



Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

ISSN: 0325-2957

actabioq@fbpba.org.ar

Federación Bioquímica de la Provincia de  
Buenos Aires  
Argentina

González Madariaga, Yisel; Castillo Alfonso, Orestes; Llerena Bernal, Tania; Perdomo,  
Odalys Alfonso; de la Barca Barrera, Magalis; González Machado, Yudel  
Síndrome metabólico en ratas Wistar inducido por dieta rica en sacarosa  
Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, vol. 49, núm. 3, 2015, pp. 301-309  
Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires  
Buenos Aires, Argentina

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53542622003>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica  
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

# Síndrome metabólico en ratas Wistar inducido por dieta rica en sacarosa

*Metabolic syndrome in Wistar rats induce by sucrose rich –diet*

*Síndrome metabólica em ratos Wistar induzida por dieta rica em sacarose*

► Yisel González Madariaga<sup>1a</sup>, Orestes Castillo Alfonso<sup>2a</sup>,  
Tania Llerena Bernal<sup>3a</sup>, Odalys Alfonso Perdomo<sup>4b</sup>,  
Magalis de la Barca Barrera<sup>5c</sup>, Yudel González Machado<sup>6b</sup>

<sup>1</sup> Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Master en Bioquímica

<sup>2</sup> Ingeniero pecuario. Especialista en Garantía de la Calidad en Investigaciones preclínicas.

<sup>3</sup> Licenciada en Laboratorio Clínico

<sup>4</sup> Médico. Especialista en Laboratorio Clínico

<sup>5</sup> Licenciada en Química. Master en Química analítica

<sup>6</sup> Licenciado en Laboratorio Clínico

<sup>a</sup> Unidad de Toxicología Experimental. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

<sup>b</sup> Laboratorio Clínico. Hospital Clínico Universitario “Arnaldo Milián Castro”.

<sup>c</sup> Laboratorio de Endocrinología. Hospital Clínico Universitario “Arnaldo Milián Castro”. Cuba

## Resumen

El desarrollo de un síndrome metabólico en ratas Wistar de ambos sexos recién destetadas fue logrado tras la aplicación de una solución de sacarosa al 35% durante 18 semanas. Se determinaron los parámetros: glucemia en ayunas, triglicéridos (TAG), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), colesterol de lipoproteínas de muy alta densidad (cHDL), colesterol, proteínas totales, albúmina, globulinas, leucocitos, plaquetas, hemoglobina, insulina, células  $\beta$  remanentes, creatinina, ácido úrico, transaminasas, además del análisis semanal del peso corporal y diámetro abdominal, así como *post-mortem*, la grasa visceral. Los animales desarrollaron una primera fase del síndrome metabólico, caracterizado por una hiperglucemia e hiperlipidemia moderada, con incremento de la resistencia a la insulina. Las ratas machos tuvieron mayor ganancia de peso corporal y desarrollaron con mayor intensidad la obesidad centrípeta. Los machos presentaron los mayores valores de glucemia, trigliceridemia, resistencia insulínica y la menor cantidad de células  $\beta$  remanentes, en comparación con su control. Solo en los machos con dieta rica en sacarosa (DRS) se observó incremento de la TGP, así como de albúmina plasmática.

**Palabras clave:** síndrome metabólico \* sacarosa \* ratas

## Summary

Development of metabolic syndrome in Wistar rats of both sexes recently weaned was achieved after the application of a 35% sucrose solution during 18 weeks. The following parameters: fasting glucose, TAG, VLDL, cHDL, cholesterol, total proteins, albumin, globulins, leukocytes, platelets, hemoglobin, insulin, remnant  $\beta$  cells, creatinine, uric acid and transaminases were determined. Corporal weight and abdominal diameter were recorded weekly, and postmortem visceral fat was determined. The animals developed a first phase of metabolic syndrome, characterized by hyperglucemia and moderate hyperlipidemia, with an increase in insulin resistance. Male rats had bigger gain of corporal weight

**Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana**

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

ISSN 1851-6114 en línea

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

*and central obesity. Higherglycemia, triglyceridemia, insulin resistance and a smaller quantity of remnant  $\beta$  cells were observed in the males in comparison with their control. An increase in GPT and plasmatic albumin was observed only in males with HSD.*

**Key words:** *metabolic syndrome \* sucrose \* rats*

## Resumo

*O desenvolvimento de uma síndrome metabólica em ratos Wistar de ambos os sexos recém desmamados, foi obtida após a aplicação de uma solução de sacarose a 35% durante 18 semanas. Foram determinados os parâmetros: glicemia em jejum, triacilglicerídeos (TAG), lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), colesterol de muito alta densidade (HDL), colesterol, proteínas totais, albumina, globulinas, leucócitos, plaquetas, hemoglobina, insulina, células  $\beta$  remanescentes, creatinina, ácido úrico e transaminases além da análise semanal do peso corporal e diâmetro abdominal, bem como post mortem, a gordura visceral. Os animais desenvolveram a primeira fase da síndrome metabólica, caracterizada por uma hiperglicemia e hiperlipidemia moderada, com incremento da resistência à insulina. Ratos machos tiveram maior ganho de peso corporal e desenvolveram com maior intensidade a obesidade central. Os machos, em comparação com seu controle, apresentaram os maiores valores de glicemia, trigliceridemia, resistência insulínica e a menor quantidade de células  $\beta$  remanescentes. Observou-se incremento da TGP, bem como da albumina plasmática, apenas em machos com dieta rica em sacarose (DRS).*

**Palavras-chave:** *síndrome metabólica \* sacarose \* ratos*

## Introducción

El síndrome metabólico (SM) se define como un conjunto de varias anomalías metabólicas, como obesidad abdominal, dislipidemia, intolerancia a la glucosa, así como defectos en su regulación e hipertensión arterial (1). El SM afecta del 25-30% de la población mundial. Existe un fuerte consenso acerca de que el SM es más el producto de un desequilibrio nutricional que una enfermedad genética programada.

La prevalencia del SM está aumentando en todo el mundo y actualmente se ha convertido en una amenaza sanitaria global que, se cree, causa el 6-7% de todas las muertes por cualquier motivo. La presencia de síndrome metabólico se relaciona con un incremento significativo de riesgo de diabetes, enfermedad coronaria y cerebrovascular, con disminución en la supervivencia, por el incremento unas 5 veces en la mortalidad cardiovascular (2). También existen fuertes evidencias de la relación del SM con enfermedades tales como hígado graso no alcohólico, disfunción renal, demencia, cáncer de páncreas, mama y vejiga (3-8).

El aumento en la ingesta calórica junto a una reducción sustancial de la actividad física a nivel mundial, hará que la prevalencia del SM aumente progresivamente en todos los grupos de población y edad, lo que representa un serio problema de salud debido al aumento concomitante de la prevalencia de diabetes *mellitus* y las Enfermedades Cardiovasculares (ECV). Por tanto, desde el punto de vista de la salud pública, se debe realizar un importante esfuerzo en la prevención del sobrepeso y la obesidad y aumentar la estrategia terapéutica óptima

para el tratamiento farmacológico y no farmacológico de los pacientes que ya han desarrollado SM.

Los estudios en modelos animales constituyen una valiosa herramienta para comprender los procesos fisiopatológicos asociados al SM, sus características histológicas y evaluar nuevas terapias. Numerosos trabajos se han desarrollado en roedores teniendo en cuenta su similitud biológica con el hombre y el conocimiento acumulado que se tiene de esta especie desde el punto de vista genético, molecular, y enzimático, lo cual facilita la interpretación de los resultados y la interpolación con el hombre (9-11).

La caracterización de un modelo experimental que permita evaluar nuevas estrategias de intervención para la prevención y/o tratamiento de esta entidad patológica, sigue siendo un reto para los investigadores que trabajan en este campo. La realización de esta investigación tiene como meta fundamental, evaluar los cambios morfofisiológicos que se observan en ratas Wistar, sometidas a una sobrecarga de sacarosa, desde edad neonatal hasta la adultez. Para la consecución de este objetivo se evaluaron parámetros antropométricos, además se determinaron los cambios en marcadores enzimáticos, bioquímicos y hormonales para establecer la susceptibilidad a desarrollar el SM, entre ratas machos y hembras.

## Materiales y Métodos

### ANIMALES

El protocolo experimental fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética para la investigación de la Unidad de Toxicología Experimental (UTEX). Se utilizaron

para el apareamiento ratas Wistar de 180 a 200 g procedentes del Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB). Para el estudio se utilizaron los neonatos de este cruzamiento. Dos grupos experimentales por sexo de 10 animales cada uno (control negativo y grupo de SM), fueron conformados. Los animales se mantuvieron en condiciones libres de patógenos específicos con acceso *ad libitum* del agua y pienso convencional, proveniente del CENPALAB durante todo el experimento, así como un régimen de luz oscuridad de 12 x 12 y una temperatura de 22±2 °C.

#### INDUCCIÓN DEL SÍNDROME METABÓLICO A TRAVÉS DE UNA DIETA RICA EN SACAROSA

La obtención del biomodelo se logró por la aplicación de una solución de sacarosa al 35% como agua de bebida durante 18 semanas a neonatos de ratas Wistar después de ser destetadas. Previamente las progenitoras estuvieron 42 días sometidas a esta Dieta Rica en Sacarosa (DRS), período que coincidió con la gestación y la lactancia materna. A un segundo grupo de ratas hembras no se les suministró sacarosa. Los neonatos de estos animales formaron el grupo control negativo.

El grupo control negativo solo consumió dieta convencional, el resto de los animales consumió la dieta convencional más solución de sacarosa al 35%. Diariamente a los animales les fue suministrada la DRS en horario de mañana. Una vez consumida toda la solución, se les colocó agua común con la dieta estándar para la especie.

#### PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

Se empleó un autoanalizador Hitachi 902 (Roche Diagnostic, Tokio, Japón) para la cuantificación de: glicemia en ayunas y en la Prueba de Tolerancia a la Glucosa (PTG), colesterol total, TAG (Triacilglicéridos), c-HDL (colesterol de proteínas de alta densidad), proteínas totales, creatinina, albúmina y ácido úrico. En todos los casos se emplearon métodos colorimétricos, utilizando equipos diagnósticos Helfa (EPB Carlos J. Filany, Habana, Cuba). La fracción lipídica de las VLDL (Lipoproteínas de muy baja densidad), se determinó automáticamente en el autoanalizador Hitachi (Roche Diagnostic, Tokio, Japón) según los parámetros cuantificados colesterol y TAG. La toma de muestras para el estudio de la PTG se efectuó en ayunas (momento basal), a los 30 min y a los 120 min. Las transaminasas glutámico pirúvica (TGP) y glutámico oxalacética (TGO), se determinaron por métodos cinéticos (equipos diagnósticos Helfa EPB "Carlos J. Filany", Habana, Cuba) y la insulina por técnica de radioinmunoensayo (RIA). En el caso de los parámetros hematológicos, la hemoglobina (Hb) se determinó por el método colorimétrico de la cianometahemoglobina (equipo diagnósticos Helfa, EPB "Carlos J. Filany", Habana, Cuba), los leucocitos y plaquetas se determinaron por conteo de células

y el resto de la serie blanca por conteo diferencial (EPB "Carlos J. Filany", Habana, Cuba).

Las muestras sanguíneas fueron obtenidas al destete ( $t_0$ ) y posteriormente con frecuencia mensual durante 4 meses ( $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$ ,  $t_4$ ). Para la toma de muestras sanguíneas los animales fueron sometidos a 18 h de ayuno y se utilizó el método de punción en los senos retroorbitales, previa inducción de anestesia por inhalación de éter etílico. Las muestras se procesaron para obtener el suero por centrifugación a 3000 rpm durante 10 min.

La resistencia a la insulina (RI) y porcentaje de Células  $\beta$  Funcionales (FC $\beta$ ) fueron determinadas a la edad del destete, a las 15 y 18 semanas de administración de la DRS. Las ecuaciones empleadas para el cálculo de estos indicadores según el índice de HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) fueron:

$$RI = \frac{\text{glucosa (mmol/L)} \times \text{insulina (U/mL)}}{22,5}$$

$$FC\beta (\%) = \frac{\text{insulina (U/mL)}}{\text{glucosa (mmol/L)} - 3,5}$$

Para la determinación de la microalbuminuria los animales fueron colocados individualmente en cajas metabólicas para la obtención de las muestras de orina. Se utilizó el *test* semicuantitativo por aglutinación de partículas de látex (Micral Test, Roche) en las semanas 15 y 18.

#### PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS

Los parámetros antropométricos que se compararon con los grupos controles negativo, para determinar el porcentaje de variación o ganancia con respecto a este, fueron: peso corporal (evaluado semanalmente), diámetro abdominal, registrado en las últimas 5 semanas del estudio con ayuda de cinta métrica por dos evaluadores diferentes y grasa visceral (*postmortem*). El registro del peso corporal y la grasa visceral se efectuó con el empleo de una balanza Sartorius BP160P (Sartorius, Gottingen, Alemania).

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados obtenidos para cada uno de los parámetros cuantificados en el tiempo, reportados como la media y desviación estándar, fueron comparados estadísticamente entre ambos grupos. Para el procesamiento descrito se empleó el paquete estadístico SPSS para Windows Versión 15.0 (SPSS, Chicago, Ill., EE.UU.). Se aplicó la prueba de ANOVA de una vía y la *t-student* para evaluar las diferencias entre grupos. En los casos en que no se cumplió la normalidad en la distribución, las comparaciones fueron realizadas utilizando los *tests* de Kruskal-Wallis y Mann-Witney, con un nivel de significación  $\alpha < 0,05$ .

## Resultados

### PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS

El peso corporal de los neonatos nacidos de madres sometidas a la DRS, fue superior al de los nacidos de madres alimentadas con dieta normoglucídica ( $42,36 \pm 6,15$  g *vs.*  $27,27 \pm 2,12$  g,  $p < 0,05$ ).

El comportamiento del peso corporal en los cuatro grupos de experimentación, se muestra en la Figura 1.

El análisis de los resultados del incremento del peso corporal, utilizando la prueba del análisis de varianza de un factor (ANOVA) en las semanas donde se constató que las muestras cumplían con distribución normal (semana a partir de la 10 hasta la 18, exceptuando la 16) arrojó diferencias altamente significativas al comparar los grupos de ambos sexos bajo el régimen de DRS con sus respectivos controles negativos ( $p < 0,05$ ). Al aplicar el *test* de ANOVA para comparar las diferencias entre los grupos sometidos a la DRS y sus respectivos controles, se comprobó que el incremento de peso corporal para las hembras fue significativo hasta la semana 14 ( $p < 0,001$ ); en cambio, el grupo de machos bajo régimen de DRS tuvo un incremento significativo hasta finalizar el estudio ( $p < 0,001$ ).

En víspera de finalizar el estudio, se observó una disminución significativa ( $p < 0,05$ ) de la ganancia en peso corporal en ambos grupos sometidos a la DRS. Es destacable la pérdida de peso, en el caso de las hembras que tuvieron el régimen hiperglucídico, cons-

tatable con un balance neto negativo del porcentaje de ganancia en peso corporal. Por otra parte, los animales de ambos sexos de los grupos de inducción del SM, desarrollaron mayor diámetro abdominal que sus homólogos con dieta normal ( $p = 0,0$ ). En la última semana las hembras con SM terminaron con valores de  $14,98 \pm 0,78$  cm frente a  $13,54 \pm 0,65$  cm de sus homólogos sanos. Los machos con SM presentaron valores de  $17,49 \pm 1,34$  cm y los sanos del mismo sexo terminaron con  $15,48 \pm 1,49$  cm.

Las diferencias obtenidas en el peso de la grasa visceral para ambos grupos sometidos a la DRS es altamente significativa comparada con lo observado en los controles, destacándose los machos del síndrome con una deposición de casi ocho veces la obtenida en el grupo control (Figura 2).

### PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

El análisis de los marcadores bioquímicos se efectuó utilizando el estadígrafo *t-student* al comprobar la normalidad de las muestras. En la Tabla I el incremento observado en la glicemia, los TAG y VLDL, para ambos grupos con DRS, fue estadísticamente significativo al compararlos con sus respectivos grupos controles. En el caso del colesterol se apreció un incremento al finalizar el estudio de las hembras sometidas a la dieta hipercalórica en comparación con el grupo control ( $p = 0,039$ ). De manera similar en todos los grupos de ensayo se comportaron los valores de c-HDL.

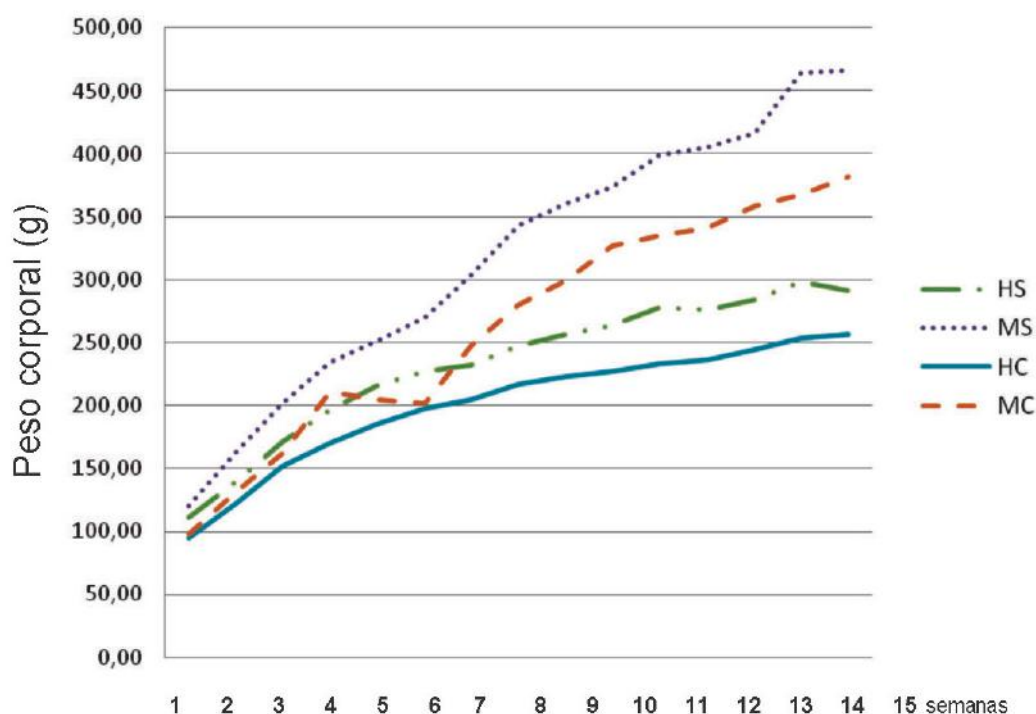


Figura 1. Curva ponderal de los grupos de experimentación sometidos a la dieta hiperglucídica en ambos sexos (hembras – HS y machos – MS), así como los controles negativos que tuvieron una dieta normal para su especie, en ambos sexos (hembras – HC y machos – MC).



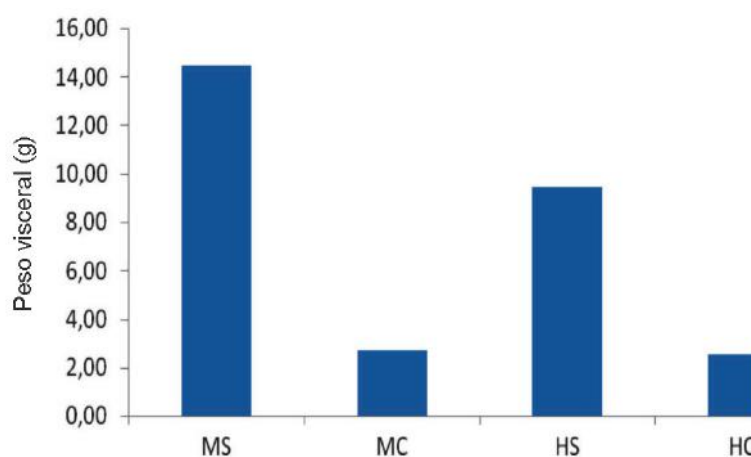


Figura 2. Peso en gramos de la grasa visceral. MS: machos del grupo sacarosa, MC: machos del grupo control negativo, HS: hembras del grupo sacarosa, HC: hembras del grupo control negativo.

El ANOVA aplicado a los valores obtenidos para la fracción proteica del suero no mostró diferencias significativas en ninguno de los casos.

La exploración del funcionamiento hepático y renal se siguió por la determinación de marcadores bioquímicos como las transaminasas TGP y TGO, así como la creatinina, ácido úrico (Tabla II) y microalbuminuria. Solamente se observó un incremento significativo de la TGP en el grupo de machos sometidos a la intervención nutricional, al compararlos con el grupo control del mismo sexo utilizando el *test* de Mann-Whitney ( $p=0,014$ ). Los resultados en el *test* de microalbuminuria se corresponden con un *test* semicuantitativo que indica un rango en el cual debe encontrarse en las muestras de orina esta proteína. En la semana 15 los resultados para la microalbuminuria fueron negativos para ambos sexos sometidos a la DRS ( $0,028 \pm 0,012$  g/L). En la última semana se registraron resultados positivos en un 90% de los animales de experimentación. Las hembras registraron valores de  $0,092 \pm 0,036$  g/L y los machos valores superiores correspondientes a  $0,139 \pm 0,036$  g/L.

Los parámetros hematológicos no mostraron diferencias significativas entre los grupos y en cada caso se mantuvieron dentro del rango fisiológico para la especie.

Los resultados obtenidos en la prueba de tolerancia a la glucosa (PTG) en la semana 18 son mostrados en la Tabla III. El análisis estadístico de los resultados fue efectuado por un *test* de ANOVA de una vía, observándose diferencias estadísticamente significativas en las mediciones basales y a los 120 minutos.

La Tabla IV muestra el resultado del cálculo del índice de HOMA para cada uno de los grupos experimentales, a la edad del destete, las 15 y finalmente a las 18 semanas de experimentación. Una análisis estadístico utilizando Kruskal Wallis y Mann Whitney, permite observar un incremento estadísticamente significativo de este índice en los grupos sometidos a DRS en comparación con los grupos controles.

El cálculo del porcentaje de FC $\beta$  remanentes en los cuatro grupos experimentales se muestra en la Figura 3. Se aprecia en los resultados, el número significativamente bajo de FC $\beta$  de los animales machos sometidos a la DRS a los 21 días de nacidos, con respecto a sus controles ( $37,20 \pm 8,95$  vs  $73,14 \pm 15,44$ ). Aunque a las 15 semanas existe un incremento explicable por el estado adulto de los animales, tres semanas después, el número cae drásticamente en estos animales ( $41,15 \pm 13,46$  vs  $70,35 \pm 38,42$ ).

Tabla I. Valores expresados en unidades de mmol/L como la MEDIA  $\pm$  DE, correspondientes a la glicemia, colesterol, triacilglicéridos, lipoproteínas de alta y muy baja densidad al finalizar el estudio.

	GLIC	COL	TAG	HDL	VLDL
HS	10,43 $\pm$ 1,89*	2,43 $\pm$ 0,43*	0,90 $\pm$ 0,21*	1,42 $\pm$ 0,26	0,47 $\pm$ 0,08*
HC	7,43 $\pm$ 1,37	1,79 $\pm$ 0,31	0,39 $\pm$ 0,25	1,23 $\pm$ 0,20	0,21 $\pm$ 0,14
MS	7,97 $\pm$ 2,43*	1,53 $\pm$ 0,48	0,88 $\pm$ 0,28*	0,93 $\pm$ 0,35	0,45 $\pm$ 0,14*
MC	4,43 $\pm$ 0,96	1,67 $\pm$ 0,17	0,39 $\pm$ 0,10	0,88 $\pm$ 0,02	0,30 $\pm$ 0,06

$p < 0,05$ .

HS: Hembras del grupo con Sacarosa. HC: Hembras Control del grupo con dieta normal. MS: Machos del grupo con Sacarosa. MC: Machos Control del grupo con dieta normal. GLIC: glicemia, COL: colesterol, TAG: triacilglicéridos, HDL: lipoproteínas de alta densidad, VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

Tabla II. Valores expresados como la *MEDIA ± DE*, correspondientes a las transaminasas glutámico pirúvico, glutámico oxalacética, creatinina y ácido úrico al finalizar el estudio.

	TGP (u/L)	TGO (u/L)	CREAT (μmol/L)	AU (μmol/L)
HS	46,78±12,35	92,77±25,60	42,90±6,51	169,60±64,19
HC	44,87±15,18	136,63±19,63	34,33±9,87	128,33±15,04
MS	60,13±32,03*	139,95±73,63	33,60±9,35	167,44±62,54
MC	25,35±3,04	115,63±14,76	40,75±11,24	151,25±54,99

$p < 0,05$ .

HS: Hembras del grupo con Sacarosa. HC: Hembras Control del grupo con dieta normal. MS: Machos del grupo con Sacarosa. MC: Machos Control del grupo con dieta normal. TGP: Transaminasa Glutámico Pirúvico, TGO: Transaminasa Glutámico Oxalacético, CREAT: creatinina, AU: ácido úrico.

Tabla III. Valores de la glicemia en la Prueba de Tolerancia a la Glucosa a las 15 semanas de inicio del estudio. Los resultados se expresan como la *MEDIA ± DE*.

GRUPOS EXPERIMENTALES	GLICEMIA (mmol/L)		
	PTG 0'	PTG 30'	PTG 120'
HS	6,60±0,70*	5,36±0,82	6,46±0,38*
HC	3,10±0,20	5,60±0,28	4,97±0,66
MS	6,56±0,61*	5,00±0,78	6,02±0,36*
MC	4,20±0,46	5,40±0,44	5,37±0,25

$p < 0,05$ .

HS: Hembras del grupo con Sacarosa. HC: Hembras Control del grupo con dieta normal. MS: Machos del grupo con Sacarosa. MC: Machos Control del grupo con dieta normal. PTG. Prueba de Tolerancia a la Glucosa.

Tabla IV. Valores expresados como la *MEDIA ± DE* correspondientes al cálculo de la Resistencia Insulínica según el índice de HOMA.

GRUPOS EXPERIMENTALES	RI 0	RI 15	RI 18
HS	1,93±0,65	4,74±2,35	8,70±3,18
HC	1,77±0,19	2,16±0,23	3,32±0,41
MS	2,45±0,64	6,88±2,57	8,89±5,19
MC	1,37±0,31	3,12±0,84	3,48±1,97

$p = 0,015$     $p = 0,002$     $p = 0,016$

HS: Hembras del grupo con Sacarosa. HC: Hembras Control del grupo con dieta normal. MS: Machos del grupo con Sacarosa. MC: Machos Control del grupo con dieta normal. RI: Resistencia Insulínica, RI 0: destete, RI 15: 15 semanas, RI 18: 18 semanas.

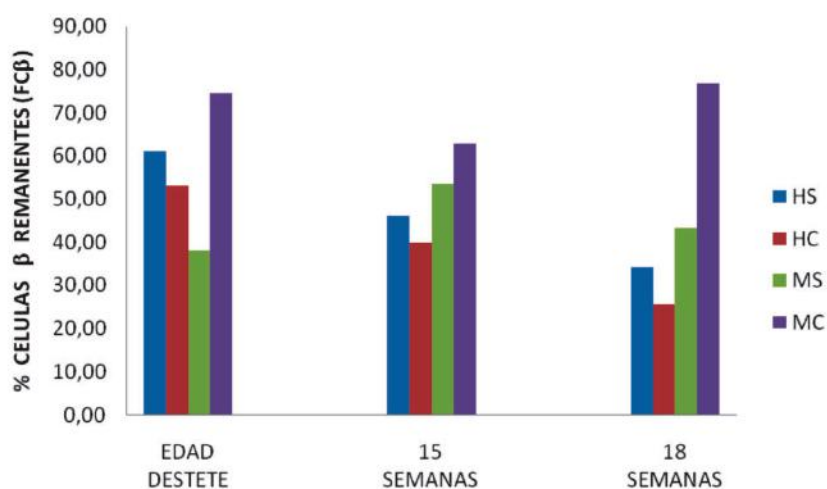


Figura 3. Células β remanentes en los grupos de experimentación determinadas a la edad del destete, a las 15 semanas y a las 18 semanas de vida de los animales del estudio.

## Discusión y Conclusiones

En el síndrome metabólico, las alteraciones producto del fallo de los mecanismos metabólicos compensatorios, provocan un incremento del peso corporal que sobrepasa los valores normales (12)(13). La obesidad, especialmente en el compartimento visceral, se asocia con resistencia a la insulina, hiperglucemia, dislipemia, hipertensión arterial y estados protrombóticos y proinflamatorios (14).

Estos datos explican el incremento del peso corporal de los roedores, observado tanto en los machos como en las hembras del estudio. Scacchi Bernasconi observó en una dieta hipergrasa durante 11 semanas, un aumento en un 35% del peso corporal de los roedores y 14% en los animales que recibieron fructosa al 10% (15)(16). En el presente estudio se constató que en ambos sexos se observaba una ganancia neta del peso corporal, 17% y 19% para las hembras y machos que consumieron sacarosa, respectivamente. La tasa de incremento fue mayor en los primeros tres meses, con una tendencia al decrecimiento a partir de la última etapa. Una pérdida neta de peso corporal del 2,3% en el caso de las hembras sometidas a la DRS fue observada al finalizar el experimento. Estos resultados son consistentes con la instauración del síndrome metabólico.

La diferencia entre géneros también ha sido evaluada. En este caso los machos desarrollaron en mayor grado que las hembras, los parámetros antropométricos: peso corporal (18,08% *vs* 12,18%), diámetro abdominal (12,79% *vs* 6,21%) y grasa visceral (81,14% *vs* 73,04%). Estudios previos han señalado que las hormonas sexuales femeninas incrementan la capacidad termogénica y lipolítica de los adipocitos a diferencia de la testosterona (17)(18). Las ratas hembras presentan una mayor capacidad termogénica, con un contenido de proteína mitocondrial y de UCPI superior que en los machos, por lo que globalmente presentan mayor gasto energético (17), aspecto que incrementa el umbral para el desarrollo de la obesidad. Esto justificaría el mayor incremento de peso corporal en las ratas machos con respecto a los controles del mismo sexo, así como el mayor desarrollo del diámetro abdominal.

El SM tiene un enfoque integral y el desbalance en el metabolismo de lípidos y glúcidos principalmente, constituye criterio diagnóstico. La hipertrigliceridemia e hiperglucemia observada en ambos sexos en este estudio, se corresponden con otros resultados de investigadores que sometieron a los roedores a dietas ricas en fructosa (16) o sacarosa (19). En los estados de resistencia insulínica se describe que la hipertrigliceridemia corre a cargo principalmente, de las VLDL, con valores incrementados entre 1,5 y 3 veces por sobre los valores normales (20). Estos resultados coinciden con los del estudio. Son estas lipoproteínas las que en estas condiciones transportan mayor cantidad de lípidos aterogénicos y colesterol (21). No se

reportan los valores de c-LDL (colesterol de lipoproteínas de baja densidad), pero tal como se plantea en esta situación, el incremento en esta lipoproteína no es significativo. El colesterol total no se modifica significativamente, resultado que coincide con otros estudios que evalúan el impacto del SM en humanos y animales de experimentación (22)(23).

Los resultados alcanzados en la PTG son indicativos de una hiperglucemia moderada, y un incipiente grado de resistencia a la insulina en los grupos de síndrome metabólico, al apreciarse un retorno de este grupo a los valores iniciales, los cuales son superiores a los respectivos grupos controles. El incremento del valor del índice de HOMA-RI observado desde el mismo comienzo del estudio en ambos sexos, reafirma la tendencia a desarrollar resistencia insulínica en estos animales sometidos a la dieta hipercalórica, desde su nacimiento. Aunque las ratas progenitoras estuvieron sometidas a la misma DRS antes de la gestación y durante todo el período de gestación y de lactancia, estas no desarrollaron hiperglucemia (datos no reportados). Sin embargo, la descendencia nació con mayor peso corporal y en el caso específico de los machos los valores de glucemia fueron muy superiores a sus controles negativos en las primeras semanas de vida. El ambiente hiperglucémico en la etapa prenatal de estos animales, condicionó la respuesta y la predisposición a desarrollar los síntomas del síndrome metabólico observados (24).

El dimorfismo sexual con referencia al daño en las células pancreáticas también está bien documentado en diferentes especies, incluyendo la humana (25). En estudios efectuados con modelos biológicos de obesidad en ratas Zucker de ambas sexos, se constató la mayor resistencia insulínica así como el comienzo más temprano de la caída de los valores de insulina, en los machos (26). Se conoce que los estrógenos tienen efecto protector en el páncreas y de forma general en el metabolismo energético, lo que justificaría la poca variabilidad en el número de FC $\beta$  entre el grupo de hembras sometido a la dieta hiperglucídica y el grupo control del mismo sexo. El menor número de FC $\beta$  de las ratas hembras con respecto a los machos pudiera estar relacionado de igual forma al dimorfismo genético. Mayores niveles circulantes de esteroides desde la etapa prenatal, condicionan valores de glicemia superiores sin que esto implique un incremento proporcional de la secreción de insulina (26)(27).

Estudios ulteriores que impliquen el abordaje de los procesos de neogénesis y apoptosis a nivel de las células pancreáticas, serán necesarios para confirmar el mayor índice de HOMA según el porcentaje de las FC $\beta$  observado en los machos controles con respecto a las hembras del mismo grupo.

La evaluación del daño renal puede estimarse determinando las concentraciones plasmáticas de albú-



mina, ácido úrico, creatinina y microalbuminuria. El incremento observado solamente en la microalbuminuria, coincide con otros estudios, donde al parecer este parámetro tiene mayor sensibilidad y es un indicador temprano de daño renal (28) (29). También se asocia el incremento de esta proteína a una mayor cantidad de ácidos grasos libres circulantes que provienen principalmente de las reservas de triglicéridos de tejido adiposo y son liberados por la lipasa hormono sensible y por acción de la lipasa lipoproteica endotelial, sobre las lipoproteínas con abundantes triglicéridos (30).

La resistencia insulínica se asocia al incremento de ácidos grasos en hígado, y un segundo daño relacionado con el estrés oxidativo y procesos inflamatorios que promueven un estado de esteatosis hepática (31). El incremento significativo observado de un marcador de daño hepático como la TGP, en las ratas machos coincide con autores que señalan a este sexo de la línea Wistar como vulnerable para sufrir lesión hepática producto de dietas ricas en hidratos de carbono (32). La mayor resistencia de las hembras a sufrir este tipo de lesión, pudiera explicarse por el papel de los estrógenos en la inducción de genes relacionados con la  $\beta$  oxidación hepática y por tanto con el mantenimiento de la homeostasia lipídica en este órgano (33).

Se puede resumir que durante el tiempo de exposición a la DRS, los animales desarrollan una primera fase del SM. En esta fase coexisten algunos desbalances metabólicos, como el incremento de los triglicéridos y la hiperglicemia, con el sobrepeso corporal. El daño renal incipiente, caracterizado por el incremento de los niveles de albúmina, también es detectable en esta primera fase. Se aprecia, además, una disminución de la tolerancia a la glucosa, marcada por el incremento gradual de la resistencia insulínica. Aunque en ambos sexos se aprecian algunos de los síntomas de la enfermedad es el sexo masculino el más susceptible. Los machos desarrollaron en mayor grado, obesidad centrípeta, ganancia de peso corporal, daño renal incipiente, hiperglucemia e hipertrigliceridemia.

#### CORRESPONDENCIA

MSc. YISEL GONZÁLEZ MADARIAGA  
Carretera a Acueducto y Circunvalación  
SANTA CLARA, VILLA CLARA - Cuba  
Tel.: 53 42 273236  
E-mail: yiselmadariaga@infomed.sld.cu

#### AGRADECIMIENTOS

La investigación fue posible gracias al proyecto de investigación institucional de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, *Evaluación de los cambios morfofisiológicos en un modelo experimental de síndrome metabólico* (P006).

No se declaran conflictos de intereses entre los autores.

## Referencias bibliográficas

1. Simmons R, Alberti K, Gale E, Colagiuri S, Tuomilehto J, Qiao Q, *et al.* The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia* 2010; 53: 600-5.
2. Nogueira JP, Brites FD. Rol del enterocito en la dislipemia de la resistencia insulínica. *Endocrinol Nutr* 2013; 60(4): 179-89.
3. Vanni E, Bugianesi E, Kotronen A, Minicis SD, Yki-Jarvinen H, Svegliati-Baroni G. From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? *Dig Liver Dis* 2010; 42: 320-30.
4. Palanisamy N, Viswanathan P, Ravichandran M, Anuradha C. Renoprotective and blood pressure-lowering effect of dietary soy protein via protein kinase C  $\beta$  II inhibition in a rat model of metabolic syndrome. *Can J Physiol Pharmacol* 2010; 88: 28-37.
5. Bjorge T, Lukanova A, Jonsson H, Tretli S, Ulmer H, Manjer J, *et al.* Metabolic syndrome and breast cancer in the me-can (metabolic syndrome and cancer) project. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1737-45.
6. Johansen D, Stocks T, Jonsson H, Lindkvist B, Bjorge T, Concin H, *et al.* Metabolic factors and the risk of pancreatic cancer: a prospective analysis of almost 580,000 men and women in the Metabolic Syndrome and Cancer Project. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 2307-17.
7. Forti P, Pisacane N, Rietti E, Lucicesare A, Olivelli V, Mariani E, *et al.* Metabolic syndrome and risk of dementia in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 487-92.
8. Haggstrom C, Stocks T, Rapp K, Bjorge T, Lindkvist B, Concin H, *et al.* Metabolic syndrome and risk of bladder cancer: prospective cohort study in the metabolic syndrome and cancer project (Me-Can). *Int J Cancer* 2011; 128: 1890-8.
9. Martín B. Mecanismos moleculares de la aterosclerosis en el síndrome metabólico: papel de la disminución de la señalización dependiente del sustrato del receptor de insulina tipo 2. *Clínica e investigación en arteriosclerosis* 2010; 22(2): 82-3.
10. Montero González T, Pérez Lorenzo M, Alarcón Arango I, Infante Velázquez M, Angulo Pérez O, Winogra Lay R, *et al.* Prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica en autopsias y alteraciones morfológicas metabólicas relacionadas. *Rev Cubana Med Militar* 2011; 40(1): 32-9.
11. Campos A, Orozco M, Cabrera M, Ramos J, Xochimilco M. Evaluación del efecto de niacina en un modelo de obesidad con síndrome metabólico en ratas Zucker-Zucker (fa/fa) longevas. *Rev Mex Cienc Farm* 2012; 43(4): 47-54.
12. Matía M, Lecumberri P, Calle P. Nutrición y Síndrome Metabólico. *Rev Esp Salud Pública* 2007; 81(5): 489-505.
13. Ruano Gil M, Silvestre Teruel VAG, E, Criado Gómez L, Duque López Y, García-Blanch G. Nutrición, síndrome metabólico y obesidad mórbida. *Nutrición Hospitalaria* 2011; 26(4): 759-64.

14. Porbén SS. Las adipocitoquinas en la génesis y evolución del síndrome metabólico. *Rev Cubana Aliment Nutr* 2010; 20(2): 304-17.
15. Castellanos González M, Benet Rodríguez M, Morejón Giraldoni A, Colls Cañizares Y. Obesidad abdominal, parámetro antropométrico predictivo de alteraciones del metabolismo. *Revista Finlay* 2011; 1(2): 68-75.
16. Scacchi B. Síndrome metabólico y melatonina : estudio de dos modelos experimentales en ratas. Buenos Aires: Universidad Católica Argentina. Facultad de Ciencias Médicas. 2012. Disponible en: <http://www.bibliotecadigital.uca.edu.ar>. (Fecha de acceso: 10 de marzo de 2016)
17. Roglans N, Vilà L, Laguna J. Reducción en la actividad de transactivación y transrepresión de PPAR en un modelo experimental. *Clin Invest Arterioscl* 2007; 19: 1-12.
18. Monjo M, Rodríguez A, Palou A, Roca P. Direct effects of testosterone, 17 beta-estradiol, and progesterone on adrenergic regulation in cultured brown adipocytes: potential mechanism for gender-dependent thermogenesis. *Endocrinology* 2003; 144: 4923-30.
19. D'Alessandro ME, Chicco A, Basabe JC, Lombardo YB. Relación lípidos y resistencia insulínica en un modelo experimental de dislipemia inducido por dieta rica en sacarosa. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2006; 43 (1): 3-15.
20. Lewis G. Fatty acid regulation of very low density lipoprotein (VLDL) production. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 146-53.
21. Nordestgaard B, Tybjaerg-Hansen A, Lewis B. Influx in vivo of low density, intermediate density, and very low density lipoproteins into aortic intimas of genetically hyperlipidemic rabbits. Roles of plasma concentrations, extent of aortic lesion, and lipoprotein particle size as determinants. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 6-18.
22. Huamán J, Alvarez M, Ríos M. Factores y categorías de riesgo coronario y logro de la meta de LDL-colesterol según edad y género en pacientes con y sin síndrome metabólico en Trujillo. *Rev Medica Herediana* 2012; 23(3): 172-82.
23. Nasreddine L, Ouaijan K, Mansour M, Adra N, Sinno D, Hwalla N. Metabolic syndrome and insulin resistance in obese prepubertal children in Lebanon: A primary health concern. *Ann Nutr Metab* 2010; 57: 135-42.
24. Mardones SF. Una propuesta para países latinoamericanos: investigar los problemas nutricionales y el síndrome metabólico desde el inicio del embarazo. *Rev Chil Nutr* 2007; 34(3): 191-200.
25. Sharma GI, Prossnitz E. Mechanism of estradiol-induced insulin secretion by the G protein-coupled estrogen receptor GPR30/GPER in pancreatic beta-cells. *Endocrinology* 2011; 152(8): 3030-9.
26. Topp B, Atkinson L, Finegood D. Dynamics of insulin sensitivity,  $\beta$ -cell function, and  $\beta$ -cell mass during the development of diabetes in fa/fa rats. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* 2007; 293(6): E1730-E5.
27. Pick A, Clark J, Kubstrup C, Levisetti M, Pugh W, Bonner-Weir S, *et al*. Role of apoptosis in failure of beta-cell mass compensation for insulin resistance and beta-cell defects in the male Zucker diabetic fatty rat. *Diabetes* 1998; 47: 358-64.
28. Martínez Martín SM, Del Río Brito S, Castañer Moreno J, Casamayor Laime Z. Valor de la microalbuminuria en la detección precoz de la enfermedad renal crónica. *Revista Cubana de Medicina Militar* 2013; 42(1): 12-20.
29. Jauregui A, Mintz D, Mundel P, Fornoni A. Role of altered insulin signaling pathways in the pathogenesis of podocyte malfunction and microalbuminuria. *Current Opinion Nephrology Hypert* 2009; 18(6): 539.
30. Monjo M, Rodríguez A, Palou A, Roca P. Direct effects of testosterone, 17 beta-estradiol, and progesterone on adrenergic regulation in cultured brown adipocytes: potential mechanism for gender-dependent thermogenesis. *Endocrinology* 2003; 144: 4923-30.
31. Schreuder T, Verwer B, Van Nieuwerkerk C, Mulder C. Non-alcoholic fatty liver disease: An overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2008; 14(16): 2474-86.
32. Kok N, Roberfroid M, Delzenne N. Dietary oligofructose modifies the impact of fructose on hepatic triacylglycerol metabolism. *Metabolism* 1996; 45: 1547-50.
33. Nemoto Y, Toda K, Ono M, Fujihawa-Adachi K, Saibara T, Onishi S, *et al*. Altered expression of fatty acid-metabolizing enzymes in aromatase-deficient (ArKO) mice. *J Clin Invest* 2000; 105: 1819-25.

**Recibido: 13 de mayo de 2015**

**Aceptado: 4 de agosto de 2015**