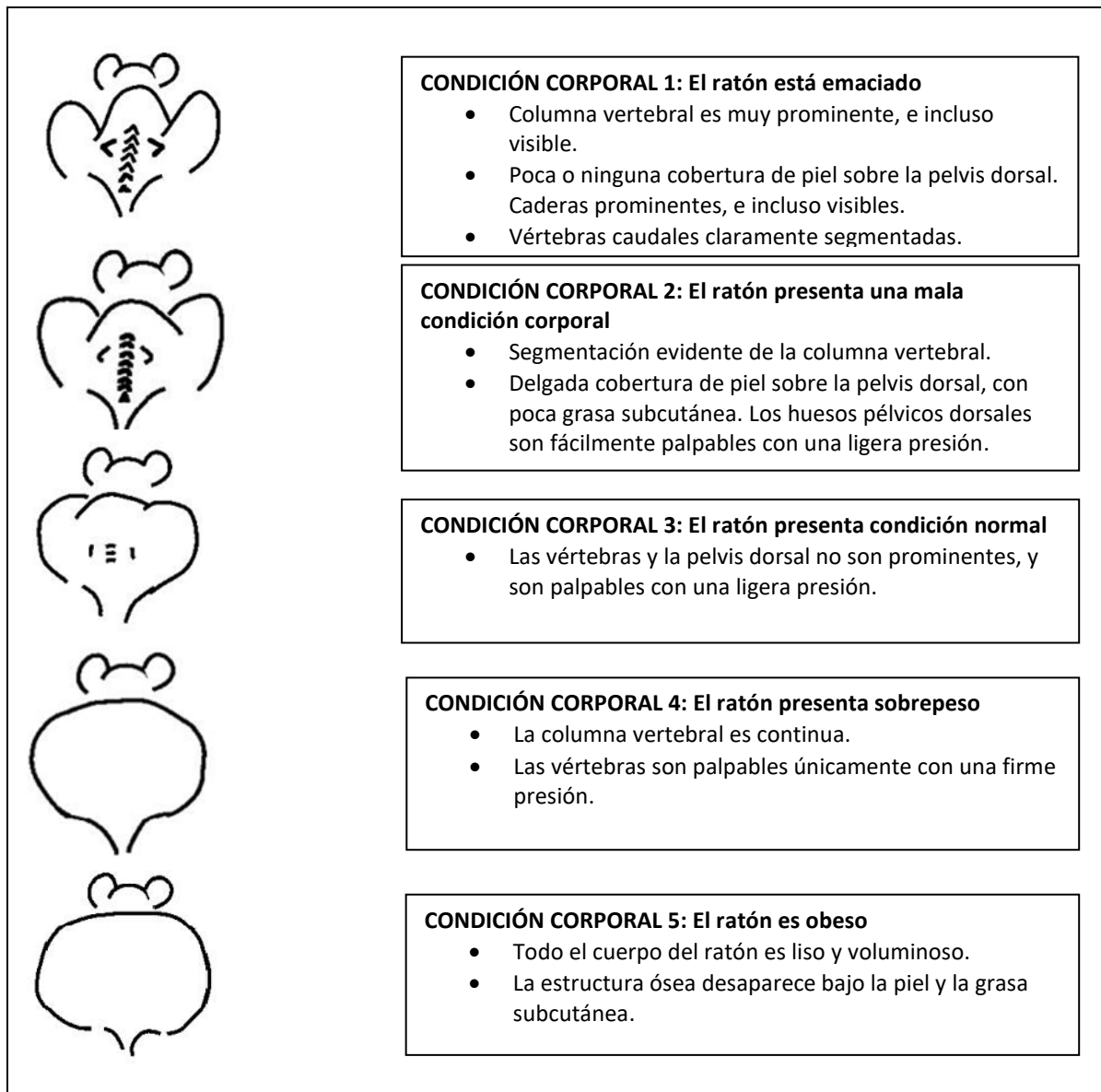


Figura 2. Evaluación del estado general del cuerpo de un ratón. Al calificarse la condición del cuerpo se tiene una manera de evaluar el peso corporal de un animal por medio de la observación y la palpación. Modificado de Ullman-Cullere, M. H and Foltz, J. (1999).

Diversos estudios han demostrado la asociación entre la obesidad visceral y el síndrome metabólico, una de las principales consecuencias fisiopatológicas de la obesidad es la expansión del tejido adiposo y la disfunción de los adipocitos, lo cual se ha vinculado con alteraciones en la secreción y actividad de las diferentes adipocitocinas y factores proinflamatorios producidos por el tejido adiposo, circunstancias que contribuyen al desarrollo de RI y de otras anomalías metabólicas observadas en el SM, Tabla 6 y 7.

**Tabla 6.** Actividad fisiológica de las diferentes adipocitocinas producidas por el tejido adiposo (Postic y Girard, 2008; Sánchez *et al.*, 2010; Sánchez *et al.*, 2008; Weisberg *et al.*, 2003).

Hormona	Factores que regulan su expresión y secreción	Actividad fisiológica
Leptina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Su secreción se incrementa por la insulina, los glucocorticoides, el (TNF-<math>\alpha</math>) y los estrógenos.</li> <li>• Sus niveles disminuyen por la actividad beta adrenérgica (<math>\beta</math>-adrenérgica), andrógenos y agonistas del receptor activador de la proliferación peroxisomal-<math>\gamma</math> (PPAR-<math>\gamma</math>).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduce la ingesta de alimentos estimulando la saciedad, reduce la adiposidad y el peso (estimula la oxidación de los ácidos grasos, la lipólisis de triglicéridos, y la captación de glucosa) incrementando el gasto energético.</li> <li>• Reduce la expresión de la proteína de unión al elemento de respuesta a los esteroides 1c (SREBP1c) en tejido adiposo, lo que contribuye a inhibir la lipogénesis.</li> <li>• También inhibe la secreción de insulina a nivel de las células pancreáticas-<math>\beta</math>.</li> </ul>
Adiponectina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Su incremento celular es controlado por PPAR-<math>\gamma</math>.</li> <li>• Aumenta la sensibilidad a la insulina.</li> <li>• Su síntesis es inhibida por el TNF-<math>\alpha</math>, la IL-6, agonistas <math>\beta</math> adrenérgicos y glucocorticoides</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminuye la resistencia a insulina, ya que incrementa la fosforilación de las tirosina cinasas del receptor de insulina provocando un aumento en la sensibilidad a la insulina</li> <li>• Disminuye la respuesta inflamatoria endotelial, por lo que tiene propiedades antiinflamatorias, antiaterogénicas, y efectos beneficiosos sobre los trastornos cardiovasculares y ateroscleróticos.</li> <li>• Inhibe las moléculas de adhesión en células endoteliales.</li> <li>• Decrece la expresión de enzimas gluconeogénicas, la gluconeogénesis hepática y la producción hepática de glucosa.</li> <li>• La reducción de sus niveles plasmáticos se asocia con hiperglucemia.</li> <li>• Su incremento reduce los valores plasmáticos de ácidos grasos libres y triglicéridos.</li> <li>• Reduce la producción y actividad de la IL-6 y el TNF-<math>\alpha</math>.</li> <li>• Induce la producción de interleucina 10 (IL-10) y del antagonista del receptor de interleucina 1 (IL-1).</li> </ul>
Resistina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polipéptido secretado por los adipocitos, aunque también puede producirse en los macrófagos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Su incremento genera hiperglucemia y RI en el músculo e hígado.</li> <li>• Su inhibición reduce la hiperglucemia en ratas obesas con RI.</li> </ul>
Interleucina 6 (IL-6)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es una citoquina proinflamatoria originada en el tejido adiposo. Sin embargo, la mayor parte de la IL-6 deriva de su estroma vascular.</li> <li>• Su expresión en los adipocitos es inducida por el TNF-<math>\alpha</math>, los corticoides, la leptina y las catecolaminas</li> <li>• Su producción y su concentración en plasma se correlaciona positivamente con los depósitos de tejido adiposo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibe la producción de adiponectina.</li> <li>• Regula positivamente la producción del factor de crecimiento endotelial vascular en los adipocitos viscerales y subcutáneos (estimulando la angiogénesis durante el crecimiento del tejido adiposo).</li> </ul>
Inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es producido por las células del estroma del tejido adiposo.</li> <li>• Su secreción es estimulada por la insulina, el factor de crecimiento transformante beta (TGF-<math>\beta</math>) y el TNF-<math>\alpha</math>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es el regulador de la cascada de la coagulación.</li> <li>• Decrece la actividad de serina proteasas (serpinas).</li> </ul>

<p>Factor de necrosis tumoral-<math>\alpha</math> (TNF- <math>\alpha</math>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es secretado por los macrófagos del tejido adiposo y los adipocitos.</li> <li>• Proporciona un enlace molecular clave entre obesidad y un estado inflamatorio crónico.</li> <li>• Es estimulado por el estrés del retículo endoplasmático y la respuesta a proteínas mal plegadas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es una molécula pro-inflamatoria.</li> <li>• Implicada en la supervivencia celular, la apoptosis, la citotoxicidad y en la producción de IL-1 e IL-6.</li> <li>• Disminuye la expresión de los transportadores de ácidos grasos en adipocitos decreciendo la captación de los mismos desde la circulación y contribuyendo a la dislipemia.</li> <li>• Reduce la lipogénesis (captación de ácidos grasos libres y síntesis de triglicéridos).</li> <li>• Regula la síntesis de leptina, del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), la proteína complejo adaptador (aP2) y la proteína transportadora de glucosa (GLUT4).</li> </ul>
<p>Receptor activador de la proliferación peroxisomal (PPAR-<math>\gamma</math>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PPAR estimula la proliferación de los peroxisomas, e incrementa la actividad de varias enzimas responsables de la <math>\beta</math> y co-oxidación de ácidos grasos. PPAR participa en la regulación de las vías metabólicas relacionadas con el balance energético (metabolismo lipídico, gluconeogénesis y termogénesis).</li> <li>• Asimismo participa en la producción de citoquinas involucradas en el proceso inflamatorio, en el control del crecimiento y diferenciación celular normal (adipogénesis, desarrollo de macrófagos) y también, en la proliferación celular neoplásica.</li> <li>• Esta familia de receptores nucleares media los efectos, a nivel del control de la expresión génica, de las hormonas esteroideas, de los glucocorticoides, de la tiroxina, del ácido retinoico y de la vitamina D.</li> <li>• PPAR-<math>\gamma</math> se expresa predominantemente en el tejido adiposo blanco y en niveles más bajos, en el bazo, en el intestino, en los ganglios linfáticos.</li> <li>• Regula la diferenciación de las células precursoras de los adipocitos y favorece la acumulación de triglicéridos en ellas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Participa en la diferenciación del adipocito.</li> <li>• Involucrado en la adipogénesis y el metabolismo de lípidos y glucosa.</li> <li>• Estimula la captación de los ácidos grasos, de la proteína transportadora de ácidos grasos, la lipoproteína lipasa (LPL), la proteína ligadora de ácidos grasos (FABP) y la acil-CoA sintasa.</li> <li>• Contribuye a la esterificación de los triglicéridos en una acción concertada con otro factor de transcripción SREBP -isoforma SREBP-1c- que regula la lipogénesis para el llenado de las gotas lipídicas.</li> <li>• Es un mediador en el mantenimiento de la sensibilidad a la insulina; protegiendo al tejido no adiposo de la sobrecarga de lípidos y garantizando la apropiada producción de adipocitocinas por los adipocitos.</li> <li>• Modula directamente la vía de transducción de la señal de la insulina en el tejido adiposo (vía de señalización de la fosfatidilinositol- 3-kinasa (PI3K)).</li> <li>• Aumenta la actividad del GLUT4.</li> </ul>
<p>Ghrelin</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es ligando endógeno del receptor secretagogo de la hormona de crecimiento producido en el estómago.</li> <li>• La secreción de grelina aumenta antes de comer y disminuye después de comer. En ayuno prolongado, los niveles de grelina se incrementan.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimula la ingesta de alimento.</li> </ul>

**Tabla 7.** Actividad de las diferentes adipocitocinas producidas por el tejido adiposo durante el estado de obesidad (Postic y Girard, 2008; Sánchez *et al.*, 2010; Sánchez *et al.*, 2008; Weisberg *et al.*, 2003).

Hormona	Situación en estado de obesidad	Efectos en estado de obesidad
Leptina	Hiperleptinemia y resistencia a la leptina.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hiperfagia. Reducción del gasto energético, decremento de las hormonas tiroideas, reproductivas y supresión inmunológica.</li> </ul>
Adiponectina	Concentración reducida	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desarrollo de intolerancia a la glucosa, RI, DM2, disfunción endotelial, dislipidemia e hipertensión.</li> <li>La adiponectina aumenta la entrada y la oxidación de los ácidos grasos en el músculo e inhibe la gluconeogénesis hepática.</li> </ul>
Resistina	Concentraciones elevadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desarrollo de intolerancia a la glucosa, RI y DM2.</li> <li>Daño endotelial, contribuye al desarrollo de aterosclerosis al estimular endotelina-1 (ET-1), así como la expresión de moléculas de adhesión como la proteína de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1) y la proteína quimioattractante de monocitos (MCP-1).</li> </ul>
IL-6	Concentraciones elevadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estimula la secreción de triglicéridos por el hígado, por lo tanto, contribuye a la hipertrigliceridemia.</li> <li>Participa en el desarrollo de arterioesclerosis.</li> </ul>
(PAI-1)	Niveles elevados	<ul style="list-style-type: none"> <li>Su incremento lleva a una disminución de la fibrinólisis y a un estado de hipercoagulabilidad que favorece el desarrollo de gluconeogénesis hepática arterioesclerosis o protrombótico.</li> <li>Es una proteína de fase aguda en procesos inflamatorios.</li> <li>Contribuye directamente al desarrollo de RI, DM2, hipertrofia del tejido adiposo, y a la distribución abdominal del tejido adiposo.</li> </ul>
TNF- $\alpha$	Niveles elevados	<ul style="list-style-type: none"> <li>Induce RI incrementando la fosforilación de la serina del IRS-1, lo cual atenúa la fosforilación normal de la tirosina del IRS-1 y la señalización en la cadena de la insulina en el músculo esquelético.</li> <li>Incrementa en el tejido adiposo la lipólisis y la secreción de los ácidos grasos,</li> <li>Asociado con enfermedad cardiovascular, pues contribuye a la disfunción endotelial, y estimula la producción de Proteína C reactiva, favoreciendo el desarrollo de procesos inflamatorios locales y sistémicos al activar factor nuclear kappa B (NFkB), lo cual favorece la formación de moléculas de adhesión y el daño de la pared vascular, y en consecuencia el desarrollo de arterioesclerosis.</li> <li>También disminuye los niveles de adiponectina.</li> </ul>
PPAR- $\gamma$	Niveles elevados de RNAm de PPAR- $\gamma$	<ul style="list-style-type: none"> <li>La mutación del gen de PPAR-<math>\gamma</math> se han relacionado con obesidad, hiperlipidemia y RI.</li> </ul>
Ghrelina	Niveles elevados	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incremento de la ingesta de alimento (orexigénica).</li> <li>Reducción del gasto energético.</li> <li>Aumento de la ganancia de peso corporal.</li> <li>Acumulación de tejido adiposo.</li> </ul>



### 1.1.2 Resistencia a la Insulina (RI) / hiperinsulinemia

Bajo condiciones homeostáticas tras la ingesta de alimentos los niveles sanguíneos de glucosa tienden a incrementarse. En respuesta a la hiperglucemia las células  $\beta$  del páncreas inician la secreción de insulina, lo cual contribuye a movilizar la glucosa hacia sus células efectoras ubicadas en el hígado, músculo y el tejido adiposo. Las células de estos tejidos periféricos poseen receptores transmembranales tirosina cinasa con 2 subunidades extracelulares- $\alpha$  unidas por puentes disulfuro a 2 subunidades transmembranales- $\beta$ . Al unirse la insulina a su receptor ocurre la autofosforilación de las subunidades- $\beta$ , lo cual induce su unión a las proteínas del sustrato del receptor de la insulina (IRS1, IRS2, IRS3 y IRS4). Las IRS inician a su vez la activación del fosfato de inositol-3-cinasa (PI3K) y del factor de crecimiento proteína de unión al receptor 2 (GRB2), el incremento de esta proteína resulta en la transducción de señales a través de la proteína G (RAS), vinculada con la expresión de numerosos genes. La activación de PI3K fosforila fosfolípidos de la membrana, principalmente fosfato de inositol-3-4,5-trifosfato (PIP3), el PIP3 a su vez activa la proteína cinasa 1 dependiente de PIP3 (PDK1). PDK1 activa a la proteína cinasa B (Akt). Esta cinasa ejerce efectos a través de diversas vías que finalmente regulan la homeostasis de lípidos y carbohidratos (Palou *et al.*, 2000).

La captación de glucosa mediada por la insulina implica la activación de PDK1 que fosforila isoformas de la proteína cinasa C (PKC), la isoforma PKC  $\lambda/\zeta$  fosforila vesículas localizadas en el citoplasma que contienen glucotransportadores (GLUTs), lo que origina tanto su migración como su fusión con la membrana plasmática. Los GLUT1 están presentes en la mayoría de los tejidos, los GLUT2 se encuentran en las células  $\beta$  del páncreas, el hígado, intestino y riñón; GLUT3 se encuentra en neuronas, GLUT4 en el corazón, el tejido adiposo y el músculo esquelético y GLUT5 en el cerebro y los testículos. La translocación de estos glucotransportadores a la membrana celular se traduce en el aumento de la captación de glucosa y de su metabolismo, dichos procesos finalmente permiten el

aprovechamiento de la glucosa como la principal fuente de energía (Carrasco *et al.*, 2013, Palou *et al.*, 2000).

Cuando alguno de los mecanismos celulares descritos anteriormente no se lleva a cabo de manera eficiente, por ejemplo, si el receptor de la insulina no se autofosforila por alguna circunstancia, la insulina no será capaz de unirse adecuadamente. Si ocurre cualquier defecto a nivel post receptor que impida la fosforilación de los sustratos del receptor de la insulina, la activación de las vías intermedias de señalización o la translocación de los glucotransportadores, dará como resultado la RI y el desarrollo de otras alteraciones asociadas. Bajo este contexto, la RI puede interpretarse como la pérdida de la sensibilidad celular para responder a la acción de la insulina, lo cual conduce a la incapacidad de la célula para captar glucosa (Carrasco *et al.*, 2013, Gutiérrez *et al.*, 2017). El resultado inicial de esta disfunción es la presencia de hiperglucemia y un aumento crónico de los niveles sanguíneos de insulina (hiperinsulinemia). Esto genera un círculo vicioso en donde el páncreas sigue emitiendo cada vez más insulina, lo que después de un largo tiempo genera el agotamiento de esta hormona, ocasionando diversos trastornos metabólicos.

A menudo, la RI es asociada con niveles de triglicéridos aumentados, hipertensión y obesidad (González *et al.*, 2011). Separadamente, estos factores aumentan el riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular y de forma conjunta el riesgo se vuelve mucho más serio (Balkau y Charles, 1999; Chávez, 1999; Carrasco *et al.*, 2013; Reaven *et al.*, 1988).

Muchos estudios epidemiológicos han confirmado la relación entre obesidad abdominal, RI, diabetes y otros factores de riesgo para enfermedad coronaria. Uno de los principales factores que contribuye al desarrollo de RI e hiperinsulinemia es el incremento de la liberación de los ácidos grasos libres (AGL) que se produce en el tejido adiposo visceral como consecuencia de la pérdida del efecto antilipolítico de la insulina debido a la presencia de inflamación o RI (Sears y Perry, 2015), ello conlleva a un incremento de la actividad lipolítica de este tejido y a un mayor flujo de AGL hacia el hígado. Se piensa que este hecho sumado al aumento del almacén

de AGL y de la síntesis de VLDL en el hígado, no sólo produce al desarrollo de EHNA, sino que facilita la presencia en el hígado y en el músculo esquelético de estrés oxidativo (un estado de desequilibrio entre la producción y la eliminación de especies reactivas de oxígeno), el cual ha sido asociado a daño mitocondrial y RI. Dado que ambos tejidos son incapaces de almacenar grandes cantidades de AGL, la rápida acumulación de estos en el hígado supera su capacidad para convertirlos en triglicéridos aumentando también la formación de diacilglicerol (DAG) y ceramidas en el hígado. El DAG es un potente activador de las proteínas cinasas C (PKC), las cuales participan en la regulación negativa de la señalización de la insulina, fosforilando al receptor y al sustrato del receptor de la insulina (IRS) en residuos de serina. Sin embargo, se conocen otras dianas de fosforilación de PKC, como la proteína cinasa dependiente de fosfoinositol 1 (PDK1), alterando su actividad enzimática y afectando la posterior activación de la proteína cinasa B (Akt). Al favorecerse la síntesis de ceramidas por un incremento exacerbado de AGL, particularmente de ácido palmítico, se activa el fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PP2A), una fosfatasa que desfosforila a Akt en la treonina 308, y a PKC- $\zeta$  que fosforila a Akt en la treonina 34. En ambos mecanismos, la actividad de Akt es inhibida, alterando la regulación de las vías metabólicas de la insulina y provocando RI (Vázquez *et al.*, 2017).

Al ocurrir inflamación de los adipocitos también se activa la migración de macrófagos M1 al tejido adiposo, lo que conduce al incremento de diversas citocinas proinflamatorias; entre ellas TNF- $\alpha$  IL-1, IL-6 (Sears y Perry, 2015) esta condición incrementa aún más la RI. El incremento de la hiperinsulinemia generado por la RI activa la lipoproteína lipasa de la superficie de los adipocitos, la cual hidroliza a los TG de las lipoproteínas y libera más AGL. Esto conlleva a un mayor flujo de AGL hacia las células adiposas y a un incremento de la síntesis de TG en el tejido adiposo, lo cual se cree que puede llevar al desarrollo estrés del retículo endoplásmico y a la activación de proteínas cinasas inflamatorias, como c-JUN N-terminal quinasa (JNK), el complejo IKK, el factor de iniciación eucariota 2 $\alpha$  cinasa similar a PKR (PERK) y la cinasa IKK $\beta$  (Jiao *et al.*, 2011; Sears y Perry, 2015), aumentando así la RI en el tejido adiposo. Si bien las citocinas que provienen del

tejido adiposo y del hígado pueden tener un impacto importante en el desarrollo de RI en el músculo esquelético, el aumento de AGL en este tejido, particularmente de ácido palmítico también puede incrementar la síntesis de ceramidas, las cuales están fuertemente relacionadas con el desarrollo de RI muscular.

Como anteriormente señalé, la secreción de citocinas proinflamatorias tiene importantes implicaciones para el sistema inmunitario. En este sentido, los receptores tipo Toll (TLR), una familia de receptores transmembranales que pertenecen al sistema inmunitario tienen una participación importante en la patogénesis de la RI, en particular, los TLR-4, ya que estos presentan una elevada expresión y señalización en roedores y humanos con obesidad y RI (Vázquez *et al.*, 2017). Dado que las células pancreáticas  $\beta$  son muy propensas a la toxicidad mediada por agentes inflamatorios, en particular al 12-HETE derivado de aminoácidos (Sears y Perry, 2015), la alteración de las células beta por este factor y desarrollo de lipotoxicidad producido por la acumulación de AGL en su interior finalmente originan en ellas estrés oxidativo. Al ser destruidas las células pancreáticas  $\beta$  por la presencia de esta condición, ya no es posible compensar mediante una mayor secreción de insulina los altos niveles de glucosa sanguínea generados por la RI (Araújo *et al.*, 2013). Recientemente, se ha demostrado que la betatrofina, una hormona presente en los adipocitos y el tejido hepático es capaz de inducir RI y controlar la proliferación de células pancreáticas  $\beta$ . También se ha observado que el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), puede estimular la secreción de insulina y producir hiperplasia de los islotes pancreáticos tanto in vitro como in vivo; por lo cual se piensa que ambas moléculas podrían estar implicadas en el sistema de comunicación entre los tejidos y la respuesta compensadora de las células pancreáticas  $\beta$  ante a la presencia de RI (Araújo *et al.*, 2013).

### **1.1.3 Dislipidemia**

La dislipidemia o hiperlipidemia es una condición patológica caracterizada por el incremento anormal de los niveles sanguíneos de colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de baja densidad (LDL), pequeñas y densas, y una reducción de las lipoproteínas de colesterol de alta densidad (cHDL). Aunque algunos tipos de dislipidemia tienen origen hereditario, la mayoría de las veces su desarrollo se asocia con inadecuados hábitos alimenticios y dietas ricas en carbohidratos y grasas insaturadas (Chen *et al.*, 1995; Klop *et al.*, 2013; Ruotolo y Howard, 2002). Sin embargo, el sedentarismo y el tabaquismo también son considerados factores de riesgo importantes para el desarrollo de esta alteración. En los individuos obesos que posteriormente desarrollan SM uno de los principales factores que contribuye a la presencia de dislipidemia es la hiperinsulinemia crónica observada durante el establecimiento de RI, ya que esta condición conduce a la sobreproducción de lipoproteínas de muy baja densidad ricas en triglicéridos (VLDL-TG). La deficiente activación de la enzima lipoproteína lipasa por la insulina durante el desarrollo de RI, es parcialmente responsable de la reducción de la hidrólisis los triglicéridos de los quilomicrones y de las VLDL-TG, postprandiales y de ayuno, y de la disminución en la producción de partículas de cHDL (Klop *et al.*, 2013; Ruotolo y Howard, 2002; Young y Zechner, 2013).

Al incrementarse los niveles de LDL pequeñas y densas se establece en el organismo el denominado fenotipo lipoproteínico aterogénico (patrón clase B), y las LDL más susceptibles a ser oxidadas constituyen un factor de riesgo importante para el establecimiento de algún proceso aterosclerótico o de la enfermedad arterial coronaria (Brown y Walker, 2016; Carrillo *et al.*, 2006).

### **1.1.4 Deterioro de la tolerancia a la glucosa/diabetes mellitus tipo 2 (DM2)**

En el informe sobre diabetes mellitus de 1980, la OMS (World Health Organization, 1999) definió una categoría denominada deterioro de la tolerancia a la glucosa (intolerancia a la glucosa) como un estado metabólico intermedio entre la homeostasis normal de la glucosa y la presencia de DM2. La presencia de un

deterioro de la tolerancia a la glucosa constituye una situación de riesgo evidente para el desarrollo de DM2 y de enfermedades cardiovasculares (Comité de expertos de la OMS, 1980). Actualmente, en humanos se considera que la glucemia en estado de ayuno se encuentra alterada con cifras entre 6.1 y 6.9 mmol/L, lo que en conjunto el deterioro de la tolerancia a la glucosa constituye un factor de riesgo para el desarrollo de DM2. De hecho, la prevalencia del deterioro de la tolerancia a la glucosa tiende a ser similar a la de esta enfermedad e igualmente se incrementa con la edad (Perich *et al.*, 2002).

Entre los factores vinculados con el deterioro de la tolerancia a la glucosa se han identificado alteraciones tales como el desarrollo de RI y el agotamiento de la reserva pancreática de insulina. La aparición de estas alteraciones depende de factores genéticos y ambientales que conducen a la progresión de estas disfunciones metabólicas. La alteración del metabolismo de la glucosa ocupa un papel trascendental, lo cual depende de varios factores: 1) de la producción de niveles adecuados de receptores de la insulina; 2) de la capacidad de la insulina para unirse a su receptor de membrana celular y conducir a la generación de señales postraduccionales intracelulares; 3) de la eficiencia de proteínas de señalización intermedias que generen procesos de fosforilación intracelular y la traslocación de glucotransportadores del citoplasma hacia la membrana celular; 4) de la capacidad del páncreas para secretar insulina tanto en forma aguda como de manera sostenida; 5) de la eficacia de la insulina para inhibir la producción de glucosa hepática y mejorar el aprovechamiento periférico de la glucosa y 6) de la capacidad de la glucosa para entrar en las células aún en ausencia de insulina (González *et al.*, 2008; González *et al.*, 2017). Bajo esta combinación de resistencia a y deficiencia de insulina, su secreción inicialmente es suficiente para compensar los efectos de la RI, situación difícil de mantener en forma indefinida, y finalmente las células beta pancreáticas pierden la capacidad para mantener un nivel elevado de síntesis y secreción de insulina, desarrollándose un estado de hiperglucemia postprandial, alteraciones de la tolerancia a la glucosa en ayuno y posteriormente la manifestación evidente de DM2 con la presencia de hiperglucemia crónica, que por sí misma reduce la sensibilidad y la secreción de la insulina (glucotoxicidad) a

través de mecanismos aún no bien dilucidados, pero que parte de ellos involucran a las células  $\beta$  con cambios quizá en la expresión de genes que codifican proteínas clave en la secreción de insulina (Manuel y Hernández, 2008).

### **1.1.5 Esteatosis hepática no alcohólica (EHNA)**

La EHNA es una enfermedad producida por el incremento crónico de partículas de VLDL ricas en triglicéridos (VLDL-TG) que provoca la acumulación excesiva de lípidos en las células hepáticas. Se estima que alrededor del 40-80% de las personas que tienen DM2 y del 30-90% de las personas obesas tienen EHNA (National Institute of Mental Health, 2016).

En un estudio Ryder et. al. 2014, demostraron en individuos entre 20 y 59 años de edad con sobrepeso/obesidad aparentemente sanos, la asociación de EHNA con un aumento en la grasa visceral. Concluyendo que la EHNA tuvo relación con el índice de masa corporal y la circunferencia de cintura que se relacionan directamente con el diagnóstico de SM (Ryder *et al.*, 2014).

Uno de los principales factores asociados a esta patología es la presencia de RI, pues bajo este estado la glucosa no captada por el tejido muscular es redirigida hacia el hígado, causando una mayor lipogénesis hepática y un incremento de la producción y secreción de VLDL-TG, principalmente de VLDL1 (Jornayvaz *et al.*, 2010). Debido a la mayor producción hepática de VLDL, se genera una mayor acumulación de lípidos en el hígado, lo cual deteriora la capacidad de la insulina para inhibir la gluconeogénesis y activar la síntesis de glucógeno. En consecuencia, se activa la gluconeogénesis (Ye, 2013). Dado que la lipogénesis no se afecta por el desarrollo de RI, sí está conjuntamente con el incremento de la entrada de glucosa proveniente de la dieta, lo que conlleva a una exacerbación de la lipogénesis agravando la EHNA (Collier *et al.*, 1977; Samuel y Shuman, 2012; Zámbo *et al.*, 2013).

La RI observada durante la obesidad también disminuye la activación de la enzima lipoproteína-lipasa por parte de la insulina, por lo que los remanentes

de quilomicrones y de VLDL se enriquecen con niveles mayores de TG al retornar al hígado (Klop *et al.*, 2013; Young y Zechner, 2013). La combinación de remanentes ricos en TG y un mayor nivel de ácidos grasos libres (AGL) ocasionan que al hígado retorne una mayor cantidad de AGL de lo habitual. Todo ello favorece la acumulación de TG a nivel hepático. En consecuencia, los TG acumulados en el hígado y también utilizados en la síntesis de VLDL provienen de tres fuentes: de los remanentes de VLDL y de quilomicrones, de la lipogénesis hepática y de los ácidos grasos sanguíneos. Las tres fuentes se incrementan en la RI dando lugar a una mayor producción de VLDL del tipo VLDL1, ricos en TG (Tiwari y Siddiqi, 2012).

Al coexistir una mayor producción de VLDL hepáticas y de TG, ocurre una acumulación crónica de lípidos a nivel hepático que lleva a la aparición de EHNA. Este trastorno va desde la simple acumulación de TG en los hepatocitos hasta el surgimiento de la forma más desarrollada de cirrosis con posible progresión a cáncer hepatocelular y muerte, pasando por esteatosis con inflamación lobulillar y fibrosis (Barba, 2008; Busqué *et al.*, 2008; Carrillo *et al.*, 2006; Carvallo *et al.*, 2017; National Institute of Mental Health, 2016; Zámbo *et al.*, 2013).

### **1.1.6 Hipertensión arterial (HTA)**

La obesidad y el exceso de peso son sin duda los principales responsables de la manifestación de un estado aterogénico, es decir, un estado que promueve el desarrollo de alteraciones vasculares y daño cardíaco. Se ha propuesto que la disfunción endotelial causada por inflamación endotelial generalizada es el principal promotor de HTA, aunque también están involucradas la producción aumentada de AGL, la hipertrigliceridemia y la RI (Mathieu *et al.*, 2009). Se sabe que la presencia de estas condiciones puede llevar a una mayor síntesis de LDL y otras lipoproteínas ApoB pro-aterogénicas, tales como lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y VLDL, las cuales penetran la pared vascular desde el plasma a la capa íntima, son retenidas en el espacio subendotelial, conduciendo al infiltrado de macrófagos y células T las mismas interactúan entre sí y con las células de la pared arterial, oxidándose y generando alteraciones pro-aterogénicas (Hajer *et al.*, 2008; Mathieu *et al.*, 2009). Es durante este proceso inflamatorio que se desencadena la

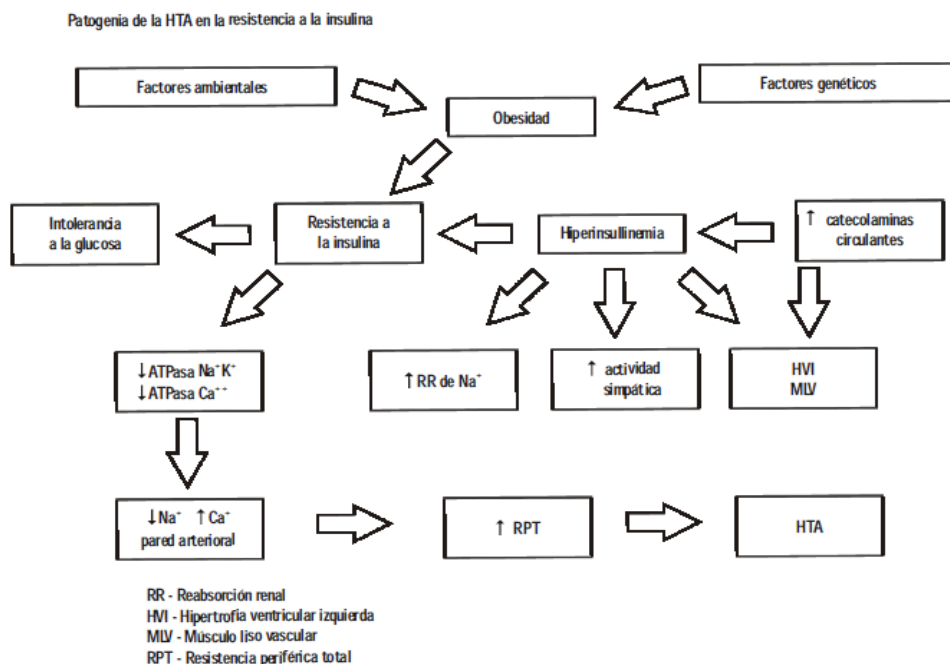


enfermedad cardiovascular en la que tienen una especial participación las adipocitocinas del tejido adiposo visceral, tales como el TNF $\alpha$ , la IL-6, la leptina y la resistina, entre otras (Do Nascimento *et al.*, 2009).

Estudios recientes señalan una estrecha relación entre el sistema nervioso simpático, el sistema renina angiotensina y los adipocitos. Se sabe que la RI observada durante la obesidad tiene una relación compleja y multifactorial con la HTA. Entre los mecanismos implicados se señalan la activación del sistema nervioso simpático por hiperactividad del eje hipotalámico-hipófisis-adrenal con aumento del intercambio Na<sup>+</sup> / H<sup>+</sup> y aumento en la reabsorción tubular de Na<sup>+</sup> (Fruehwald y Schultes, 2011), la hipertrofia del músculo liso vascular secundaria a la acción mitógena de la insulina y la modificación del transporte de iones a través de las membranas celulares que aumenta los niveles citosólicos de calcio (Rodríguez *et al.*, 2002).

Los hipertensos con hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI) presentan cifras de insulina en ayunas significativamente superiores a los hipertensos sin HVI, lo cual demuestra que la RI es un determinante importante del índice de masa del ventrículo izquierdo (Crook, 2002). La insulina por sí misma es capaz de causar hipertrofia del músculo liso vascular al ser el más potente estimulador de su crecimiento mediante el protooncógeno c-myc por medio de receptores del factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1). Se ha comprobado que existe gran similitud de 2 péptidos estimuladores del crecimiento endotelial: IGF-1 e IGF-2 con la proinsulina y con la propia insulina (Ueno, 2000).

Estudios recientes indican el papel de la glucosa en el control de la tensión arterial. Se ha demostrado que eleva la HTA en presencia de disfunción endotelial y que los valores de glucosa en el rango superior al normal se asocian con un incremento de la mortalidad por enfermedad cardiovascular (Fig.3) (Cubeddu, 2002; Ferrannini *et al.*, 1987).



**Figura 3.** Patogenia de la HTA en la resistencia a la insulina

Desde la celebración del III Panel de Tratamiento del Adulto en el 2001, se establecieron como criterios de diagnóstico de hipertensión en humanos valores de >130/85 mm Hg (ATP-III, 2001). La razón por la que la hipertensión arterial está incluida entre los criterios de diagnóstico del SM, es que la reducción de la presión sanguínea por debajo de 130/85 reduce la probabilidad de un evento cardiovascular en pacientes diabéticos o con otros factores de riesgo cardiovascular (Alberti *et al.*, 2009; Grundy, 2008; Guía de Práctica Clínica, 2018; Lizarzaburu, 2013; Serrano *et al.*, 2005; ATP-III, 2002). El riesgo de enfermedad cardiovascular comienza desde la presión arterial 115/75 mm Hg, y con cada incremento de 20 mm Hg en la presión sistólica o 10 mm Hg en la presión diastólica, se dobla el riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. El nivel de 130/85 mm Hg, es límite para personas con condiciones patológicas que impliquen alto riesgo como nefropatía, accidente cerebro-vascular o enfermedad coronaria previa (Alberti *et al.*, 2009; Lizarzaburu, 2013; ATP-III, 2002).

### 1.1.7. Ácido úrico e hiperuricemia

El ácido úrico (AU) es el producto final del metabolismo de las purinas y en el humano es excretado en su mayoría por vía urinaria. La elevación del AU es una alteración común en sujetos con SM y obesidad (Choi y Ford, 2007; Johnson *et al.*, 1999; Nakagawa *et al.*, 2005) y de forma recíproca de los individuos con riesgo de enfermedad cardiovascular, hipertensión y enfermedad renal (ER) padecen hiperuricemia (Johnson *et al.*, 1999). En estudios epidemiológicos se ha documentado que el aumento de AU plasmático se asocia con la industrialización y con la introducción de la dieta tipo occidental en varios países (Nakagawa *et al.*, 2005), especialmente por la utilización excesiva de sacarosa y jarabe de maíz rico en fructosa. Asimismo, la concentración de AU correlaciona con el aumento de riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares en inmigrantes de regiones rurales a las grandes ciudades y en general con el incremento de enfermedades cardiovasculares observado en los países en desarrollo y en los Estados Unidos (Johnson *et al.*, 2005).

Lo anterior se refuerza con los hallazgos encontrados en dos diferentes estudios con respecto a la prevalencia del SM en relación con las concentraciones de ácido úrico, el primero de ellos demostró que el aumento de ácido úrico está asociado a otras alteraciones propias del SM, en escolares y adolescentes obesos chilenos (Castillo *et al.*, 2016). En un segundo estudio clínico, Reyes *et al.*, 2009, encontraron en la población mexicana un incremento de la prevalencia de SM en individuos con hiperuricemia, con 100% de prevalencia en pacientes con concentraciones por arriba de 10 mg/dL, lo que significa que la prevalencia de SM puede ser dependiente de las concentraciones de ácido úrico (Reyes *et al.*, 2009).

La insulina disminuye la producción del AU, aumentando su depuración renal. En un estudio sobre los factores que predisponían a hiperinsulinemia, se demostró que la hiperuricemia (>6.4 mg/dl) se asociaba positivamente con hiperinsulinemia y SM, interpretándose como un factor que indica alta probabilidad de desarrollar ambas alteraciones (Ballantyne *et al.*, 2004).

## 2. MODELOS ANIMALES DE SÍNDROME METABÓLICO

Los modelos animales representan una herramienta útil en el estudio de diversas enfermedades tanto humanas como animales. Particularmente, se utilizan para probar nuevas hipótesis, dilucidar los mecanismos patofisiológicos de alguna enfermedad, o bien, para desarrollar nuevas medidas terapéuticas. Desafortunadamente debido a la complejidad de muchas de estas patologías no existe un modelo animal que sea capaz de reunir o reproducir plenamente todas las alteraciones clínicas que suelen caracterizarlas. Esta situación, desde hace algunas décadas, determinó que una gran diversidad de especies silvestres que exhibían predisposición al desarrollo de alguna enfermedad de interés médico, fueran criadas en condiciones de laboratorio para ser utilizadas como modelos animales de investigación (Ayala *et al.*, 2008; Carmona, 2010).

Aunque algunas de estas especies posteriormente prevalecieron como animales de laboratorio, otras por diversas situaciones dejaron de emplearse o fueron sustituidas por el uso de modelos alternativos (cultivos celulares, animales con sistema nervioso más simple, modelos informáticos, simuladores, etc.). Sin embargo, a diferencia de estos últimos, los animales están integrados por un sistema biológico complejo, muchas veces necesario para ciertos estudios. Una ventaja adicional de los modelos animales es la posibilidad de poder controlar y estandarizar en ellos diversas variables que modifican la respuesta experimental; por ejemplo, factores genéticos, ambientales y microbiológicos. Además, conforme a la normatividad y regulaciones legales de nuestro país hoy podemos realizar en las especies animales de laboratorio procedimientos que aún no son factibles llevarlos a cabo en los humanos (SAGARPA, 2001).

En particular los roedores de laboratorio son los animales más utilizados en el estudio de infinidad de patologías. Existen dos ideas básicas: la primera es que la interpretación de los resultados y la extrapolación de estos de una especie a otra dependen del modelo experimental utilizado. La segunda idea es que no existe un modelo perfectamente extrapolable al hombre, pero puede haber una infinidad de modelos experimentales cuyas respuestas fragmentarias, al converger,

incrementen la significación biológica del fenómeno observado (Calabrese, 1983; Fernández, 2012).

Si bien los resultados obtenidos en los roedores como animales de laboratorio no son directamente extrapolables al humano, éstos ofrecen entre otras las siguientes ventajas: al tratarse de mamíferos, gran parte de los procesos bioquímicos y fisiológicos son muy similares, tiene un tiempo generacional muy corto y un alto índice reproductivo, su talla es pequeña y son relativamente dóciles, bajo condiciones de laboratorio se pueden controlar las variables ambientales y su mantenimiento en cautiverio es fácil y económico, además de ubicarse entre las especies más estudiadas. Existen una gran cantidad de líneas definidas genéticamente, como las cepas consanguíneas y congénitas, así también cientos de roedores con mutaciones o con un gran número de re-arreglos cromosómicos disponibles, de los cuales se conocen sus mapas genéticos y la secuencia completa de su genoma (Bertram y Mark, 2001; De Artinano y Castro, 2009; Einhorn *et al.*, 2003; Gajda *et al.*, 2007; Glaxo Smith Kline, 2008; JAX® Mice 2014; Lee *et al.*, 2009; Panchal y Brown, 2011).

Actualmente, los modelos animales son catalogados según su origen en cinco tipos: 1) espontáneos o mutantes; 2) los derivados por modificaciones genéticas, entre los que se incluyen los animales transgénicos, los knockout, knockin y clonados; 3) los inducidos quirúrgicamente; 4) los inducidos químicamente y 5) los inducidos por medio de la dieta (ver tabla 8) (Anders y Eleazar, 2005; Angelova y Boyadjiev, 2013; Ayala *et al.*, 2008; Kennedy *et al.*, 2010; Noda *et al.*, 2010; Panchal y Brown, 2011; Polotsky, 2007).

En cuanto al último tipo de modelos animales, se han desarrollado numerosos enfoques dietéticos capaces de inducir SM. Entre ellos se incluye el uso de un solo tipo de dieta o una combinación de dietas, como dietas altas en fructosa, altas en sacarosa, altas en grasas, altas en fructosa / altas en grasas o altas en sacarosa / altas en grasas. Varios estudios dietéticos se han convertido en la piedra angular para la investigación del SM, porque la dieta afecta el metabolismo y la regulación de todo el cuerpo a través de efectos sobre las hormonas, metabolismo

de la glucosa y metabolismo de los lípidos (Chang *et al.*, 1990; Jurgens *et al.*, 2005; Kleinert *et al.*, 2018; Panchal y Brown, 2011).

Conjuntamente con los roedores, otros mamíferos son utilizados para estudiar el SM, entre ellos algunas especies domésticas y silvestres que son mantenidas en condiciones de laboratorio (Anders y Eleazar, 2005; Angelova y Boyadjiev, 2013; Ayala *et al.*, 2008; Bertram y Mark, 2001; Cefalu 2006; Chang *et al.*, 1990; De Artinano y Castro, 2009; Gajda *et al.*, 2007; JAX® Mice 2014; Lee *et al.*, 2009). La selección del modelo más adecuado depende del objetivo de estudio; sin embargo, es necesario considerar algunas variables de importancia experimental, tales como la especie, la cepa, el tipo de dieta, la alteración genética, el tratamiento químico o el procedimiento quirúrgico inductor. En la tabla 8, se presenta información sobre los modelos utilizados en el estudio de SM, inducidos con dietas hipercalóricas.

**Tabla 8.** Comparación de algunos parámetros en modelos de síndrome metabólico inducidos con diferentes tipos de dieta.

Especie	Tipo de dieta	Tiempo con dieta (semanas)	Peso final (g)	Parámetros plasmáticos			Referencia	
				Insulina (µM)	Triglicéridos (mM)	Colesterol (mM)		
Ratas Wistar	Alta en sacarosa	5	492 vs 492	252 vs 162	1 vs 0.5		Pagliassotti <i>et al.</i> , 1996	
Ratas Sprague Dawley	Alta en fructosa	7	313 vs 306	253 vs 140	3.72 vs 1.18	2.61 vs 2.38		Oron-Herman <i>et al.</i> , 2008
Hámster dorado	Alta en fructosa	2	155 vs 131	1236 vs 432	3.05 vs 0.95			Kasim-Karakas <i>et al.</i> , 1996
		2	Sin diferencia	210 vs 90	3.7 vs 1.3		4.5 vs 3	Taghibiglou <i>et al.</i> , 2000
Ratones <i>ob/ob</i>	Estándar	13 (edad)	54 vs 27	3692 vs 35	0.97 vs 0.94	4.5 vs 2.4		Shimomura <i>et al.</i> , 1997
Ratones transgénicos aP2-SREBP-1c			17 (edad)	34.2 vs 27.6	400 vs 83	3.5 vs 1.5	4 vs 2	
Ratones C57BL/6	Alta en grasa y fructosa	16	39.2 vs 27.7			3.70 vs 2.07		Tetri <i>et al.</i> , 2008
Hámster dorado	Litogénica con grasa y colesterol	13	150 vs 139		10.3 vs 3.0	15.5 vs 3.6		Hayes <i>et al.</i> , 1992

\*Los valores se presentan como experimental vs control

### 3. BIOLOGÍA DE EL HÁMSTER *Phodopus campbelli*

El hámster enano *Phodopus campbelli* es una especie de roedor miomorfo que pertenece al Orden Rodentia de la familia Cricetidae, originario de las llanuras desérticas y estepas de Siberia y Mongolia septentrional en las localidades de Kazajstán, Tuva, Transbaikalia, Heilongjiang, Nei Mongol y Xinjiang (Allen, 1938; Robinson, 1993; Sima y Shafrir, 2007), (Fig. 1). Está estrechamente relacionado con el Hámster Siberiano *Phodopus sungorus* (Lecker *et al.*, 2010; Sokolov y Vasil'ev,

1993; Weisberg *et al.*, 2003). Según los trabajos recopilados por Ross (Ross, 1995): los animales en condiciones de cautiverio se reproducen durante todo el año, observándose los mayores picos de crianza durante el verano. Las hembras se reproducen cuando alcanzan un peso corporal mínimo de 14 g. En los machos la espermatogénesis inicia cuando alcanzan un peso aproximado a los 20 g. Las hembras bajo condiciones de laboratorio tienen de 1 a 18 camadas al año, con 1 a 9 crías por camada. El período de gestación es de 18 a 19 días. Su comportamiento es crepuscular y nocturno, y está activo durante todo el año. Algunos ejemplares cautivos vivieron en un promedio de 2 a 2,5 años (Ross, 1995).



Figura 1. Hámster *Phodopus campbelli*.

Foto original tomada en el Bioterio de la Facultad de Ciencias, UNAM.

### 3.1 Hábitos alimentarios

La dieta del hámster *Phodopus campbelli* en estado natural consiste en semillas, algunos insectos y una extensa vegetación que incluye entre las más importantes; *Stipacapillata*, *Allium*, *Iris ruthenica*, *fiavisima*, *Potentilla* y *Aneurolepedium* (Ryder *et al.*, 2014). En cautiverio la alimentación consiste básicamente de granos de trigo, semillas de girasol, frutos y croquetas comerciales para hámster o roedores pequeños de laboratorio.



### III. ANTECEDENTES

El SM involucra la suma de varios factores que conllevan al desarrollo de diversas anormalidades metabólicas, propiciando de manera crítica el riesgo a enfermedades cardiovasculares y la presencia de DM2. A lo largo de la historia el síndrome metabólico ha sido denominado de varias maneras. Reaven *et al.*, en 1988 hablan de esta patología y se refieren a ella como síndrome X (Reaven *et al.*, 1988). La mayoría de las fuentes reconocen que la RI ocupa un papel central en el desarrollo de esta alteración, tal es el caso de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que en 1998 (Wold *et al.*, 2005) con el fin de determinar el conjunto de entidades patológicas que conllevan a un aumento del riesgo cardiovascular propone la denominación de SM.

Para la determinación clínica del SM se consideran particularmente los siguientes factores; la presencia de obesidad central, la existencia de intolerancia a la glucosa, de RI, de HTA sistémica, el desarrollo de dislipidemia y la manifestación de microalbuminuria; otras alteraciones secundarias como es el caso de la EHNA y la hiperuricemia recientemente también han sido incluidas como parte del SM (Castillo *et al.*, 2016; Reyes *et al.*, 2009).

Con el fin de aportar nuevos conocimientos al campo científico, sobre los modelos animales que faciliten el estudio de esta enfermedad. Este trabajo tuvo la finalidad de desarrollar un modelo animal inducido para el estudio del SM mediante la adición de 30% de sacarosa al agua de bebida, así como establecer si el hámster *Phodopus campbelli* puede ser un modelo adecuado para el estudio de algunas de sus alteraciones asociadas, teniendo como referencia el reporte de Ross de 1995 (Ross, 1995), en el cual señala que este tipo de hámsteres en condiciones de cautiverio son susceptibles al desarrollo de obesidad, uno de los componentes principales del SM que contribuye a la manifestación clínica de otras alteraciones vinculadas a esta enfermedad.

#### **IV. JUSTIFICACIÓN**

Durante varias décadas se han utilizado diferentes modelos animales para la investigación del SM, los cuales espontáneamente o de manera inducida son capaces de desarrollar algunos de los trastornos metabólicos presentes en los humanos con SM. Aunque el uso de estos modelos ha sido de vital importancia para comprender el papel de sus factores de riesgo, plantear nuevas hipótesis, descubrir los mecanismos patofisiológicos involucrados en su origen y desarrollar nuevos tratamientos, no existe un modelo animal que manifieste todas las alteraciones clínicas observadas en el SM humano, por lo que el desarrollo de un nuevo modelo biológico en el hámster *Phodopus campbelli* que pudiera exhibir estas comorbilidades sería de suma importancia para el estudio de esta enfermedad.

#### **V. HIPÓTESIS**

Diversos roedores de laboratorio cuando son alimentados con DAS desarrollan varias de las alteraciones características del SM entonces se espera que hámsteres *Phodopus campbelli* alimentados con una DAS puedan ser un modelo adecuado para el estudio de las comorbilidades y los mecanismos involucrados en la patogenia del SM.

## **VI. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

- Desarrollar un modelo que presente las alteraciones más características del SM humano en el hámster *Phodopus campbelli* mediante el consumo crónico de una dieta alta en sacarosa (DAS).

### **OBJETIVO PARTICULAR**

- Establecer si el hámster *Phodopus campbelli* alimentado con una DAS desarrolla hiperfagia, una mayor ganancia de peso, un mayor contenido de tejido adiposo, obesidad, intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperuricemia y EHNA.

## VII. MATERIAL Y MÉTODOS

### a) Animales

Este estudio se realizó con 24 hámsteres machos de la especie *Phodopus campbelli* de 30 días de edad recién destetados, procedentes de una colonia exogámica convencional criada en el Bioterio de la Facultad de Ciencias, UNAM. Estos animales fueron separados y divididos en dos grupos experimentales; un grupo alimentado con DAS y otro grupo control con dieta normoglucídica, cada uno con 12 individuos.

### b) Alojamiento

Los animales fueron mantenidos en un ciclo de luz/oscuridad de 12:12 (un periodo de luz de 0600 a 1800), a una temperatura de 18-23°C, y en un rango de 50-60% de humedad relativa. Se emplearon 8 cajas de acrílico con las siguientes medidas: 27 x 37 x 15 cm. En cada caja estuvieron alojados 3 hámsteres del mismo sexo. La limpieza de las jaulas se llevó a cabo cada tercer día, cambiando la cama de aserrín dos veces por semana y el cambio de caja una vez a la semana.

### c) Alimentación

**Grupo control:** Cada hámster recibió una vez por semana 60 g de la dieta normoglucídica estándar para roedores pequeños (Nutricubos Purina) + 250 ml de agua corriente a libre acceso sin ningún tratamiento adicional.

**Grupo con DAS:** Semanalmente a cada hámster de este grupo se le proporcionaron 60 g de la dieta normoglucídica estándar para roedores pequeños de laboratorio (Nutricubos Purina) complementados con 250 ml de una solución con 30% de sacarosa administrada *ad libitum*, como agua de bebida.

## PARÁMETROS ALIMENTARIOS

### 1. Consumo de alimento

Semanalmente se cuantificó en los hámsteres de ambos grupos la cantidad de alimento consumido restando a los 60 g de la dieta proporcionada el alimento sobrante dejado por cada individuo. Con estos datos, en cada grupo se determinó el consumo mensual promedio de alimento para elaborar una gráfica comparativa de la conducta alimenticia exhibida a lo largo de los 11 meses del periodo experimental.

## PARÁMETROS DE CRECIMIENTO

Los parámetros de crecimiento que se compararon con el grupo control fueron los siguientes:

### 1. Peso corporal e incremento final de peso

Con la finalidad de establecer cuándo comienza a desarrollarse la obesidad en los animales antes del tratamiento experimental, se determinó en ambos grupos el peso corporal inicial (PI) individual, y a partir de éste se estableció posteriormente el PI promedio grupal. Una vez iniciado el tratamiento semanalmente fue determinado el peso individual de los hámsteres de ambos grupos. El peso corporal de todos los hámsteres fue determinado utilizando una balanza digital modelo LG501-A. Posteriormente se estableció el peso corporal mensual promedio grupal durante los 11 meses del estudio experimental. El peso final (PF) promedio de los animales de cada grupo fue establecido a partir de los pesos individuales semanales observados el último mes del periodo experimental. La ganancia de peso de cada grupo fue estimada mediante la siguiente fórmula: **Ganancia de peso (g) = PF – PI**; en la cual la ganancia de peso representa el incremento de peso promedio que fue observado para cada grupo durante todo el periodo experimental, cuyo valor es estimado a partir de la diferencia entre el PF promedio y el PI promedio de cada grupo experimental. La diferencia de la ganancia de peso promedio entre ambos grupos es expresada como un valor porcentual.

## 2. Prevalencia y grado de obesidad

A los 7 meses del estudio experimental se evaluó la condición corporal de los hámsteres bajo los criterios propuestos por Ullman-Cullere and Foltz (Ullman-Cullere y Foltz, 1999), Fig.2. Los hámsteres que desarrollaron obesidad fueron seleccionados y se estimó la prevalencia estadística de esta patología. Al calificarse la condición corporal de los hámsteres por medio de la observación y la palpación, aquellos que presentaron la categoría 5 de dichos criterios (cuerpo liso y voluminoso y desaparición de la estructura ósea bajo la piel y la grasa subcutánea ) y un peso corporal superior a 40 g fueron considerados obesos, mientras que los animales que exhibieron la categoría 3 (las vértebras y pelvis dorsal no prominentes y palpables al realizar presión sobre ellas) y un peso corporal inferior a 40 g se calificaron como delgados. Con base en los resultados obtenidos en el incremento de peso, la obesidad que desarrollaron los hámsteres alimentados con la DAS fue clasificada en tres grados: 1) Leve, si el peso corporal del animal era igual a 40 g; 2) Moderada, cuando el peso se encontraba en un rango de 41-45.9 g y 3) Severa, si el peso era mayor a 46 g.

## 3. Contenido corporal de tejido adiposo

El contenido de tejido adiposo fue determinado en todos los hámsteres de ambos grupos que presentaron fenotipo obeso o delgado a los 7 meses del periodo experimental. La estimación del contenido total de tejido adiposo fue establecida mediante el índice de obesidad Lee, un método no invasivo empleado en roedores para establecer la cantidad corporal de tejido adiposo sin tener que realizar extracción de éste en los animales (White *et al.*, 2005). El índice de obesidad Lee se determinó mediante la siguiente fórmula:

**Índice de obesidad Lee= raíz cúbica del peso corporal÷ longitud naso anal x 10<sup>4</sup>**

En esta fórmula el peso corporal se indica en gramos y la longitud naso anal en milímetros, mientras que el índice de obesidad Lee estimado se expresa en unidades relativas (UR).

## **PARÁMETROS BIOQUÍMICOS**

Los parámetros bioquímicos fueron determinados a los 7 meses después de iniciado el tratamiento. Todos los procedimientos experimentales en los animales fueron realizados bajo los principios éticos sugeridos por la Norma Oficial Mexicana (NOM-062-ZOO-1999), especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio (SAGARPA, 2001).

### **1. Toma de sangre**

Los hámsteres se sometieron a un ayuno previo de 4 horas. Posteriormente fueron colocados dentro de una cámara de inducción anestesia para administrarles por inhalación una concentración del 4-5% de isoflurano mezclado con oxígeno al 100% a un flujo de 0.5-1 litro/ minuto. Una vez que perdieron la conciencia, los animales fueron extraídos de la cámara y su estado de anestesia se mantuvo mediante un cono nasal que suministraba el isoflurano a una concentración del 1-2% con un flujo de oxígeno similar al utilizado para la inducción. Se colectaron muestras sanguíneas del seno venoso orbital (aprox. 40µl) en tubos capilares con heparina, administrando en el ojo de los animales antes realizar el procedimiento una gota de paracaína oftálmica (Clorhidrato de proparacaína al 0.5%, MarsanVet). La sangre colectada se trabajó de dos diferentes maneras:

Para realizar las pruebas de tolerancia a la glucosa (PTG) y determinar las concentraciones sanguíneas de triglicéridos (TG) y colesterol (COT) se utilizó sangre total.

Para la cuantificar los niveles plasmáticos de ácido úrico (AU), los tubos capilares con heparina que contenían las muestras sanguíneas, fueron centrifugados a 2000rpm durante 15 min. El plasma fue recolectado y almacenado a 2 °C en tubos Eppendorf con una solución de formalina al 10% para su posterior análisis.

## 2. Tolerancia a la glucosa

Para establecer la capacidad de depuración de glucosa que exhibían los hámsteres de ambos grupos se determinaron sus curvas de tolerancia a la glucosa (CTG) durante 120 minutos. Inicialmente se cuantificaron los niveles basales de glucemia (tiempo 0) de todos los hámsteres de ambos grupos, y posteriormente a cada animal se le administró intraperitoneal una solución glucosada (25 g/50ml) a una dosis de 2.5 g/kg de peso corporal para cuantificar su glucemia postprandial cada 30 minutos a lo largo de las 2 horas. En ambos casos la glucemia se determinó por duplicado en una gota de sangre total utilizando el método de glucosa oxidasa con tiras reactivas para glucómetro One Touch Ultra 2 LIFESCAN.

En los dos grupos, el área bajo la curva de glucosa (AUC) de cada animal fue calculada determinando la integral de la curva de glucemia cuantificada a los 0, 30, 60 y 120 minutos de las PTG, empleando el programa OriginPro versión 8.0 y un modelo matemático propuesto por Tai, M. (Tai, 1994) La ecuación de este modelo puede expresarse mediante la siguiente fórmula:

$$\text{AUC de glucosa (mg/dL/120 min)} = \frac{1}{2} [t_i (G_1+G_2) + (G_2+G_3) + (G_3+G_4) + (G_4+G_5)]$$

Ti= Tiempo de intervalo entre las pruebas (t= 30 minutos)

G1= Valor de la glucemia basal (mg/dL) en t0

G2= Valor de la glucemia (mg/dL) en t30

G3= Valor de la glucemia (mg/dL) en t60

G4= Valor de la glucemia (mg/dL) en t90

G5= Valor de la glucemia (mg/dL) en t120

## 3. Concentración sanguínea de TG y COT

Estos parámetros se determinaron en sangre total por duplicado a través del método de tiras reactivas para TG y COT utilizando un aparato Accutred GCT, Roche.



#### **4. Niveles plasmáticos de AU**

El análisis se realizó a través de un método enzimático–colorimétrico usando un espectrofotómetro con celdas de sílice de 10mm y filtro de lectura de 520nm. El principio de este método es el siguiente; el AU es oxidado por la enzima específica uricasa generándose alantoína y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, la cual en una reacción mediada por la enzima peroxidasa (POD) que reacciona con el ácido 3,5-Dicloro-2-Hidroxi-Bencensulfónico y 4-AAP produciéndose un compuesto coloreado con un máximo de absorción a 520nm en cantidad proporcional a la cantidad de AU presente en la muestra.

La cuantificación de los niveles de AU fue realizada a partir de los datos de absorbancia obtenidos por el espectrofotómetro, y está basada en los siguientes cálculos:

$$\text{Ácido úrico (mg/dl)} = (\text{Am} - \text{Ab}) / (\text{Ap} - \text{Ab}) \times \text{Fdm}$$

**Am**= Absorbancia de la muestra

**Ab**= Absorbancia del blanco

**Ap**= Absorbancia del patrón

**Fdm**= Factor de dilución de la muestra

### **ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO DEL HÍGADO**

#### **1. Desarrollo de EHNA**

Al término de los 11 meses los hámsteres del grupo con DAS que presentaron obesidad y niveles sanguíneos altos de TG (>500mg/dl) fueron sacrificados en una cámara de eutanasia mediante su exposición durante 7-10 minutos a una sobredosis de isoflurano inhalado. El mismo procedimiento fue realizado en todos los hámsteres del grupo control. Una vez comprobada su muerte mediante la ausencia de signos vitales (respiración, latido cardíaco) y la pérdida de tono muscular, en cada uno de ellos se llevó a cabo una hepatectomía parcial para colectar una muestra del lóbulo hepático lateral izquierdo, el cual fue fijado en formalina neutra al 10% y procesado por congelación en cortes de 8µm, éstos fueron teñidos mediante la técnica de Sudán IV para su análisis histopatológico. Con

fundamento en los criterios clínicos de la escala semicuantitativa propuesta por Brunt *et al.*, (1999) que permiten clasificar el estadio de la EHNA y la extensión del daño producido por esta patología en el hígado; la EHNA que presentaron los hámsteres alimentados con DAS fue clasificada como leve (I = si de daño a la imagen histológica sobre el parénquima hepático abarcaba < 33%), moderada (II= si el daño estaba entre 33-66%) y severa (III= cuando el daño era > 66%); de acuerdo al tamaño de las vesículas lipídicas la EHNA se clasificó como macrovesicular o microvesicular, y conforme a su localización dentro del lóbulo hepático como periportal o centro lobular.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los resultados obtenidos de la cuantificación del consumo de alimento, ganancia de peso, contenido corporal de tejido adiposo y parámetros bioquímicos fueron expresados como el promedio  $\pm$  la desviación estándar. Las diferencias estadísticas entre los dos grupos experimentales fueron calculadas mediante pruebas de t de Student pareadas con un valor de significancia de  $p \leq 0.05$ , utilizando el programa INERSTAT.

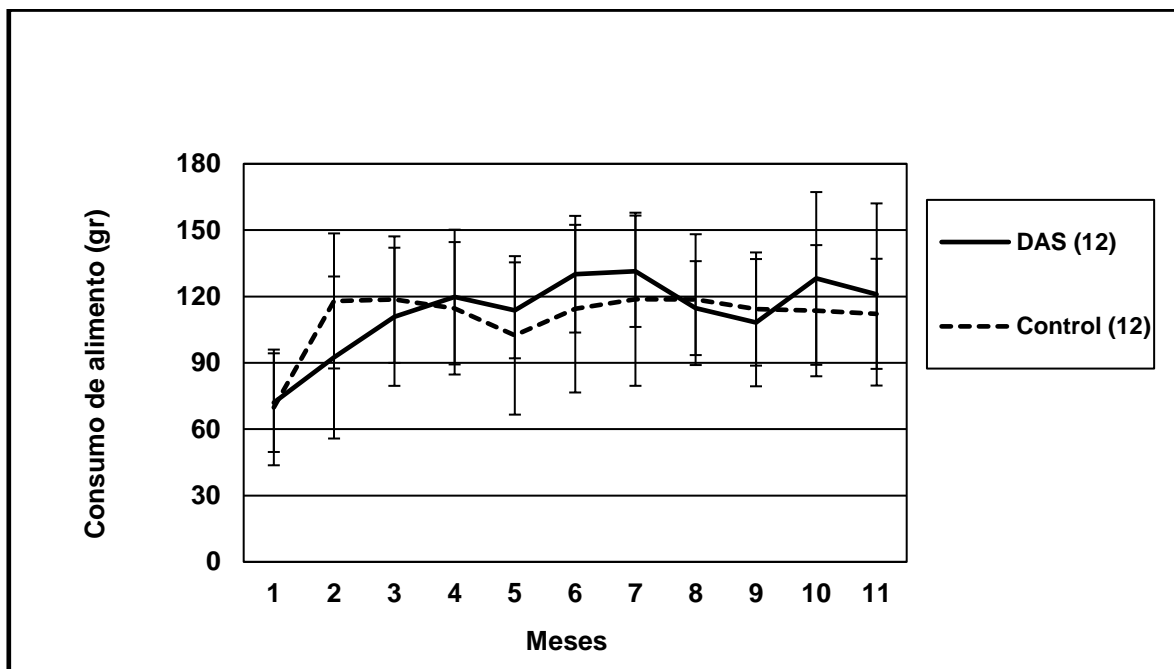
## **VIII. RESULTADOS**

### **PARÁMETROS ALIMENTARIOS**

#### **1. Consumo de alimento**

En la Gráfica 1 es posible observar que, aunque durante los primeros 3 meses del tratamiento experimental el grupo con DAS exhibió un menor consumo de alimento que el grupo control, durante este periodo no se encontraron diferencias estadísticas significativas. Entre los 4 y 7 meses, el grupo con DAS presentó un mayor incremento del consumo de alimento, pero éste no mostró diferencias estadísticas significativas con respecto al control. De los 8 a los 9 meses se observó una reducción no significativa del consumo de alimento por parte del grupo con DAS, y desde este periodo hasta los 11 meses el grupo con DAS exhibió un mayor consumo de alimento con respecto al control, sin embargo, tampoco se encontraron

diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos. Hubo variación, pero no hay diferencia significativa en el consumo de alimento entre los grupos.



**Gráfica 1.** Comparación del consumo de alimento en ambos grupos de hámsteres durante los 11 meses del estudio experimental. Los valores se presentan como promedio  $\pm$  DS, (n). DAS: dieta alta en sacarosa. DS: desviación estándar.

## PARÁMETROS DE CRECIMIENTO

### 1. Peso corporal y ganancia de peso

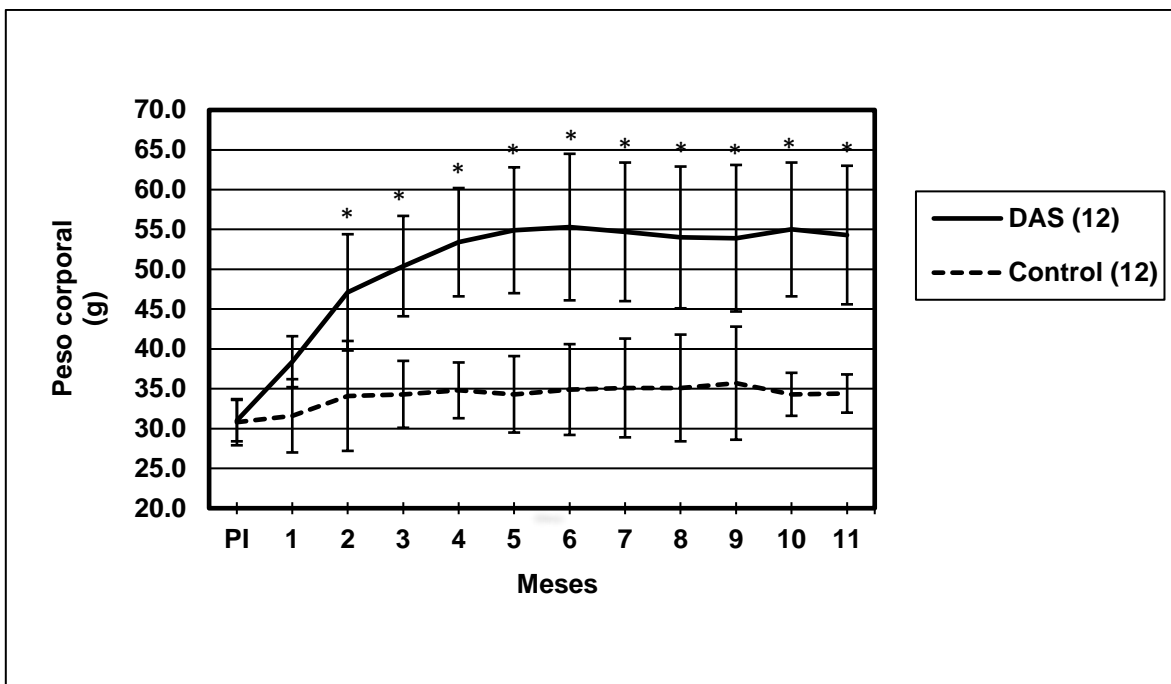
En la Tabla 9 puede observarse que a partir del segundo mes de estudio y hasta el final de éste, el grupo con DAS a diferencia del grupo control a todo lo largo del periodo experimental mostró un incremento exponencial de su peso corporal estadísticamente significativo (Gráfica 2). Con fundamento en estos resultados y en los criterios establecidos para determinar si los hámsteres eran obesos o delgados, fue posible determinar que el desarrollo de sobrepeso en los animales del grupo con DAS se hizo presente 2 meses después de iniciado el tratamiento experimental (Gráfica 2), pues a partir de este periodo los hámsteres de este grupo a diferencia de los controles exhibieron un aumento de su peso corporal estadísticamente significativo y superior a los 45 g. De los 2 meses y hasta concluir el periodo de tratamiento el peso corporal de los animales del grupo con DAS siempre presentó diferencias con respecto a los del grupo control ( $p < 0.05$ ) (Tabla 9). Con respecto

a la ganancia de peso corporal y el peso final en la Tabla 10 puede apreciarse que al término del periodo experimental los hámsteres alimentados con la DAS en comparación con el grupo control mostraron en ambos parámetros un incremento estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ), siendo la ganancia de peso y el peso final del grupo con DAS 84.9 % y 36.7% mayores a las mostradas por del grupo control, respectivamente.

**Tabla 9.** Peso corporal exhibido por los grupos experimentales durante los 11 meses de estudio.

Mes	DAS	Control
	Peso corporal* (g)	Peso corporal* (g)
PI	31.0±2.6	30.8±2.9
1	38.4±3.2	31.6±4.6
2	47.1±7.3**	34.1±6.9
3	50.4±6.3**	34.3±4.2
4	53.4±6.8**	34.8±3.5
5	54.9±7.9**	34.3±4.8
6	55.3±9.2**	34.9±5.7
7	54.7±8.7**	35.1±6.2
8	54.0±8.9**	35.1±6.7
9	53.9±9.2**	35.7±7.1
10	55.0±8.4**	34.3±2.7
11 ♦PF	54.3±8.7**	34.4±2.4

PI= Peso inicial. ♦PF= Peso final. \*Los valores se indican como promedio± DS. DS= Desviación estándar. \*\* Diferencias estadísticas significativas ( $p < 0.05$ )



**Gráfica 2.** Comparación del peso corporal de ambos grupos de hámsteres durante los 11 meses del estudio experimental. Los valores se presentan como promedio  $\pm$  DS (n). DS: desviación estándar. DAS: dieta alta en sacarosa. \*  $P < 0.05$  vs el grupo control.

**Tabla 10.** Peso inicial, peso final, ganancia de peso y ganancia porcentual de peso de los hámsteres de ambos grupos.

Grupo (n)	Peso inicial (g)*	Peso final (g)*	Ganancia de peso (g)*	Ganancia porcentual de peso (%)
DAS (12)	31.0 $\pm$ 2.6	54.2 $\pm$ 8.7**	23.3 $\pm$ 8.1**	42.0
Control (12)	30.8 $\pm$ 2.9	34.3 $\pm$ 2.4	3.5 $\pm$ 2.4	10.2
--	(t=0.15; p=0.88)	(t=7.66; p<0.001)	(t=8.15; p<0.001)	--

**Peso inicial:** Es el peso corporal (g) que presentaron los animales antes de comenzar el estudio experimental. **Peso final:** Es el peso corporal (g) de los animales al término de los 11 meses de experimento. **Ganancia de peso:** Es el incremento de peso corporal (g) desde que se estableció el peso inicial hasta que se determinó el peso final (11 meses). \*Los valores se indican como promedio  $\pm$  DS, (n). **DS:** desviación estándar. \*\* Indica diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) vs el grupo control.

## 2. Prevalencia y grado de obesidad

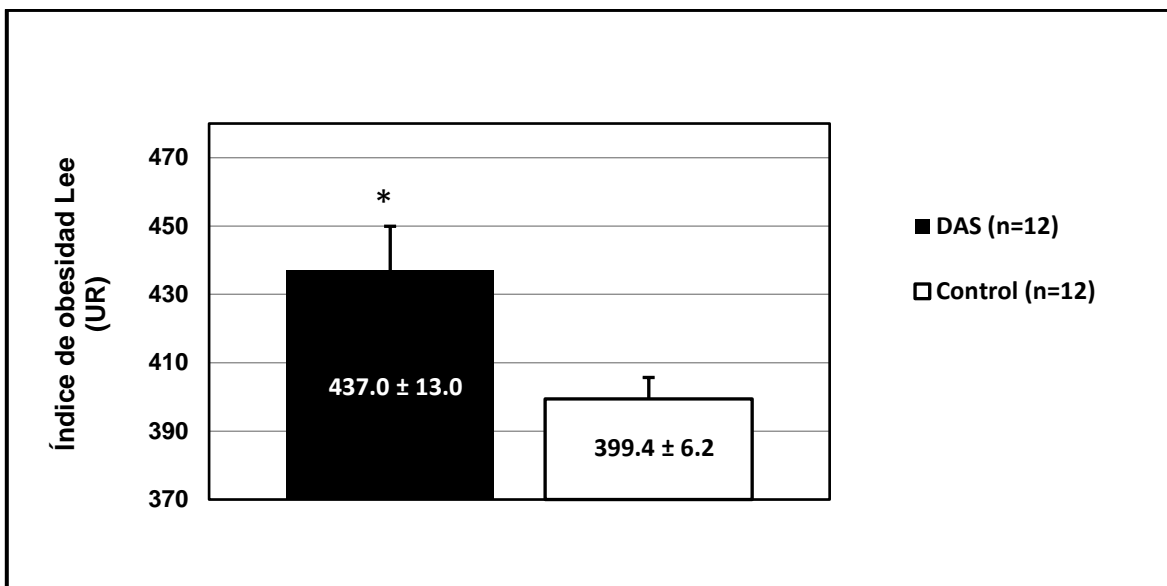
Como puede observarse en la Tabla 11, al final de los 11 meses de tratamiento todos los hámsteres del grupo con DAS (n=12) a diferencia de los del grupo control desarrollaron obesidad severa, mientras ningún animal del grupo control mostró esta alteración.

**Tabla 11.** Prevalencia y grado de obesidad observado en los hámsteres con DAS a 7 meses del inicio del estudio experimental.

Grado de obesidad	DAS (12)		Control (12)	
	No. de casos	%	No. de casos	%
Leve (40g de PC)	0	0	0	0
Moderada (41-45 g de PC)	0	0	0	0
Severa (>46 g de PC)	12	100	0	0
<b>TOTAL de casos:</b>	<b>12</b>	--	0	--

## 3. Contenido corporal de tejido adiposo (Índice de obesidad Lee)

En la Gráfica 3 se aprecia la diferencia del Índice de obesidad Lee que presentaron los grupos experimentales después de 7 meses de iniciado el estudio. Como puede observarse, el grupo con DAS exhibió un índice de obesidad Lee estadísticamente significativo con respecto al grupo control ( $p < 0.05$ ).

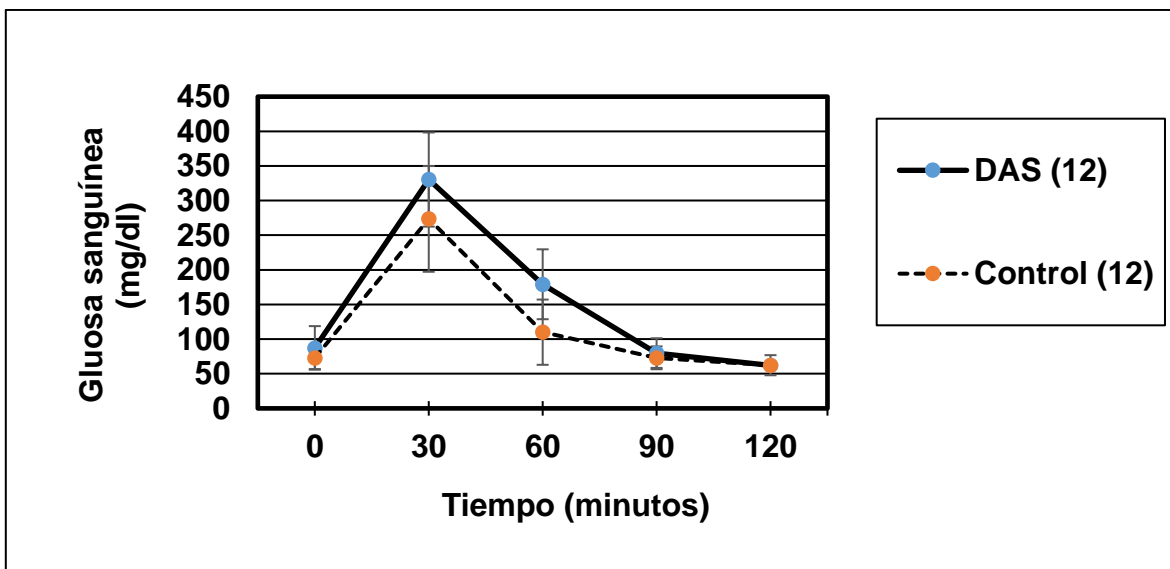


**Gráfica 3.** Comparación del índice de obesidad Lee de los dos grupos experimentales después de 7 meses de estudio, UR= unidades relativas. Los valores se indican como promedio  $\pm$  DS. DS: desviación estándar. DAS: dieta alta en sacarosa. \* Indica diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) vs grupo control.

## PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

### 1. Tolerancia a la glucosa

En la Grafica 4 se muestran las CTG que fueron determinadas a los 7 meses del periodo experimental para evaluar la capacidad de depuración de glucosa que exhibieron el grupo alimentado con DAS y el grupo control. Como puede advertirse, a pesar de que el grupo alimentado con DAS en el t30 y t60 mostró niveles de glucemia postprandiales superiores a los exhibidos por el grupo control, al comparar los valores de glucemia basal (t0) y postprandiales (t30, t60, t90 y t120) presentados por ambos grupos no se observaron diferencias estadísticas significativas ( $p > 0.05$ ). Sin embargo, el AUC de glucosa de los hámsteres alimentados con DAS al contrastarse con la del grupo control presentó un aumento estadísticamente significativo ( $P < 0.05$ ), Tabla 12, y fue 21.0 % más grande que la exhibida por éste.



**Gráfica 4.** Curvas de tolerancia a la glucosa en ambos grupos experimentales 7 meses después del tratamiento. Los símbolos muestran los valores promedio por grupo  $\pm$  DS, (n). DS: desviación estándar. \*  $P < 0.05$  vs el grupo control.

**Tabla 12.** Área bajo la curva de tolerancia a la glucosa en ambos grupos de hámsteres 7 meses después del procedimiento experimental 1

Grupo (n)	ABC mg/dL/120 min
DAS (12)	19920 $\pm$ 3663*
Control (12)	15723 $\pm$ 3114

<sup>1</sup> Los valores se presentan el promedio  $\pm$  DS (n). DS: desviación estándar. DAS: dieta alta en sacarosa. \* $P < 0.05$

## 2. Concentración sanguínea de triglicéridos (TG) y colesterol total (COT)

En la Tabla 13 se indican los resultados obtenidos para los TG y el COT en ambos grupos de hámsteres. Como puede observarse después de 7 meses, tanto los niveles de TG como de COT del grupo con DAS fueron significativamente más altos con respecto a los observados en el grupo control ( $p < 0.05$ ).



**Tabla 13.** Niveles de colesterol total (COT) y triglicéridos (TG) en los grupos experimentales después de 7 meses de estudio.

<b>Grupo (n)</b>	<b>TG (mg/dL)</b>	<b>COT (mg/dL)</b>
DAS (12)	573.1± 34.9*	182.7 ±10.2*
Control (12)	208.5± 106.5	166.5±7.5

Los valores representan el promedio ± DS, (n). DS: desviación estándar. DAS: dieta alta en sacarosa. \* P<0.05 vs el grupo control.

### 3. Niveles plasmáticos de ácido úrico

Como se observa en la Tabla 14, después de 7 meses de este estudio los niveles plasmáticos de AU que exhibió el grupo con DAS fueron significativamente más altos que los observados en el grupo control, lo cual sugiere el desarrollo de hiperuricemia en el grupo alimentado con DAS.

**Tabla 14.** Niveles plasmáticos de ácido úrico (AU) de los grupos experimentales después de 7 meses de estudio.

<b>Grupo (n)</b>	<b>AU (mg/dL)</b>
DAS (12)	2.9± 2.0*
Control (12)	1.6± 1.0

Los valores representan el promedio ± DS, (n). DS: desviación estándar. DAS: dieta alta en sacarosa. \* P<0.05 vs el grupo control.

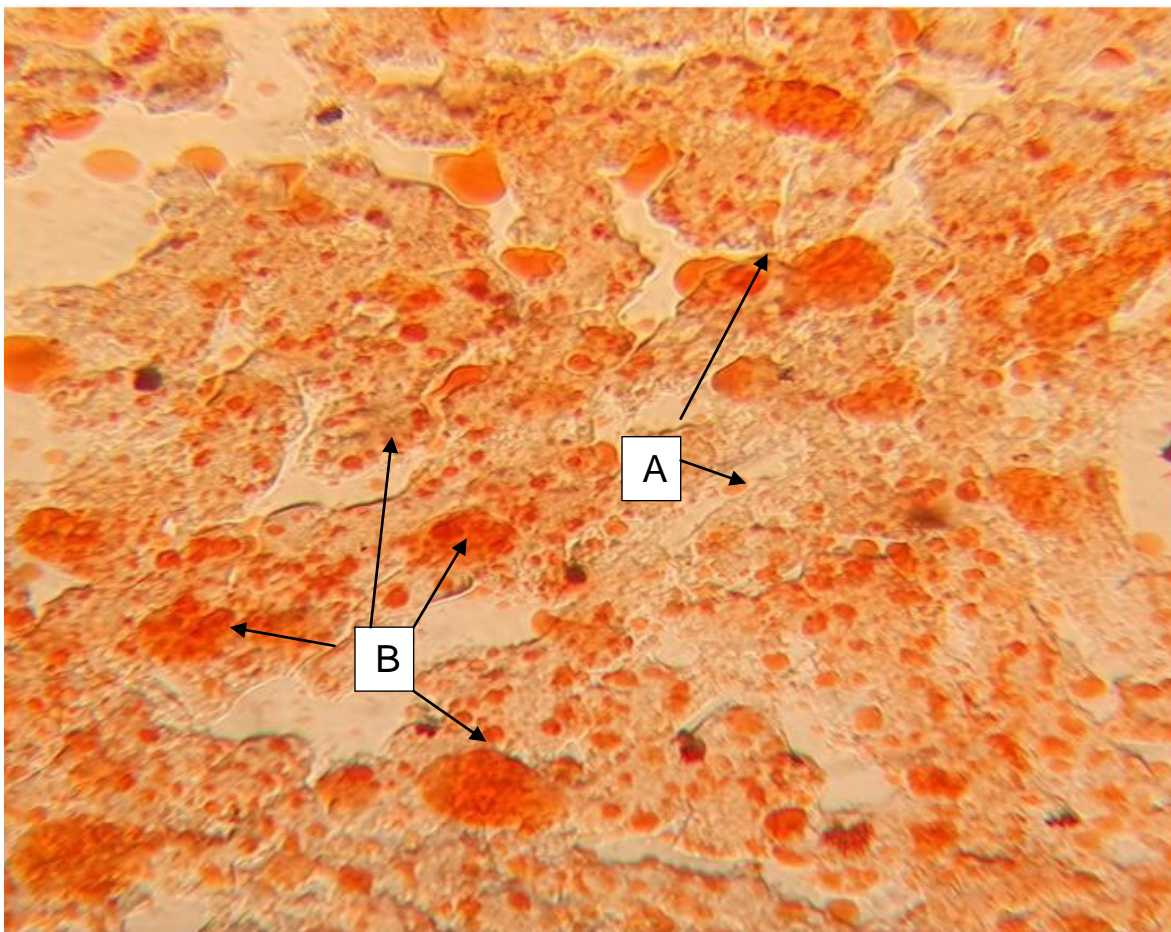
## ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO DEL HÍGADO

### 1. Desarrollo de EHNA

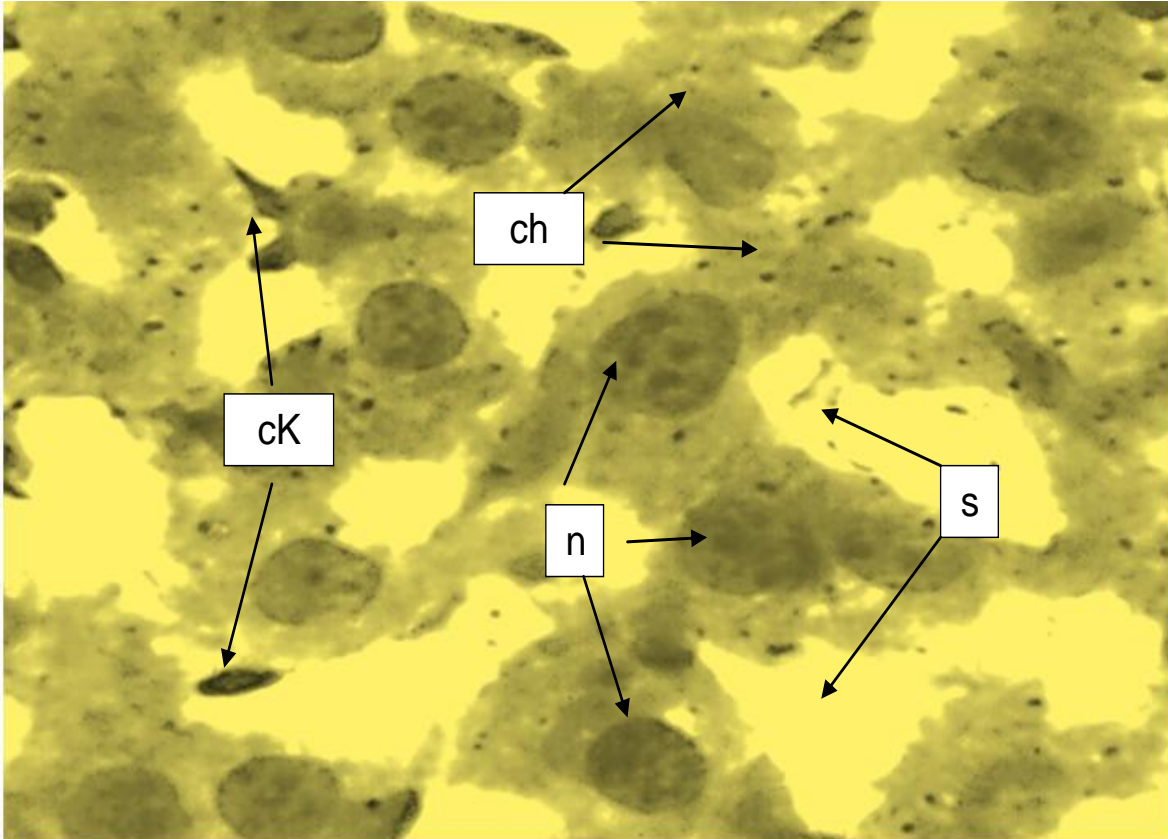
En la Tabla 15 puede advertirse que a diferencia del control el 100% de los hámsteres del grupo con DAS después de 11 meses del tratamiento exhibieron el desarrollo de EHNA microvesicular periportal y centro lobular, la cual conforme a los criterios propuestos por Brunt presentan un grado de desarrollo moderado (Reyes *et al.*, 2009), (Fig.4).

**Tabla 15.** Grado y tipo de EHNA observada en los grupos experimentales después de 11 meses de estudio.

Grado de esteatosis	DAS (12)		Control (12)	
	No. de casos	%	No. de casos	%
<b>I (Leve):</b> la lesión abarca < de 33% del parénquima hepático a la imagen histológica)	0	0	0	0
<b>II (Moderado):</b> la lesión abarca de 33-66% del parénquima hepático a la imagen histológica)	12	100	0	0
<b>III (Severo):</b> la lesión abarca >66% del parénquima hepático a la imagen histológica)	0	0	0	0
<b>Total de casos:</b>	12	--	0	--



**Figura 4.** Microfotografía de un corte de tejido hepático de un hámster *Phodopus campbelli* alimentado con DAS durante 11 meses (técnica de tinción Sudán IV, 40X). En la imagen histológica se observa la región central de un lóbulo hepático, en los cordones hepáticos puede advertirse la estenosis de algunos espacios sinusoidales (A) y el aspecto espumoso que los hepatocitos presentan (B) debido a la presencia de una gran cantidad de microvesículas lipídicas características de la EHNA inducida por la DAS.



**Figura 5.** Microfotografía de un corte de tejido hepático obtenido de un Hámster *Phodopus campbelli* del grupo control teñido con Sudán V (100X). Se muestran los cordones de hepatocitos (ch) de una zona adyacente al espacio periportal y la ausencia de infiltración de vacuolas lipídicas en estas células, un hallazgo indicativo de la inexistencia de EH. Obsérvese también la ausencia de estenosis de los espacios sinusoidales (s), el núcleo de los hepatocitos (n) y las células de Kupffer (cK).

## IX. DISCUSIÓN

Los resultados mostraron que la DAS indujo en el hámster *Phodopus campbelli* el desarrollo de las alteraciones metabólicas más características del SM; a partir del segundo mes de tratamiento con la DAS los hámsteres comenzaron a exhibir un aumento exponencial en su peso, el cual fue significativo respecto al grupo control, y siete meses después todos los hámsteres desarrollaron obesidad severa. Sin embargo, no consumieron significativamente más alimento que los animales del grupo control, por lo cual no presentaron hiperfagia. A este respecto, en algunos roedores de SM que desarrollan obesidad espontánea o genética, como sería el caso de la rata koletsky (Herberg y Leiter, 2001; Koletsky *et al.*, 2001) y los ratones B6-*Lep<sup>ob</sup>* y BKS-*Lep<sup>rd</sup>* (Herberg y Leiter, 2001) se ha señalado que la hiperfagia puede estar asociada a la ausencia de producción de leptina o a la presencia de resistencia a esta hormona, ya que la leptina es la responsable de regular la saciedad y la ingesta de alimento (Nakagawa *et al.*, 2005; Nakagawa *et al.*, 2006).

Al finalizar el tratamiento el índice de obesidad Lee de los hámsteres alimentados con la DAS se incrementó 8.7 % con respecto al del grupo control, lo cual corrobora la presencia de obesidad. En ratas Wistar y Sprague Dawley se ha encontrado que sólo se produce ganancia excesiva de peso o un fenotipo obeso cuando estos roedores son mantenidos durante largos periodos con una dieta que contiene 68% de sacarosa (Gajda *et al.*, 2007). Otro estudio señala que la administración de 30% de sacarosa en el agua de bebida conduce al desarrollo de SM en ratas Wistar machos, con aumento de peso corporal y otras comorbilidades asociadas a esta enfermedad (Aguilera *et al.*, 2004). El mismo efecto se ha encontrado en hámsteres dorados alimentados durante 2 semanas con dietas altas en sacarosa (60% en peso). Los hallazgos de este estudio son consistentes con los resultados observados en los trabajos antes mencionados, que señalan que la obesidad desarrollada por estos roedores es consecuencia del consumo elevado de fructosa aportado por la DAS (Basciano *et al.*, 2005; Pagliassotti *et al.*, 1996). Algunos estudios han indicado que la capacidad de la fructosa de causar obesidad

y otras alteraciones propias de SM, se debe a que este monosacárido tiene un mayor efecto lipogénico que la glucosa (Patel *et al.*, 2009; Bocarsly *et al.*, 2010). Sin embargo, resultados muy similares también han sido observados cuando se alimentan a largo plazo ratas y ratones con dietas ricas en grasas saturadas de origen animal (de 45 a 60% de kcal como grasa y 35% peso/peso de grasa, respectivamente) a base de manteca de cerdo o sebo de ternera (Zhang *et al.*, 2005; Bhatena *et al.*, 2011) y con dietas constituidas de altas cantidades de grasas vegetales (Lecker *et al.*, 2010; Choi *et al.*, 2009) principalmente de aceite de coco o de oliva ( a un 42% del contenido energético); las cuales se ha reportado que pueden incrementar robustamente el peso de los roedores e inducen el desarrollo de obesidad (Buettner *et al.*, 2006, Sutherland *et al.*, 2008; Tetri *et al.*, 2008). En otro estudio en el que se evaluó el efecto de una dieta alta en grasa (30%) y agua con sacarosa (30%). Las ratas Wistar que recibieron la dieta combinada (alta en grasa y agua con sacarosa) además de presentar RI, también exhibieron un incremento del contenido de grasa visceral, dislipidemia, hiperglucemia e hiperinsulinemia; mientras que los ratones C57BL/6 que fueron alimentados con el mismo tipo de dieta sólo mostraron obesidad e hiperlipidemia. En este caso se concluyó que puede existir una respuesta especie dependiente al consumo de dietas altas en carbohidratos y grasas insaturadas, ya que las ratas Wistar respondieron mejor a la sacarosa, mientras que los ratones C57BL/6 a la dieta alta en grasa (Chen *et al.*, 2011).

Por otra parte, aunque los hámsteres alimentados con DAS en t30 y t60 exhibieron niveles más altos de glucemia postprandial que los observados en el grupo control, a lo largo de toda la prueba de tolerancia a la glucosa no se observaron diferencias estadísticas significativas entre los niveles de glucemia postprandial mostrados por ambos grupos, y en el t120 estos presentaron un valor de glucemia postprandial similar al exhibido durante su estado basal (t0). Si bien estos hallazgos son indicativos de que los dos grupos lograron mantener su estado normoglucémico basal y postprandial, el hecho de que el AUC de glucosa en los hámsteres alimentados con DAS haya mostrado diferencias significativas con respecto al grupo control, y que ésta fuese 21 % más grande que la exhibida por

éste, sugiere que los animales con la DAS a diferencia de los del grupo control presentaron un leve deterioro de su tolerancia a la glucosa, pero posiblemente pudieron compensar la intolerancia a la glucosa y por consiguiente la presencia de hiperglucemia mediante una mayor secreción de insulina, evitando de esta manera el desarrollo de un estado de RI. No obstante, sólo futuros estudios en estos animales permitirán esclarecer estas conjeturas. A este respecto, en varios estudios se ha señalado que algunos roedores pueden exhibir una mayor eficiencia metabólica que otros y logran corregir su estado hiperglucémico basal y postprandial mediante un mayor incremento de la secreción de insulina. De esta manera pueden compensar y evitar durante un largo periodo de tiempo la manifestación de hiperglucemia severa a través de un mecanismo adaptativo que puede conllevar al desarrollo de hiperinsulinemia. El ratón ob/ob y las ratas fa/fa ejemplifican dicho fenómeno. Otro roedores, tales como el ratón db/db y el *Psammomys obesus* desarrollan rápidamente hiperglucemia, debido a que sus células  $\beta$  son incapaces de mantener durante toda su vida niveles elevados de insulina (Hajer *et al.*, 2008; Ziv y Kalman, 2001). La investigación de estos modelos podría ayudar a explicar por qué algunos humanos con obesidad mórbida o SM nunca desarrollan diabetes mellitus tipo 2, mientras que otros desarrollan hiperglicemia con diferentes grados de RI y obesidad.

Por otra parte, respecto al vínculo que parece existir entre el consumo de DAS o fructosa y el desarrollo de RI, se han propuesto varios mecanismos en los que particularmente se piensa que puede estar involucrada la fructosa. Uno de ellos, se relaciona con el glucotransportador GLUT5, un transportador específico de la fructosa que muestra niveles de expresión significativamente más altos en ratas jóvenes obesas Zucker. Se ha observado que a medida que estas ratas son alimentadas con fructosa la abundancia y la actividad de GLUT5 se reduce, provocando RI, lo que posiblemente podría sugerir un papel relevante de los receptores de GLUT5 en el desarrollo de esta alteración (Heather *et al.*, 2005; Mantha *et al.*, 1999) han señalado que la obesidad conduce al deterioro del equilibrio metabólico existente entre los carbohidratos y los lípidos, por lo tanto la obesidad inducida por el consumo elevado de sacarosa o fructosa tiene finalmente

un efecto deletéreo sobre estas rutas metabólicas y tempranamente conduce al desarrollo de hiperglucemia, dislipidemia y RI (Herberg y Leiter, 2001; Barnard *et al.*, 1998; Despres, 1994). A este respecto, en ratas Sprague Dawley se ha reportado que la suplementación de sacarosa a concentraciones altas (63%) permite inducir desde la primera semana RI en todos los tejidos periféricos, detectándose concentraciones elevadas de insulina en plasma (*et al.*, 1998). Pang, X., *et al.* (2008) señalan que estas ratas, después de 6 semanas de ser tratadas con sacarosa (77% de kcal de carbohidrato) presentan una elevación significativa de la insulina y los TG plasmáticos. En otro estudio Vasanji, Z., *et al.* (2006) observaron que cuando las ratas Sprague Dawley son tratadas con 32% de sacarosa, aumentan de peso y presentan hiperglucemia, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. En este estudio, los hámsteres tratados con DAS, además de la obesidad e intolerancia a la glucosa mostraron niveles significativamente más altos de TG y COT plasmáticos en comparación con el grupo control, observándose un incremento del 63 % y 20 % con respecto a éste, respectivamente.

Diversas investigaciones se han enfocado en establecer el mecanismo que conlleva al desarrollo de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia en animales alimentados con DAS. Los estudios realizados en roedores alimentados con este tipo de dietas indican que al ser desdoblada la sacarosa por la enzima sacarasa, el metabolismo de la glucosa resultante es regulado negativamente por la fosfofructoquinasa, mientras que la entrada a la vía glucolítica de la fructosa generada por el mismo proceso es continua. Se ha propuesto que el aumento en la glucemia conlleva al desarrollo de RI, debido a que el páncreas intenta regular de forma compensatoria los niveles elevados de glucemia produciendo más insulina (Mariotti *et al.*, 2008). Esta alteración no sólo conduce a una mayor acumulación de tejido adiposo y a la exacerbación de la obesidad, sino que también aumenta la actividad lipolítica de esta hormona sobre el tejido adiposo, incrementándose la movilización de AGL hacia el hígado y su reesterificación para la síntesis de VLDL, ricas en TG (Lewis, 1997).



Es posible que en los hámsteres alimentados con DAS, el mecanismo que origina el desarrollo de dislipidemia también involucre a la fructosa derivada del desdoblamiento de la sacarosa, debido a que este monosacárido es un mejor sustrato que la glucosa para activar la lipogénesis de *novo*, pues es absorbido rápidamente por el hígado para convertirlo en glicerol-3-fosfato, un sustrato que favorece la esterificación de los AGL para formar TG (Reyes *et al.*, 2009; Heather *et al.*, 2005). En otros estudios se ha encontrado que el incremento de diacilglicerol y la expresión elevada de una isoenzima proteína cinasa C también podría estar asociada con el incremento de la síntesis de TG observada en modelos animales alimentados con una dieta alta en fructosa (Heather *et al.*, 2005; Bourgoin *et al.*, 2008; Cerosismo y DeFronzo, 2006; Lewis, 1997; Nordestgaard *et al.*, 1992). Bajo este escenario, la consecuencia directa del consumo de DAS en el hámster *Phodopus campbelli*, parece ser un incremento exacerbado de la síntesis de TG y un inadecuado aclaramiento de los mismos que conduce al desarrollo de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, probablemente debido a la fructosa. En el presente estudio ambas alteraciones se asociaron con el desarrollo de EHNA, ya que los hámsteres alimentados con la DAS exhibieron esta patología. Debido a que en estos roedores la dislipidemia y la EHNA parecen tener en cuanto a su origen un vínculo cercano, este hecho permite sugerir que posiblemente la exacerbación de la lipogénesis, el incremento de la síntesis de TG y la reducción de su excreción por el hígado podrían ser los principales mecanismos asociados con el desarrollo de EHNA en los hámsteres alimentados con DAS. Sin embargo, estudios más recientes están evaluando el papel que podrían tener en el desarrollo de esta patología el estrés oxidativo, los procesos inflamatorios, la expresión de TNF- $\alpha$ , la peroxidación de lípidos y el deterioro de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial. (Heather *et al.*, 2005; Schreuder *et al.*, 2008).

Los hámsteres tratados con DAS tuvieron concentraciones de AU en plasma significativamente más altas que los del grupo control. Este incremento de los niveles de AU, posiblemente sea propiciado por el metabolismo sostenido de la fructosa procedente de la sacarosa. A este respecto, varios estudios realizados con ratas alimentadas con DAS o fructosa también han indicado aumentos significativos

en la concentración de AU (Cavarape *et al.*, 2001; Nakagawa *et al.*, 2005; Sánchez *et al.*, 2007; Sánchez *et al.*, 2008). Otros estudios han señalado que este incremento en la concentración de AU ocurre debido a que, a diferencia de otros azúcares simples, la fructosa proveniente de la dieta, puede aumentar la producción de AU al ser fosforilada a fructosa-1-fosfato (F1P), por la enzima fructoquinasa, la cual utiliza ATP como donador de fosfato. La acumulación de F1P agota el ATP hepático y genera difosfato de adenosina (ADP). El metabolismo de ADP estimula la adenosina monofosfato (AMP) desaminasa y aumenta la degradación de nucleótidos para finalmente formar AU (Johnson *et al.*, 2005; Panchal y Brown, 2011; Hajer *et al.*, 2008). Actualmente, la hiperuricemia es considerada un factor causal importante durante el desarrollo del SM (Nakagawa *et al.*, 2005). En varios estudios realizados con roedores alimentados con fructosa se ha analizado el papel de la hiperuricemia en el desarrollo de diversas comorbilidades del SM (Cavarape *et al.*, 2001; Nakagawa *et al.*, 2005; Sánchez *et al.*, 2007; Sánchez *et al.*, 2008). Los resultados de estos estudios coinciden en señalar que, en la rata, la fructosa induce hiperuricemia en asociación con obesidad, hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia e hipertensión arterial (Jurgens *et al.*, 2005; Nakagawa *et al.*, 2005; Tran *et al.*, 2009). Por otra parte, se ha observado que la administración de alopurinol, un fármaco utilizado para reducir la concentración de AU, logra evitar en estos animales la ganancia de peso corporal, corrige la hipertrigliceridemia, previene el desarrollo de hiperinsulinemia, la RI y la hipertensión (Jurgens *et al.*, 2005; Sánchez *et al.*, 2008). Adicionalmente, se ha señalado que la depuración renal de uratos se relaciona inversamente con el grado de RI. Asimismo, se cree que la disminución de la excreción renal de uratos en individuos con SM podría explicar la hiperuricemia (González *et al.*, 2011; González *et al.*, 2017). Otros estudios han propuesto que la hiperuricemia inducida por la fructosa podría tener un papel crucial en el desarrollo del SM, debido a que su presencia reduce los niveles de óxido nítrico (NO) en las células endoteliales (Hajer *et al.*, 2008) y en los adipocitos (Nakagawa *et al.*, 2005); y los animales con deficiencia de NO desarrollan RI y otras comorbilidades características del SM (Mazzali *et al.*, 2001). La presencia de hiperuricemia en los hámsteres alimentados con DAS asociada a otras comorbilidades típicas del SM

apoya la hipótesis de que el incremento de AU puede ser un factor causal importante en el desarrollo y la progresión de esta enfermedad. Con base en esta información, el incremento plasmático de los niveles de AU podría proponerse como un marcador importante de SM (González *et al.*, 2011). Sin embargo, aún no se conoce la prevalencia del SM con respecto de las concentraciones de AU, y la utilidad de este marcador tampoco es del todo clara (Castillo *et al.*, 2017).

## **X. CONCLUSIONES**

1. Los hámsteres *Phodopus campbelli* alimentados con una DAS puedan ser un modelo adecuado para el estudio de las comorbilidades y los mecanismos involucrados en la patogenia del SM.
2. Los hámsteres *Phodopus campbelli* alimentados crónicamente con una DAS no exhiben hiperfagia, pero sí una mayor ganancia de peso, un mayor contenido de tejido adiposo y el desarrollo de obesidad.
3. El consumo crónico de sacarosa administrada en el agua de bebida también induce en el hámster *Phodopus campbelli* el desarrollo de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, EHNA, hiperuricemia y un leve deterioro de la tolerancia glucosa que posiblemente es compensado mediante una mayor secreción de insulina, pero sin el desarrollo de RI.

## XI. LITERATURA CITADA

- Aguilera, A. A., Diaz, G. H., Barcelata, M. L., Guerrero, O. A. and Ros, R. M. (2004). Effects of fish oil on hypertension, plasma lipids, and tumor necrosis factor-alpha in rats with sucrose-induced metabolic syndrome. *J. Nutr. Biochem.* 15 (6): 350–7).
- Alberti, K. G. M. M., Zimmet, P. and Shaw, J. (2006). Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabetic Medicine.* 23 (5): 469-480.
- Alberti, K. G., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., Fruchart, J. C., James, W. P., Loria, C. M. and Smith, S. C. Jr. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 120 (16): 1640-5.
- Allen, G. (1938). *The Mammals of China and Mongolia.* New York, New York: The American Museum of Natural History.
- Anders, A.F. Sima and Eleazar, S. (2005) *Animal models of diabetes a primer,* Editorial Harwood Academic Published. 364 pp.
- Angelova, P. and Boyadjiev, N. (2013). A review on the models of obesity and metabolic syndrome in rats. *Trakia J. Sci.* 11 (1): 5-12.
- Araújo, G. T., Oliveira, G. A. and Saad, J. A. M. (2013). Insulin-resistance-associated compensatory mechanisms of pancreatic beta cells: a current opinion. *Front. Endocrinol.* 4: 146
- Ayala I., Cámara P., Fernández, P. J., Flores I., Cascales, A. I., Gutiérrez, P. C., Valdés, M., Castells, M. T. y García, P. B. (2008). Modelos animales experimentales de enfermedad de hígado graso y síndrome metabólico. *An. Vet. (Murcia)* 24: 5-16.
- Balkau, B. and Charles, M. A. (1999). Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet. Med.* 16(5): 442-3.

- Ballantyne, C. M., Hoogeveen, R. C., Bang, H., Coresh, J., Folsom, A. R., Heiss, G. and Sharrett, A. R. (2004). Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 109 (7): 837-42.
- Barba, J. (2008). Esteatosis hepática, esteatohepatitis y marcadores de lesión hepática. *Rev. Mex. Patol. Clin.* 55 (4): 216-232.
- Barnard, R. J., Roberts, C. K., Varon, S. M. and Berger, J. J. (1998). Diet-induced insulin resistance precedes other aspects of the metabolic syndrome. *J. Appl. Physiol.* 84 (4): 1311–1315.
- Basciano, H., Federico, L. and Adeli, K. (2005). Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutrition and Metabolism*. 2 (1): 5.
- Bello, R. B., Sánchez, C. G., Ferreira P. A. C., Báez, P. E. G., Fernández, M. J., y Achiong, E. F. (2012). Síndrome Metabólico: un problema de salud con múltiples definiciones. *Rev. Méd. Electr.* 34 (2): 199-213.
- Bertram, E. C. and Mark A. Hanson, M. A. (2001). Animal models and programming of the metabolic syndrome. *British Medical Bulletin*. 60: 103–121
- Bhatena, J., Kulamarva, A., Martoni, C., Urbanska, A. M., Malhotra, M., Paul, A. and Prakash, S. (2011). Diet-induced metabolic hamster model of nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 4: 195-203
- Bloomgarden, Z. T. (2003). American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 26: 1297–1303.
- Bocarsly, M. E., Powell, E. S., Avena, N. M. and Hoebel, B. G. (2010). El jarabe de maíz de alta fructosa causa características de obesidad en ratas: aumento de peso corporal, niveles de grasa corporal y triglicéridos. *Farmacología Bioquímica y Comportamiento*. 97 (1): 101-106.
- Bourgoin, F., Bachelard, H., Badeau, M., Melancon, S., Pitre, M., Lariviere, R. and Nadeau, A. (2008). Endothelial and vascular dysfunctions and insulin resistance in rats fed a high-fat, high-sucrose diet. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 295 (3):H1044–H1055.

- Brown, A. E., and Walker, M. (2016). Genetics of Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome. *Current Cardiology Reports*, 18 (75): 1-8.
- Buettner, R., Parhofer, K. G., Woenckhaus, M., Wrede, C. E., Kunz-Schughart, L. A., Schölmerich, J, and Bollheimer, L, C. (2006). Defining high-fat-diet rat models: metabolic and molecular effects of different fat types. *J. Mol. Endocrinol.* 36 (3): 485-501.
- Busqué, X., Aspichueta, P. and Ochoa, B. (2008). Fundamento molecular de la esteatosis hepática asociada a la obesidad. *Revista Española de enfermedades digestivas.* 100 (9): 565-578.
- Calabrese, E. J. *Principles of Animal Extrapolation.* 1a Ed. New York: Wiley, 1983.
- Carmona, C. A. (2010). Modelos animales y experimentales de la obesidad. En: *Obesidad, un enfoque multidisciplinario.* Coordinador: José Antonio Morales González. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Capítulo 26, pp. 367-400.
- Carrasco, F., Galgani, J., y Reyes, M. (2013). Síndrome de RI. Estudio y manejo. *Rev. Med. Clin. Condes.* 24(5) 827-837.
- Carrillo., E. R., Sánchez, Z. M. y Elizondo, A. S. (2006). Síndrome metabólico. *Rev. Fac. Med. UNAM* 49 (3), Mayo-Junio.
- Carvalho, P., Carvalho, E., Barbosa, da-Silva. S., Mandarim-de-Lacerda, C. A. and del-Sol, M. (2017). NAFLD and High Fructose Intake. A Review of Literature. *Int. J. Morphol.* 35 (2):676-683.
- Castillo, D. C., Sepúlveda, A. C., Espinoza, G. A., Rebollo, G. M. y Roy, O. C. (2016). Hiperuricemia y componentes del síndrome metabólico en niños y adolescentes obesos. *Rev. Chil. Pediatr.* 87(1):18-23.
- Castillo, H., J., Cuevas, G., M., Almar G., M. y Romero, H., E. (2017). Síndrome metabólico, un problema de salud pública con diferentes definiciones y criterios. *Revista Médica de la Universidad Veracruzana.* 17 (2): 7-24.
- Cavarape, A., Feletto, F., Mercuri, F., Quagliari, L., Daman, G. and Ceriello, A. (2001). High-fructose diet decreases catalase mRNA levels in rat tissues. *J. Endocrinol. Invest.* 24 (11):838–845.

- Cefalu, W.T. (2006). Animal models of type 2 diabetes: clinical presentation and pathophysiological relevance to the human condition. *ILAR Journal* 47 (3) : 186-198.
- Cerosismo, E. and DeFronzo, R. A. (2006). Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases. *Diab. Metab. Res. Rev.* 22 (4):423–436.
- Chang, S., Graham, B., Yakubu, F., Lin, D., Peters, J. C., y Hill, J. O. (1990). Metabolic differences between obesity-prone and obesity-resistant rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 259 (6): R1103-R1110.
- Chávez, A. G. (1999). Consenso mexicano de resistencia a la insulina y síndrome metabólico. *Revista mexicana de cardiología.* 10 (1): 3-19.
- Chen, G., Huang, C. Y., Chang, M. Y., Chen, C. H., Chen, S. W., Huang, C. J. and Chao, P. M. (2011). Two unhealthy dietary habits featuring a high fat content and a sucrose-containing beverage intake, alone or in combination, on inducing metabolic syndrome in Wistar rats and C57BL/6J mice. *Metabolism Clinical and Experimental* 60 (2): 155-164
- Chen, Y. D., Coulston, A. M., Zhou, M. Y., Hollenbeck, C. B. y Reaven, G. M. (1995). Why do low-fat high-carbohydrate diets accentuate postprandial lipemia in patients with NIDDM? *Diabetes Care.* 18 (1): 10-16.
- Choi, H. K and Ford, E. S. (2007). Prevalence of the metabolic syndrome in Individuals with hyperuricemia. *Am. J. Med.* 120 (5):442-47.
- Choi, M. S., Lee, M. K., Jung, U. J., Kim, H. J., Do, G. M., Park, Y. B. and Jeon, S. M. (2009). Metabolic response of soy pinitol on lipid-lowering, antioxidant and hepatoprotective action in hamsters fed-high fat and high cholesterol diet. *Mol. Nutr. Food Res.* 53 (6): 751-759
- Choi, S. and Ginsbetg, H. (2011). Increased very low density lipoprotein secretion, hepatic steatosis, and insulin resistance. *Trends Endocrinol. Metab.* 22 (9): 353-363.
- Collier, G. R., De Silva, A., Sanigorki, A., Walder, K., Yamamoto, A. y Zimmet, P. (1977). Development of obesity and insulin resistance in the Israeli sand rat



(*Psammomys obesus*). Does leptin play a role? *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 827: 50-63.

- Comité de expertos de la OMS. Diabetes Sacarina. Ginebra: OMS. (1980). Serie de Informes Técnicos No. 646: 8-14.
- Crook, E. D. (2002). The genetics of human hypertension. *Semin. Nephrol.* 22 (1): 27-34.
- Cubeddu, L. X. (2002). Insulin resistance and upper - normal glucose levels in hypertension: a review. *J. Human Hypertens.* 16 (Suppl 1): S52- 5.
- De Artinano, A. A. and Castro, M. M. (2009). Experimental rat models to study the metabolic syndrome. *British journal of nutrition*, 102 (9): 1246-1253.
- Despres, J. P. (1994). Dyslipidaemia and obesity. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* 8 (3): 629-660.
- Do Nascimento, C. M, Ribeiro, E. B. and Omayá, L. M. (2009). Metabolism and secretory function of white adipose tissue: effect of dietary fat. *Annals of the Brazilian Academy of Sciences* 81 (3):453-466.
- Einhorn, D., Reaven, G. M., Cobin, R. H., Ford, E., Ganda, O. P., Handelsman, Y., Hellman, R., Jellinger, P. S., Kendall, D., Krauss, R. M., Neufeld, N. D., Petak, S. M., Rodbard, H. W., Seibel, J. A., Smith, D. A. and Wilson, P. W. (2003). American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr. Pract.* 9 (3): 237-52.
- Fernández, L., M. (2012). Utilización de Modelos animales en investigación del Cáncer. *Publicación de la DNSFFAA, Salud Militar.* 31(1) : 55-58.
- Ferrannini, E., Buzzigoli, G., Bonadonna, R., Giorico, M. A., Oleggini, M., Graziadei, L., Pedrinelli, R., Brandi, L. and Bevilacqua, S. (1987). Insulin resistance in essential hypertension. *N. Engl. J. Med.* 317 (6) : 350-357.
- Ford, E., Giles, W., Dietz, W., (2002). Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 287 (3):356-359.
- Fruehwald, E., Schultes, B. (2001). Hiperinsulinemia causes activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in humans. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 25 (Suppl 1): 538-40.

- Gajda, M. A., Pellizzon, M. A., Ricci, R. M. and Ulman, A. E. (2007). Diet-Induced Metabolic Syndrome in Rodent Models. *Animal Lab News*. 74: 775-793.
- Glaxo Smith Kline. Research and Development. (2008). The role of transgenic animals in biomedical research. [Homepage on the internet] [citado el 31 julio 2008]. Available from: URL: [http://www.gsk.com/research/about/about\\_animals\\_roles.html](http://www.gsk.com/research/about/about_animals_roles.html)
- González, C. A., Simental, M. L., Elizondo, A. S., Sánchez, Z. J., Gutiérrez, S. G. y Guerrero, R. F. (2008). Prevalencia del síndrome metabólico entre adultos mexicanos no diabéticos, usando las definiciones de la OMS, NCEP-ATPIIIa e IDF. *Rev. Med. Hosp. Gen. Mex.* 71 (1): 11-9.
- González, C. A., Simental, M. L. and Elizondo, A. S. (2011). Relación triglicéridos/colesterol-HDL elevada y resistencia a la insulina. *Cirugía y Cirujanos*. 79 (2): 126-131.
- González, S. G., Rodríguez, G. R., Ocampo, C. J., González, G. J. G., and Gómez, F. M. (2017). Skin Manifestations of Insulin Resistance: From a Biochemical Stance to a Clinical Diagnosis and Management. *Dermatology and Therapy*, 7(1): 37–51.
- Grundy, S. M. (2008). Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 28 (4): 629-36.
- Guía de Práctica Clínica (2018). Detección y Estratificación de Factores de Riesgo Cardiovascular. Guía de Referencia Rápida, Catálogo maestro de guías de práctica clínica: IMSS-421-11. Disponible en [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CataloMaestro/421IMSS\\_421\\_11\\_Factores\\_riesgocardiovascular/GRR\\_FACTORES\\_RIESGO\\_CARDIOVASCULAR.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CataloMaestro/421IMSS_421_11_Factores_riesgocardiovascular/GRR_FACTORES_RIESGO_CARDIOVASCULAR.pdf). Consultado el 29 de abril de 2018.
- Gutiérrez, R. C., Roura, G. A. y Olivares, R. J. A. (2017). Mecanismos moleculares de la resistencia a la Insulina: Una Actualización. *Gac. Med. Mex.* 153 (2): 214-28.

- Hajer H., Van-Haeften T. and Visseren F.L.J. (2008). Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes and vascular disease. *European Heart Journal*. 29 (24): 2959-2971.
- Hallfrisch, J. (1990). Metabolic effects of dietary fructose. *FASEB J*. 4 (9): 2652-2660.
- Hayes KC, Khosla P, Kaiser A, Yeghiazarians V, Pronczuk A. (1992). Dietary fat and cholesterol modulate the plasma lipoprotein distribution and production of pigment or cholesterol gallstones in hamsters. *J Nutr*. Feb;122(2):374-84. doi: 10.1093/jn/122.2.374. PMID: 1310112.
- Heather, B., Lisa, F. and Khosrow, A. (2005). Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutr. Metab. (Lond)* 2 (1): 5).
- Herberg, L. and Leiter, H. E. (2001). Obesity/diabetes in mice with mutations in the leptin or leptin receptor genes. In: Sima, A. F. A. and Shafir, E. (ed.). *Animal Models of Diabetes A Primer*. Harwood Academic Publishers. Pp. 63-107
- Hertzal, A. V., Thompson, B. R. and Wiczler, Bernlohr D. A. (2008). Lipid metabolism in adipose tissue (Chapter 10). In: Vance, D. E. and Vance, J. E. editors.: *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes*. Elsevier.
- International Diabetes Federation. International Diabetes Federation consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. (2018). Disponible en <https://www.idf.org/our-activities/advocacy-awareness/resources-and-tools/60:idfconsensus-worldwide-definitionof-the-metabolic-syndrome.html>. Consultado el 29 de abril de 2018.
- JAX® Mice, Clinical & Research Service. Catalog. June 2014-May 2015.
- Jiao, P., Ma, J., Feng, B., Zhang, H., Diehl, J. A., Chin, Y. E., Yan, W. and Xu, H. (2011). FFA-Induced Adipocyte Inflammation and Insulin Resistance: Involvement of ER Stress and IKK $\beta$  Pathways. *Obesity* 19 (3): 483-491
- Johnson, R. J., Kang, D. H., Feig, D., Kivlighn, S., Kanellis, J., Watanabe, S, Tuttle, K. R., Rodriguez-Iturbe, B., Herrera-Acosta, J. and Mazzali, M. (2003). Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 41 (6):1183-90.

- Johnson, R. J., Kivlighn, S. D., Kim, S. G., Suga, S. and Fogo, A. B. (1999). Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 33 (2): 225-34.
- Johnson, R. J., Segal, M. S., Srinivas, T., Ejaz, A., Mu, W., Roncal, C., Sanchez-Lozada, L. G., Gersch, M., Rodriguez-Iturbe, B., Kang, D. H. and Acosta, J. H. (2005). Essential hypertension, progressive renal disease, and uric acid: a pathogenetic link? *J. Am. Soc. Nephrol.* 16 (7): 1909-19.
- Jornayvaz, F., Samuel, V. and Shulman, G. (2010). The role of muscle insulin resistance in the pathogenesis of Atherogenic dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease associated with the metabolic syndrome. *Annu. Rev. Nutr.* 30: 273-290.
- Jurgens, H., Haass, W., Castaneda, T. R., Schurmann, A., Koebnick, C., Dombrowski, F., (2005). Consuming fructose-sweetened beverages increases body adiposity in mice. *Obes. Res.* 13 (7): 1146–56.
- Kasim-Karakas S.E., Vriend H., Almario R., Chow L.P., Goodman M.N. (1996) Effects of dietary carbohydrates on glucose and lipid metabolism in golden Syrian hamsters. *J Lab Clin Med* 128: 208-213.
- Kaplan, N. M. (1989). The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch. Intern. Med.* 149 (S1): 1514-20.
- Kennedy, J. A., Ellacott, L. J. K., King, L. V. and Hasty, H. A. (2010). Mouse models of the metabolic syndrome. *Disease Models & Mechanisms.* 3 (3-4): 156-166.
- Kleinert, M., Clemmensen C., Hofmann, S., M., More, M. C., Renner, S., Woods, S. C. Huypens, P., Beckers, J., Hrabé de Angelis, M., Schürmann, A., Bakhti, M., Klingenspor, M., Heimann, M., Cherrigton, A. D., Ristow, M., Lickert, H., Wolf, E., Havel, P. J., Müller, T. D. and Tschöp, M. H. (2018). Animal models of obesity and diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol.* 14 (3): 140-162.
- Klop, B., Willem, J. and Castro, M. (2013). Dyslipidemia in obesity: mechanism and potential targets. *Nutrients.* 5 (4): 1218-1240.

- Koletsky, J. R., Friedman. E. J. and Ernsberger, P. (2001). The obese spontaneously hypertensive rat (SHROB, Koletsky Rat): A model of metabolic syndrome X. In: Sima, A. F. A. and Shafir, E. (ed). *Animal Models of Diabetes A Primer*. Harwood Academic Publishers. Pp. 143-158.
- Lai, S. 1994. Individual odors in Djungarian hamsters (*Phodopus campbelli*). *Ethology*. 96 (2): 117-126.
- Lecker, J. L., Matthan, N. R., Billheimer, J. T., Rader, D. J. and Lichtenstein, A. H. (2010). Impact of dietary fat type within the context of altered cholesterol homeostasis on cholesterol and lipoprotein metabolism in the F1B hamster. *Metabolism*. 59 (10):1491-1501.
- Lee, L., Alloosh, M., Saxena, R., Van Alstine, W., Watkins, A. B., Klaunig, J. E., Sturek, M. and Chalasani, N. (2009). Nutritional model of steatohepatitis and metabolic syndrome in the Ossabaw miniature swine. *Hepatology*. 50 (1): 56-67.
- Lewis, G. (1997). Fatty acid regulation of very low density lipoprotein (VLDL) production. *Curr. Opin. Lipidol*. 8 (3): 146-153
- Lizarzaburu, R. J. (2013). Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. *UNMSM, An. Fac. Med.* 74 (4):315-20.
- Mantha, L., Palacios, E. y Deschaies, Y. (1999). Modulation of triglyceride metabolism by glucocorticoids in diet-induced obesity. *Am. J. Physiol.* 277 (2): R455-R464
- Manuel A. L., Hernández V. M. (2008). Neurobiología del bajo peso al nacer y su asociación con la diabetes tipo 2. *Perinatol Reprod Hum*. 22(2):155-164.
- Mariotti, F., Hermier, D., Sarrat, C, Magné, J., Fénart, E., Evrard, J., Tomé, D. and Huneau, J. F. (2008). Rapeseed protein inhibits the initiation of insulin resistance by a high-saturated fat, high-sucrose diet in rats. *Br. J. Nutr.* 100 (5): 984–991
- Mathieu P., Poirier P., Pibarot P., Lemieux I, Despres J.P. (2009). Visceral Obesity the link among inflammation, hypertension and cardiovascular disease. *Hypertension*. 53 (4): 577-584.
- Mazzali, M., Hughes, J., Kim, Y. G., Jefferson, J. A., Kang, D. H., Gordon, K. L., Lan, H. Y., Kivlighn, S. and Johnson, R. J. (2001). Elevated uric acid increases

blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 38 (5):1101-1106.

- Nakagawa, T., Tuttle, K. R., Short, R. A. and Johnson, R. J. (2005). Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 1 (2): 80-6.
- Nakagawa, T., Hu, H., Zharikov, S., Tuttle, K. R., Short, R. A., Glushakova, O., Ouyang, X., Feig, D. I, Block, E. R., Herrera-Acosta, J., Patel, J. M. and Johnson, R. J. (2006). A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 290 (3): F625-F631.
- Nakagawa, T., Tuttle, K. R., Short, R. A. and Johnson, R. J. (2005). Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 1 (2):80–86.
- National Institute of Mental Health (2016). Definition & Facts of NAFLD & NASH. Obtenida el 01 de mayo del 2018 de <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/enfermedades-higado/esteatohepatitis-no-alcoholica/definicion-informacion>.
- National Institute of Mental Health. (2018). Health Topics Sobrepeso y obesidad. Obtenida el 01 de mayo del 2018 de: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/sobrepeso-y-obesidad>.
- Noda, K., Melhorn, M. I., Zandi, S., Frimmel, S., Tayyari, F., Hisatomi, T., Almulki, L., Pronczuk, A., Hayes, K. C. and Hafezi-Moghadam, A. (2010). An animal model of spontaneous metabolic syndrome: Nile grass rat. *The FASEB Journal.* 24 (5): 2443-2453
- Nordestgaard, G. B., Tybjaerg-Hansen, A. and Lewis, B. (1992). Influx in vivo of low density, intermediate density, and very low density lipoproteins into aortic intima of genetically hyperlipidemic rabbits. Roles of plasma concentrations, extent of aortic lesion, and lipoprotein particle size as determinants. *Arterioscler Thromb.* 12 (1): 6-18
- Oron-Herman M, Kamari Y, Grossman E, Yeger G, Peleg E, Shabtay Z, Shamiss A, Sharabi Y. (2008). Metabolic syndrome: comparison of the two commonly

used animal models. *Am J Hypertens.* Sep;21(9):1018-22. doi: 10.1038/ajh.2008.218. Epub 2008 Jun 19. PMID: 18566592.,

- Pagliassotti, M. J., Prach, P. A., Koppenhafer, T. A. and Pan, D. A. (1996). Changes in insulin action, triglycerides, and lipid composition during sucrose feeding in rats. *Am. J. Physiol.* 271 (5 pt2): R1319-R1326)
- Palou, A., Serra, F., Bonet, M. L. y Picó, C. (2000). Obesity: molecular bases of a multifactorial problem. *Europ. J. Nutr.* 39 (4) : 127-144.
- Panchal, K. S. and Brown, L. (2011). Rodent Models for Metabolic Syndrome Research. *J. Biomed. Biotechnol.* 2011: 1-14.
- Patel, J., Iyer, A. and Brown, L. (2009). Evaluación de las complicaciones crónicas de la diabetes en una dieta alta en fructosa en ratas. *Revista India de Bioquímica y Biofísica.* 46 (1): 66–72.
- Perich, A. P., González, S. R., Valdés, R. E. y Arranz, C. M. (2002). Desarrollo de diabetes mellitus en pacientes con tolerancia a la glucosa alterada. Seguimiento de 18 años. Instituto Nacional de Endocrinología. *Rev. Cubana Endocrinol.* 13 (2):101-8.
- Pineda, C. A. (2008). Síndrome metabólico: definición, historia, criterios. *Colombia Médica.* 39 (1): 96-106.
- Polotsky, V. Y. (2007). Mouse model of the metabolic syndrome: the quest continues. *J. Appl. Physiol.* 102 (6): 2088–2089.
- Postic, C. and Girard, J. 2008. Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice. *J. Clin. Invest.* 118 (3): 829-838.
- Reaven, G. (1988). Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 37 (12): 1595-607.
- Reyes, J. A., Navarro, J., Cruz, I. M., Castro, D. L J., Landgrave, G. J., Narváez, P. C., Landgrave, G. I., Oregón, L. A. y Espinosa, L. F. R. (2009). Prevalencia del síndrome metabólico en relación con las concentraciones de ácido úrico. *Med. Int. Mex.* 25 (4):278-84.

- Robinson, T. 1993. Cross-species discrimination of individual odors by hamsters (Muridae: *Mesocricetus auratus*, *Phodopus campbelli*). *Ethology*. 94 (4): 317-325.
- Rodríguez, P., Ana, L., Sánchez, L., M. y Martínez, V. L. L. (2002). Síndrome metabólico. *Revista Cubana de Endocrinología*. 13 (3). Recuperado en 27 de agosto de 2020, de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532002000300008&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532002000300008&lng=es&tlng=es).
- Ross, P. 1995. *Phodopus campbelli*. *Mammalian Species*, 0/503: 1-7. Accessed November 01, 2004 at <http://www.science.smith.edu/departments/Biology/VHAYSSEN/msi/default.html>.
- Ruotolo, G. and Howard, B. W. (2002). Dyslipidemia of the metabolic syndrome. *Curr. Cardiol. Rep.* 4 (6): 494-500.
- Ryder, E., Mijac, V., Fernández, É., Palazzi, N., Morales, M. C., Connell, L., Parra, A., Romero, M., and Fernández, N. (2014). Esteatosis hepática, grasa visceral y alteraciones metabólicas, en individuos con sobrepeso/obesidad aparentemente sanos. *Investigación Clínica*. 55 (1): 3-14.
- Samuel, V. and Shuman, G. (2012). Integrating mechanism for insulin resistance: Common threads and missing links. *Cell*. 148 (5): 852-871.
- Sánchez, J., López, D., Pinzón, Ó. and Sepúlveda, J. (2010). Adipocinas y síndrome metabólico: múltiples facetas de un proceso fisiopatológico complejo: [revisión]; Adipokines and metabolic syndrome: multiple aspects of a complex pathophysiological process. *Rev Colomb Cardiol*. 17(4):167-76.
- Sánchez, L. L. G., Tapia, E., Bautista, G. P., Soto, V., Avila, C. C., Vega, C. I. P., Nakagawa, T., Zhao, L., Franco, M. and Johnson, R. J. (2008). Effects of febuxostat on metabolic and renal alterations in rats with fructose-induced metabolic syndrome. *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 294 (4): F710–F718
- Sánchez, L. L. G., Tapia, E., Jiménez, A., Bautista, P., Cristobal, M., Nepomuceno, T., Soto, V., Avila, C. C., Nakagawa, T., Johnson, R. J., Herrera, A. J. and Franco, M. (2007). Fructose induced metabolic syndrome is associated



with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 292 (1): F423-F429.

- Schreuder, T. C. M. A., Verwer, B. J., Van Nieuwerkerk, C. M. J. and Mulder, C. J. J. (2008). Nonalcoholic fatty liver disease: An overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J. Gastroenterol.* 14 (16): 2474-2486.
- Sears, B. and Perry, M. (2015) The role of fatty acids in insulin resistance. *Lipids Health Dis.* 14 (121): 1-9
- Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación (SAGARPA). (2001). Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.
- Serrano, R. M., Caro, J. F., Carraro, R. A., GFJ, eds. (2005). *The Metabolic Syndrome at the Beginning of the XXI Century. A Genetic and Molecular Approach.*, Elsevier, España.
- Shimomura I, Bashmakov Y., Horton J.D. (1997). Hepatic PCSK9 Expression Is Regulated by Nutritional Status via Insulin and Sterol Regulatory Element-binding Protein 1c. *J Clin Invest*; 100(8):2115-2124. <https://doi.org/10.1172/JCI119746>.
- Sima, A. A. F. and Shafrir, E. (2007). *Animal Models of Diabetes: Frontiers in Research.* 2nd Edition. CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, London, New York, pp. 364.
- Sokolov, V. and Vasil'ev, N. 1993. Hybridological analysis confirms species independence of *Phodopus sungorus* (Pallas, 1973) and *Phodopus campbelli* (Thomas, 1905). *Doklady Akademii Nauk*, 332 (1): 120-123.
- Sutherland, L. N., Capozzi, L. C., Turchinsky, N. J., Bell, R. C. and Wright, D. C. (2008). Time course of high-fat diet-induced reductions in adipose tissue mitochondrial proteins: potential mechanisms and the relationship to glucose intolerance. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 295 (5): E1076-E1083
- Taghibiglou C., Carpentier A., Van Inderstine S.C., Chen B., Rudy D., Aiton A., Lewis G.F., Adeli K. (2000). Mechanisms of hepatic very low density lipoprotein

overproduction in insulin resistance. Evidence for enhanced lipoprotein assembly, reduced intracellular ApoB degradation, and increased microsomal triglyceride transfer protein in a fructose-fed hamster model. *J Biol Chem* 275: 8416-8425.

- Tai, M. M. (1994). A mathematical model for the determination of total area under glucose tolerance and other metabolic curves. *Diabetes Care*. 17 (2): 152-154
- Tetri, L.H., Basaranoglu, M., Brunt, E. M., Yerian, L. M. and Neuschwander-Tetri, B. A. (2008). Severe NAFLD with hepatic necroinflammatory changes in mice fed trans fats and a high-fructose corn syrup equivalent. *Am. J. Physiol. Gastrointest, Liver Physiol*. 295 (5): G987-G995
- Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on the detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Executive summary. NIH Publication 01. (2001). *JAMA*. 285 (19): 2486-97.
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. (2002). *Circulation*. 106: 3143-421.
- Tiwari, S. and Siddiqi, S. (2012). Intracellular trafficking and secretion of very low density lipoproteins. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 32 (5): 1079-1086.
- Tran, L. T., Yuen, V. G., and McNeill, J. H. (2009). The fructose-fed rat: a review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension. *Mol. Cell. Biochem*. 332 (1-2): 145-159
- Ueno, H. (2000). Blood flow regulates the development of vascular hypertrophy, smooth muscle cell proliferation, and endothelial cell oxide synthase in hypertension. *Hypertension* 36 (1): 89-93.
- Ullman-Cullere, M. H and Foltz, J. (1999) Body condition scoring: a rapid and accurate method for assessing health status in mice. *Lab. Anim. Sci*. 49 (3): 319-323.
- Varga, O., Harangi, M., Olsson, I. A. S. and Hansen, A. K. (2010). Contribution of animals models to the understanding of the metabolic syndrome: a systematic overview. *Obes. Rev*. 11 (11): 792-807.

- Vasanji, Z., Cantor, E. J., Juric, D., Moyen, M. and Netticadan, T. (2006). Alterations in cardiac contractile performance and sarcoplasmic reticulum function in sucrose-fed rats is associated with insulin resistance. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 291 (4): C772-80.
- Vázquez, J. J. G., Guiberna, A. R., Luisa Reyna Mena, J. L. R. y Reyes, O. J. A. (2017). El papel de los ácidos grasos libres en la resistencia a la insulina. *Gaceta Méd. Méx.* 153 (7): 852-863
- Weisberg, S. P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R. L. and Ferrante, A. W. Jr. (2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 112 (2): 1796-808.
- White, C. L., Braymer, H. D., York, D. A. y Bray, G. A. (2005). Effect of a high or low ambient perinatal temperature on adult obesity in Osborne-Mendel y S5B/PI rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 290: R1376-R1384
- Wold, L. E., Dutta, K., Mason, M. M., Ren, J., Cala, S. E., Schwanke, M. L. and Davidoff, A. J. (2005). Impaired SERCA function contributes to cardiomyocyte dysfunction in insulin resistant rats. *J. Mol. Cell Cardiol.* 39 (2): 297-307).
- World Health Organization. (1999). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *WHO/NCD/NCS/99.2*; 59p.
- Ye, J. (2013). Mechanism of insulin resistance in obesity. *Front. Med.* 7 (1): 14-24.
- Young, S. and Zechner, R. (2013). Biochemistry and pathophysiology of intravascular and intracellular lipolysis. *Genes Dev.* 27 (5): 459-484.
- Zámbo, V., Simon, L., Szelényi, P., Kereszturi, E., Banhegyi, G. and Csala, M. (2013). Lipotoxicity in the liver. *World J. Hepatol.* 5 (10): 550-557
- Zhang, Z., Wang, H., Jiao, R., Peng, C., Wong, Y. M., Yeung, V. S. Y., Huang, Y. and Chen, Z. Y. (2009). Choosing hamsters but not rats as a model for studying plasma cholesterol-lowering activity of functional foods. *Mol. Nutr. Food Res.* 53 (7): 921-930.

- Zimmet, P., Alberti, G., and Shaw J., (2005). Nueva definición mundial de la FID del síndrome metabólico: argumentos y resultados. Diabetes Voice. 50:3 [Consultado 17 Ago 2020]. Disponible en: [https://cardiacos.net/wp-content/uploads/ArticulosMedicos/20160924/2005-Nueva-definicion-mundial-de\\_la-FID-del-sindrome-metabolico.pdf](https://cardiacos.net/wp-content/uploads/ArticulosMedicos/20160924/2005-Nueva-definicion-mundial-de_la-FID-del-sindrome-metabolico.pdf)