

Búsqueda de fármacos para el tratamiento del Síndrome Metabólico asociado a la actividad del receptor de mineralocorticoides

Trabajo de Fin de Grado

Modalidad: Experimental

Área: Fisiología Humana

Sección de Farmacia,
Universidad de La Laguna

Yvette María Martín Sánchez

Tutores: Dr. Guadalberto Hernández

Dra. Silvia Velázquez García

 **Universidad
de La Laguna**

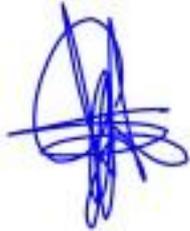
2017-2018

La Dra Silvia Velázquez García y el Dr. Guadalberto Hernandez, certifican

Que el Trabajo Fin de Grado (TFG) Titulado "Búsqueda de Fármacos para el Tratamiento del Síndrome Metabólico Asociado a la Actividad del Receptor Mineralocorticoide", ha sido realizado por la estudiante Yvette Martín Sánchez bajo nuestra supervisión, durante el curso académico 2017-2018.

Que una vez revisada la memoria del TFG, expresamos nuestro consentimiento para su lectura y defensa ante el Tribunal designado por la Facultad de Farmacia de la ULL.

Para que conste, en La Laguna 21 de junio de 2018.



Dra. Silvia Velázquez



Dr. Guadalberto Hernández



Índice

	Página
Abstract.....	4
Abreviaturas.....	5
1. Introducción.....	6
1.1. Definición.....	6
1.2. Prevalencia.....	8
1.3. Fisiopatología.....	8
2. Hipótesis.....	9
3. Objetivos.....	9
4. Material y Métodos.....	9
5. Resultados.....	12
6. Conclusiones.....	18
7. Referencias.....	19

Abstract

The *Metabolic Syndrome* (MetS) is a group of disorders constituted by obesity of central distribution, dyslipidemia, increase in blood pressure, hyperglycemia and insulin resistance. To avoid the MetS it is recommended to combine a healthy lifestyle, through a correct diet and exercise. If the mentioned habits were insufficient and the symptoms of MetS appeared, it would be necessary to treat them with dietary and/or pharmacological guidelines. The *serum and glucocorticoid-inducible kinase 1* (SGK1) is elevated in the MetS. This kinase expression is regulated by hormones such as gluco- and mineralo-corticoids, and is regulated at the transcriptional level by osmotic and glucose changes. Since prevalence of MetS is quite high generating progressive increases in health system cost in developed countries, it should be assessed the search for new treatments. Compounds that could inhibit, regulate or modify the transduction of SGK1 signaling, could be interesting on this regard. The hypothesis of this project proposes the application of a compound in the treatment of MetS. To this purpose we will quantify the effects "*in vivo*" of a compound (Comp7) in two different populations of laboratory mice feeding with high fat diet: Wild Type (WT) and transgenic ones which are overactivated for SGK1 (B6.Tg.sgk1).

Abreviaturas

CH: Carbohidratos

CMO: Contenido Mineral Óseo

DEXA: Absorciometría dual de rayos X (*Dual Energy X-ray Absorptiometry*)

DM: Diabetes Mellitus

DMO: Densidad Mineral Ósea

ECV: Enfermedad Cardiovascular

EHGNA: Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica

FR: Factores de Riesgo

HDL-C: Lipoproteína de alta densidad (*High Density Lipoprotein-Cholesterol*)

HFD: Dieta alta en grasa (*High Fat Diet*)

HTA: Hipertensión Arterial

MetS: Síndrome Metabólico (*Metabolic Syndrome*)

RI: Resistencia a la Insulina

SGK1: *Serum and Glucocorticoid-Inducible Kinase 1*

TG: Triglicéridos

TTG: Test de Tolerancia a la Glucosa

TTI: Test de Tolerancia a la Insulina

B6.Tg.sgk1: Transgénicos que sobreexpresan la forma activada de SGK1

WT: *Wild Type*

1. Introducción

Durante millones de años nuestros genes han evolucionado adaptando el organismo a las diferentes formas de alimentación. En consecuencia, nuestro diseño metabólico es el resultado del ajuste continuo a esos cambios, siendo tan eficaz que permitió que nuestra especie evolucionara hasta la actualidad [1].

El control de la ingestión de alimentos es un proceso complejo. El aparato digestivo participa mediante la generación de señales fisiológicas, que condicionan mecanismos conductuales como el hambre y la saciedad, que nos indican cuándo y cuánto comer. El hipotálamo contiene dos centros relacionados funcionalmente con la ingestión de alimentos: un centro de alimentación (o de la ingesta) y un centro de la saciedad que inhibe el centro de la alimentación [2]. La energía necesaria para cubrir cualquier gasto energético del organismo se obtiene de la combustión de nutrientes (carbohidratos, lípidos y proteínas), lo cuales se oxidan hasta dióxido de carbono y agua, liberándose paralelamente la energía química de los productos digeridos. Esto se desarrolla en una serie de reacciones enzimáticas sucesivas que constituyen las rutas metabólicas [3].

Las circunstancias ambientales, económicas y sociales, junto con la alimentación, además de la edad y otras condiciones fisiológicas, contribuyen a afectar de manera adversa el estado de salud de la población con el desarrollo de trastornos alimentarios y, eventualmente, enfermedades.

La participación hormonal es esencial para regular correctamente el metabolismo energético. Defectos en este proceso pueden determinar la aparición de problemas metabólicos como obesidad, resistencia a la insulina (RI), dislipidemia o hipertensión arterial (HTA), componentes claves del Síndrome Metabólico (MetS). Para evitar el MetS se recomienda combinar un estilo de vida saludable, mediante una correcta dieta y la realización de ejercicio físico. Si los hábitos mencionados resultaran insuficientes y aparecieran los síntomas y signos del MetS, sería necesario tratar mediante pautas dietéticas, conductuales y/o farmacológicas.

1.1. Definición

Se denomina Síndrome Metabólico a un conjunto de alteraciones constituido por obesidad de distribución central, dislipidemia (disminución de la concentración de colesterol unidos a lipoproteínas de alta densidad, HDL-C, y elevación de la concentración de triglicéridos), aumento de la presión arterial, hiperglucemia y resistencia a la insulina [4]. El MetS no es una enfermedad nueva; ya que se relaciona con alteraciones metabólicas como la Diabetes Mellitus (DM) y las Enfermedades Cardiovasculares (ECV), se está convirtiendo en uno de los principales problemas de salud pública en el siglo XXI.

Factor de riesgo	OMS (1998)	ATPIII (2001)	IDF (2005)
Resistencia a la insulina	Alteración de la glucosa en ayunas, intolerancia a la glucosa, DM Tipo II o sensibilidad baja a la insulina más cualquiera de 2 de las siguientes características	Ninguna, pero cualquiera de 3 de las siguientes características	Ninguna
Obesidad abdominal	ICC >0.90 en varones ó >0.85 en mujeres y/o IMC >30 kg/m ²	CC ≥102 cm en varones ó ≥88 cm en mujeres	CC aumentado (específico de la población) más 2 de las siguientes características
Lípidos	TG ≥150mg/dL y/o HDL-C <35 mg/dL en varones ó <39 mg/dL en mujeres	TG ≥150mg/dL; HDL-C <40mg/dL en varones ó <50mg/dL en mujeres	TG ≥150 mg/dL o que recibe tratamiento contra los TG; HDL-C <40 mg/dL en varones ó <50 mg/dL en mujeres ó en HDL-C que recibe tratamiento
Glucosa basal	Alteración de la glucosa en ayunas, intolerancia a la glucosa o DM Tipo II	>110 mg/dL (incluye diabetes)	≥100 mg/dL (incluye diabetes)
Presión arterial	≥140/90 mmHg	≥130/85 mmHg	≥130 mm Hg sistólica ó ≥85 mm Hg diastólica ó en la hipertensión que recibe tratamiento
Otros	<u>Microalbuminuria:</u> ratio de secreción urinaria >20 mg/min ó ratio albúmina:creatinina >30mg/g		

Tabla 1. Criterios diagnósticos del MetS (modificado de [9]). ATPIII: *Adult Treatment Panel III*; CC: Circunferencia de la Cintura; IDF: *International Diabetes Federation*; ICC: Índice Cintura-Cadera; IMC: Índice de Masa Corporal; OMS: Organización Mundial de la Salud.

1.2. Prevalencia

Durante las últimas décadas en España, la obesidad y el MetS en personas jóvenes y de mediana edad afecta más a los hombres que a las mujeres [5]. Se ha establecido que un 32% de los adolescentes con sobrepeso (IMC > percentil 95) presentaban MetS, comparados con aquellos ubicados entre los percentiles 85 y 95, donde la presencia de MetS fue solo del 7.1% [6]. Por otro lado, estudios epidemiológicos establecen que en Canarias, el 47.7% de los mayores de 65 años padece MetS, mientras que en el resto de España su prevalencia es del 22.7% [7]. Internacionalmente los valores varían: 53% (Nueva Zelanda), 32% (EEUU), 25% (India), 16% (Marruecos) [8]. Los datos expuestos han motivado el interés por profundizar en el conocimiento de las características del MetS y sus posibles abordajes terapéuticos.

1.3. Fisiopatología

La obesidad se produce por la combinación de un mayor consumo de calorías y una actividad física reducida. En consecuencia, el tejido adiposo puede responder rápida y dinámicamente a las alteraciones del exceso de nutrientes mediante la hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos. Con el aumento del número y tamaño de los adipocitos, el suministro de sangre a los mismos puede reducirse con la consiguiente hipoxia, la cual se ha propuesto como un factor etiológico de necrosis e infiltración de macrófagos en el tejido adiposo, que conduce a una sobreproducción de metabolitos que median en procesos múltiples tales como, modificaciones en la sensibilidad a la insulina, el estrés oxidativo, el metabolismo energético, la coagulación sanguínea y las respuestas inflamatorias que aceleran la aterosclerosis y la aterotrombosis. Por tanto, se propone que el tejido adiposo no sólo almacena y moviliza lípidos sino que, como también es un órgano endocrino que produce y secreta numerosas citoquinas [9], pueda estar implicado en la fisiopatología del MetS.

Existe un componente patogénico fundamental que representa un nexo entre los diferentes factores de riesgo (FR) presentes en el MetS: la resistencia a la insulina (RI). La RI se define como la disminución de la capacidad de la insulina para producir una respuesta fisiológica adecuada para el mantenimiento de la homeostasis de glucosa. Como resultado, las células diana no absorben la glucosa condicionando la hiperglucemia, la cual acaba dañando los tejidos y órganos. Un ejemplo de daño orgánico es la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), una manifestación del MetS, que incluye obesidad central y RI. La RI es un factor patogénico en la EHGNA, que consiste en la aparición de cambios por infiltración grasa en el hígado, no relacionados con el consumo de alcohol. Esta patología provoca un amplio rango de lesiones, desde la esteatosis hepática hasta la cirrosis. La EHGNA suele cursar asintomática, aunque pueden objetivarse grados variables de alteración en las pruebas de laboratorio [10].

Además, la hiperglucemia aumenta la producción de radicales libres en las células endoteliales e induce un aumento en la formación de productos de glucosilación, lo que desencadena una vasoconstricción dependiente de endotelio en las grandes arterias. La relación entre la HTA y la RI es compleja. La RI conlleva un aumento de la reabsorción tubular de sodio, que condiciona un efecto volumétrico y la sensibilización del músculo liso arterial a

los efectos de las catecolaminas circulantes. También un aumento potencial en las concentraciones citosólicas de calcio. Entre los FR adquiridos, la obesidad es causa también de desarrollo de HTA, pues el aumento de peso se acompaña de retención de sodio por aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina. Por ello, la pérdida de peso es importantísima para reducir la HTA [11]. Por otro lado, la dislipidemia en el MetS se caracteriza fundamentalmente por aumento de la concentración plasmática de TG y una disminución de las HDL, que contribuyen de manera significativa al incremento de riesgo de ECV.

Existen evidencias de que la expresión de *Serum and Glucocorticoid-Inducible Kinase 1* (SGK1) se eleva en el MetS. La expresión de esta quinasa, que está presente en la mayoría de los tejidos e implicada en la regulación de canales iónicos, se encuentra bajo el control de hormonas como los gluco- y mineralo-corticoides y es regulada a nivel transcripcional por cambios osmóticos y por glucosa [12].

2. Hipótesis

Disponer de un compuesto o fármaco capaz de actuar sobre el MetS, en su conjunto o en varios de los factores que lo componen, podría resultar beneficioso para evitar las consecuencias que desencadena este Síndrome.

3. Objetivos

- Examinar la utilidad de la SGK1 como posible diana farmacológica para el tratamiento del MetS.
- Analizar el efecto de un compuesto o fármaco candidato para el tratamiento del MetS en un modelo experimental *in vivo*.
- Aprender a diseñar, escribir y comunicar los resultados de un proyecto basado en la experiencia previa de un grupo de investigación.

4. Material y Métodos

Para la realización de este proyecto se usará un modelo animal desarrollado en el laboratorio de Fisiopatología de los Mineralocorticoides de la ULL donde se ha generado una línea de ratones transgénicos para el gen SGK1. La sobreactivación de la SGK1 en los animales transgénicos se produce por una mutación que sustituye la serina 422 por el ácido aspártico [13][14]. Los protocolos experimentales descritos a continuación, fueron previamente aprobados por el Comité de Ética de Investigación y Bienestar Animal de la Universidad de La Laguna. Asimismo han sido desarrollados en concordancia con las directrices de la Comunidad Europea sobre la utilización de animales de experimentación y la Ley española de protección animal (RD 53/2013).

Se usaron ratones control (Wild Type, WT) y transgénicos (B6.Tg.sgk1) con el mismo fondo genético (C57BL6/J) y de 12-14 semanas de edad. Los animales fueron estabulados bajo un ciclo luz:oscuridad (L:O) 14:10 (luces encendidas a las 05:00 h), siendo la temperatura de 22+/-2°C y la humedad relativa del aire del 68%. Se usaron ratones macho para evitar las influencias derivadas de los cambios hormonales condicionados por el ciclo ovárico.

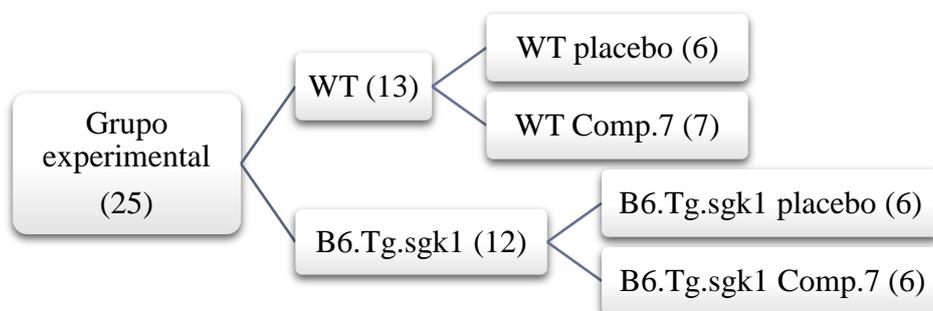


Figura 1. Organización de los grupos experimentales.

En base al modelo desarrollado en la tesis doctoral de la Dra. Catalina Sierra Ramos [15], los ratones B6.Tg.sgk1 tras 6 semanas de dieta alta en grasa (HFD: "high fat diet", *Research Diet*) constituida por un 60% calorías, 34.9% grasa, 26.3% carbohidratos y 26.2% proteínas) desarrollan todas las características del MetS. Tanto los animales WT como los B6.Tg.sgk1 son sometidos a un pre-ensayo realizando las pruebas descritas en la tabla 2, para confirmar que han desarrollado MetS. A partir de la semana 7 se inicia el tratamiento con un compuesto candidato (que denominaremos Comp7). Los animales en tratamiento reciben HFD suplementada con 0.053% de Comp7 (dosis efectiva de 80 mg/kg/día). La figura 1 representa la organización de los grupos experimentales, con el número de individuos por grupo entre paréntesis, mientras que la figura 2 representa el esquema experimental.

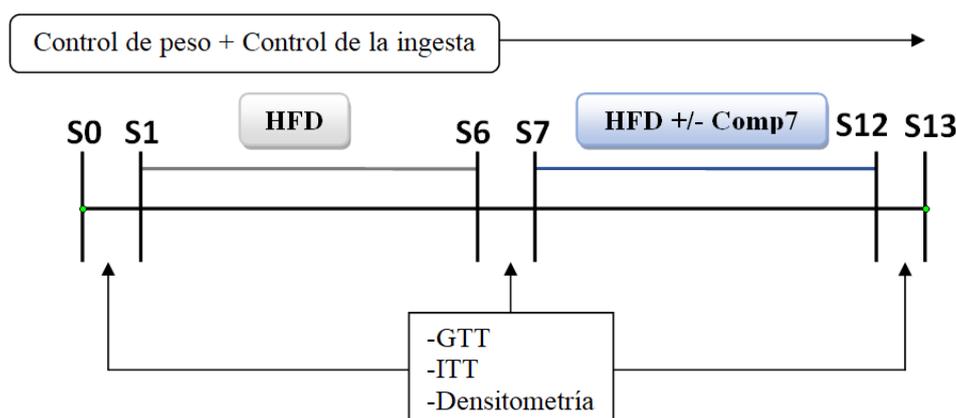


Figura 2. Esquema experimental.

El Comp7 ha sido cedido por una compañía farmacéutica para evaluar su eficacia en el tratamiento de distintos componentes del MetS, en particular obesidad abdominal y homeostasis de glucosa. Debido a acuerdos de confidencialidad no puede ser descrito en mayor medida.

Las variables a determinar en cada individuo experimental fueron las siguientes:

Control de peso	Control de peso semanal, durante todo el experimento, con el objetivo de obtener una curva de ganancia de peso respecto al tiempo.
Control de la ingesta	Los animales reciben 20 g/semana de comida, cantidad a la que se sustrae la comida restante cada semana.
Densitometría	Análisis de la composición corporal mediante <i>Dual Energy X-ray Absorptiometry</i> " (DEXA; Piximus Luna):densidad mineral ósea (DMO), contenido mineral óseo (CMO),tejido magro, tejido graso, % grasa corporal. Los animales son anestesiados (37.5 mg/kg ketamina + 0.5 mg/kg medetomidina) revirtiendo con 1 mg/kg atipemazol, una vez que la experimentación finaliza.
Glucemia	Los animales se someten a ayuno de 12-16 h antes de la realización de la prueba. La concentración de glucosa en plasma se realiza con un glucómetro (<i>One Touch Ultra de Johnson & Johnson</i>) utilizando una gota de sangre de la cola del animal.
Homeostasis de glucosa	Mediante dos pruebas diferentes: - <u>Test de Tolerancia a la Glucosa (TTG)</u> : tras la inyección de 2 g/kg de glucosa a animales ayunados durante 12-16h se determinará la glucemia, descrita anteriormente, a distintos tiempos (0, 5, 15, 30, 60, 90, 120 y 180 minutos). También se toman muestras de sangre para determinación de insulina en plasma a 0, 30 y 120 minutos, respectivamente. - <u>Test de Tolerancia a la Insulina (TTI)</u> : tras la inyección de 0.5 UI/kg de insulina a animales se determinará la glucemia de igual manera que en la prueba anterior.
Análisis estadístico	El análisis estadístico se realizó utilizando el software Prism 6 (Graph Pad). Los test estadísticos utilizados se indican en los pies de figura de los gráficos representados en el apartado resultados. Las comparaciones entre pares se realizaron mediante t de student, aplicando la corrección de Welch en aquellos casos en que las varianzas sean significativamente diferentes. En aquellos casos en que las comparaciones múltiples han de realizarse a distintos tiempos o días de tratamiento se aplicó ANOVA de dos vías y post-test de Bonferroni.

Tabla 2. Variables determinadas durante el experimento.

5. Resultados

La ganancia de peso acumulada a lo largo de las 12 semanas de experimento se observa en la figura 3.A. Durante el pre-ensayo (6 semanas con HFD) los ratones B6.Tg.sgk1 muestran mayor ganancia de peso que los WT (**p<0.01, ***p<0.001). A partir de la S7 (comienzo del tratamiento) los animales B6.Tg.sgk1 tratados con Comp7 experimentan un aumento de peso significativo (Tg.sgk1 Comp7 Vs resto de grupos: **p<0.01, ***p<0.001) comparándolos tanto con el grupo placebo como con los WT independientemente de su tratamiento (figura 3.B). La figura 3.C muestra los valores absolutos de peso durante todo el experimento donde se compara el peso inicial, tras 6 semanas de pre-ensayo y a las 6 semanas del tratamiento. Los animales B6.Tg.sgk1 muestran al inicio del experimento un mayor peso que los WT, condición que se ve acentuada tras el pre-ensayo (6 semanas en HFD). Tras el tratamiento con Comp7, los B6.Tg.sgk1 experimentan un incremento de peso comparado con el resto de grupos, mientras que los B6.Tg.sgk1 placebo mantienen el peso desarrollado durante el pre-ensayo (Tg.sgk1 Comp7 Vs rest of groups: ***p<0.001; Tg.sgk1 placebo Vs WT: **p<0.01).

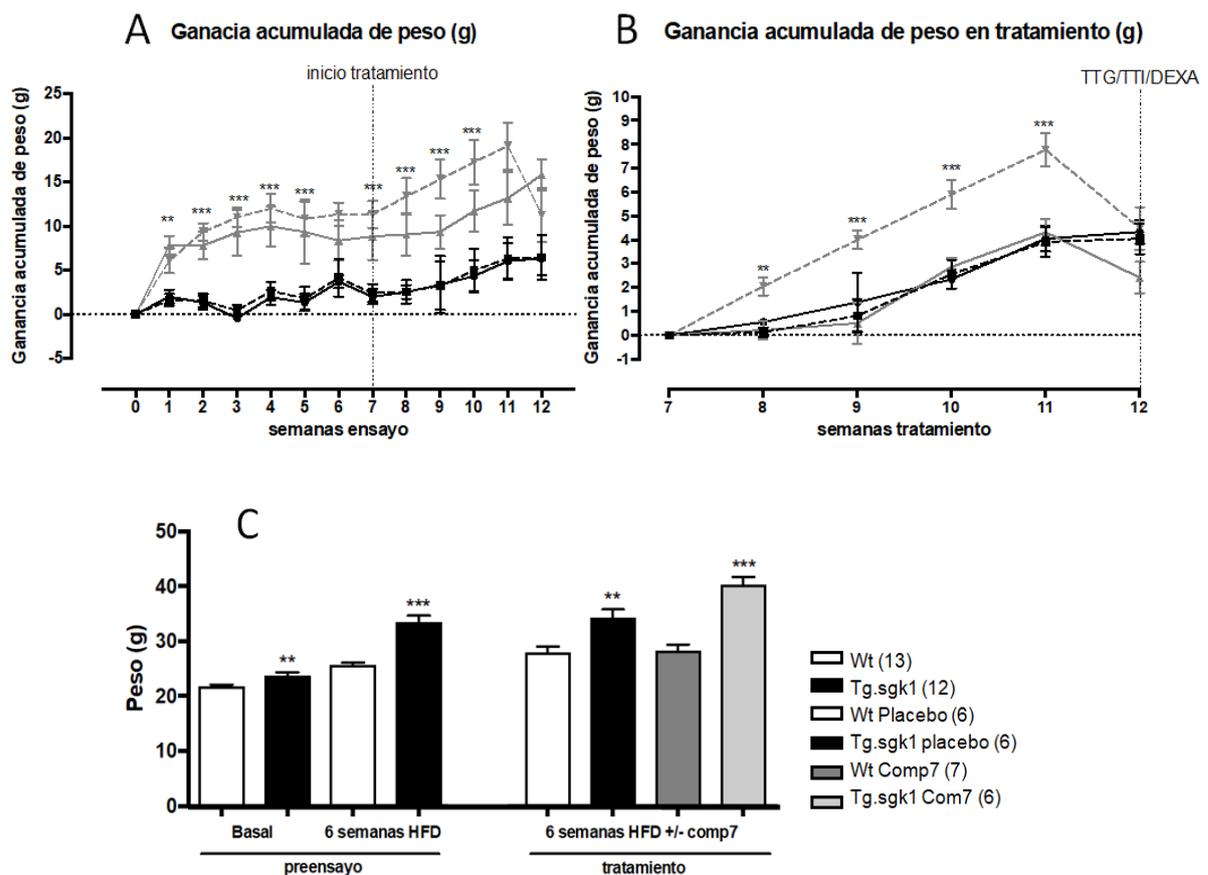


Figura 3. Control de peso. A) Ganancia acumulada de peso; B) Ganancia acumulada de peso en tratamiento; C) Valores absolutos de peso.

Respecto a la ingesta, durante el pre-ensayo los dos grupos de ratones B6.Tg.sgk1 (placebo y tratados con Comp7) han tenido una mayor ingesta que los WT (figura 4.A, ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$, respectivamente). Tras el tratamiento con Comp7 (figura 4.B), los animales B6.Tg.sgk1 comen más que el resto de los grupos experimentales (Tg.sgk1 Comp7 Vs resto de grupos: *** $p < 0.001$; Tg.sgk1 placebo Vs WT: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$).

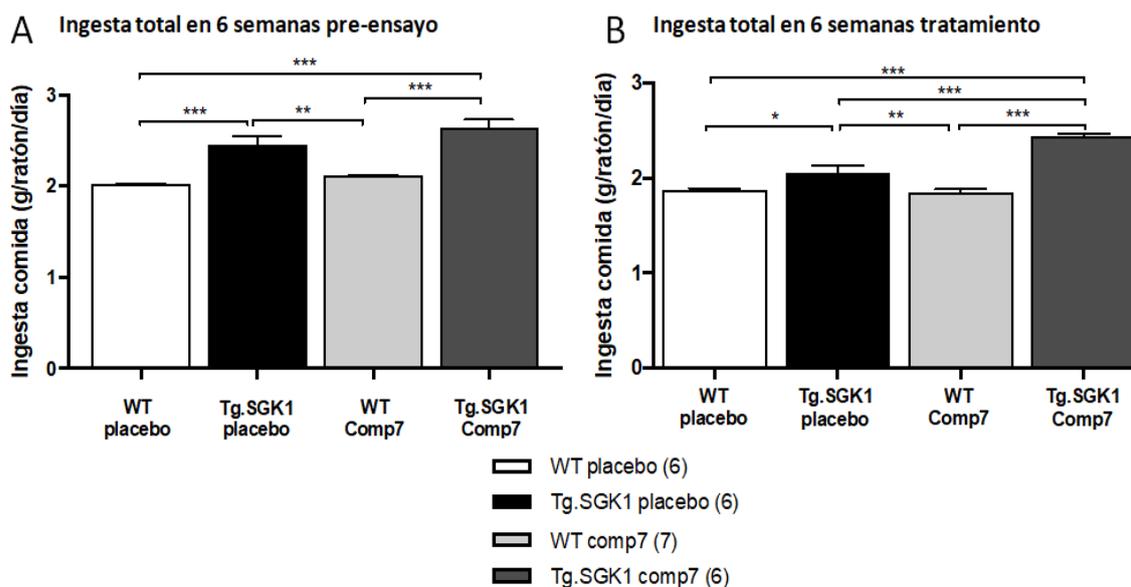


Figura 4. Control de la ingesta. A) Ingesta durante pre-ensayo (6 semanas HFD); B) Ingesta durante tratamiento (6 semanas Comp7).

Con la densitometría se determinan la DMO, el CMO, la cantidad de tejido magro, la cantidad de tejido graso y el porcentaje de grasa corporal de cada sujeto en estudio (figura 5.A). En la figura 5.B se observa un aumento de la longitud de los ratones B6.Tg.sgk1 tras 6 semanas de HFD (Tg.sgk1 Vs WT *** $p < 0.001$). Las figuras 5.C y 5.D muestran como la DMO y el CMO, respectivamente, no se modifican en los grupos experimentales de este trabajo. Por otro lado, al inicio del experimento se observa un mayor contenido de tejido magro en los animales B6.Tg.sgk1 (figura 5.E), aumentando, tras 6 semanas de HFD, la masa de tejido graso en comparación con los WT (*** $p < 0.001$) (figura 5.F). Tras 6 semanas de tratamiento con Comp7, los B6.Tg.sgk1 presentan un aumento tanto de la masa de tejido graso como del porcentaje de grasa corporal (figura 5.F y 5.G) (B6.Tg.sgk1 Comp7 Vs resto de grupos: ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$). También los animales WT tratados con Comp7 tienen mayor porcentaje de grasa corporal que sus controles placebo (* $p < 0.05$) (figura 5.G).

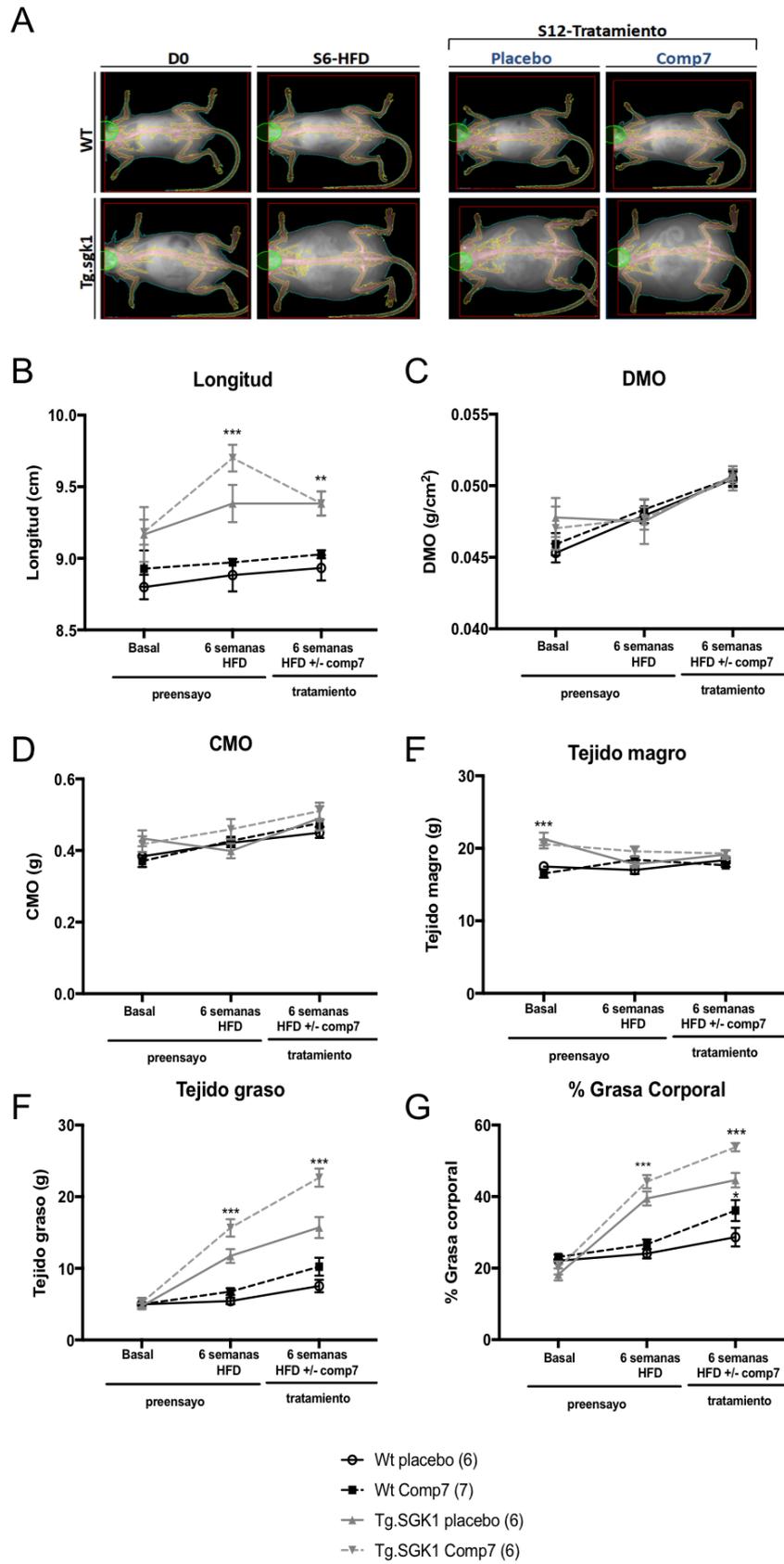


Figura 5. Densitometría ósea. A) Imagen representativa de la densitometría; B) Longitud; C) DMO; D) CMO; E) Tejido magro; F) Tejido graso; G) Porcentaje grasa corporal.

La figura 6 representa la glucemia en ayunas en cada grupo experimental, donde los B6.Tg.sgk1 siempre han mostrado unos valores superiores en relación a los WT (**p<0.01, ***p<0.001), aumentando su diferencia en los ratones B6.Tg.sgk1 tratados al finalizar el tratamiento (B6.Tg.sgk1 Comp7 Vs resto de grupos: ***p<0.001). Para evaluar la homeostasis de glucosa se realizan las determinaciones TTG e TTI, descritas en la tabla 2. El TTG al inicio del pre-ensayo (semana 0; figura 7.A), muestra un comportamiento normal tras inyectar una sobrecarga de glucosa a los sujetos en estudio, esto es, inicialmente se eleva la glucemia pero en el transcurso del test se normaliza debido a la secreción de insulina pancreática. Tras 6 semanas en HFD, los ratones B6.Tg.sgk1 presentan una respuesta más lenta a la sobrecarga de glucosa en comparación con los WT (figura 7.B). Tras el tratamiento con Comp7, los B6.Tg.sgk1 tratados responden más lentamente al test de glucosa (figura 7.C). Para una mejor comprensión de este test se ha calculado el área bajo la curva en cada punto del experimento (figura 7.D): al inicio de la HFD, los animales B6.Tg.sgk1 son ligeramente intolerantes a la glucosa en comparación con los WT, situación que se ve aumentada tras 6 semanas en HFD (**p<0.01, ***p<0.001). Tras el tratamiento con Comp7, sólo los B6.Tg.sgk1 tratados presentan un empeoramiento de la respuesta a la sobrecarga de glucosa (B6.Tg.sgk1 Comp7 Vs resto de grupos: ***p<0.001).

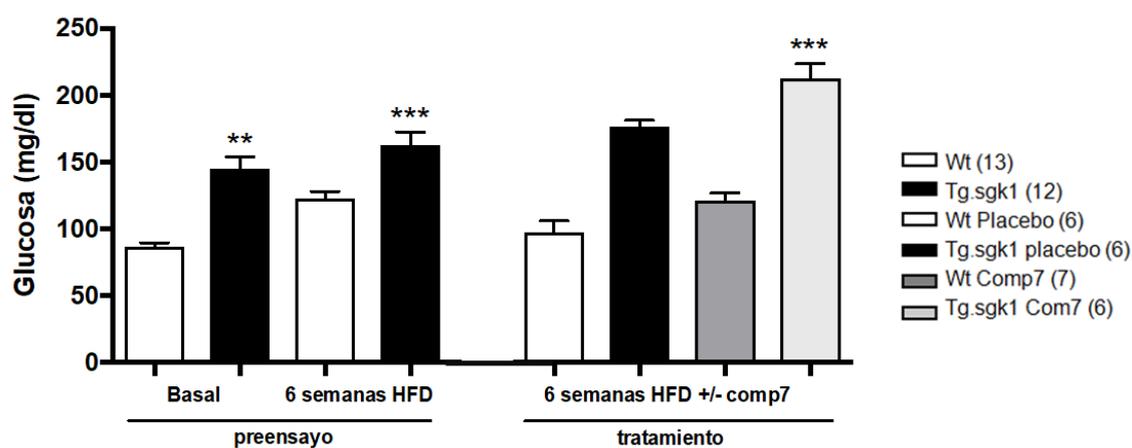


Figura 6. Glucosa (mg/dL) en ayunas.

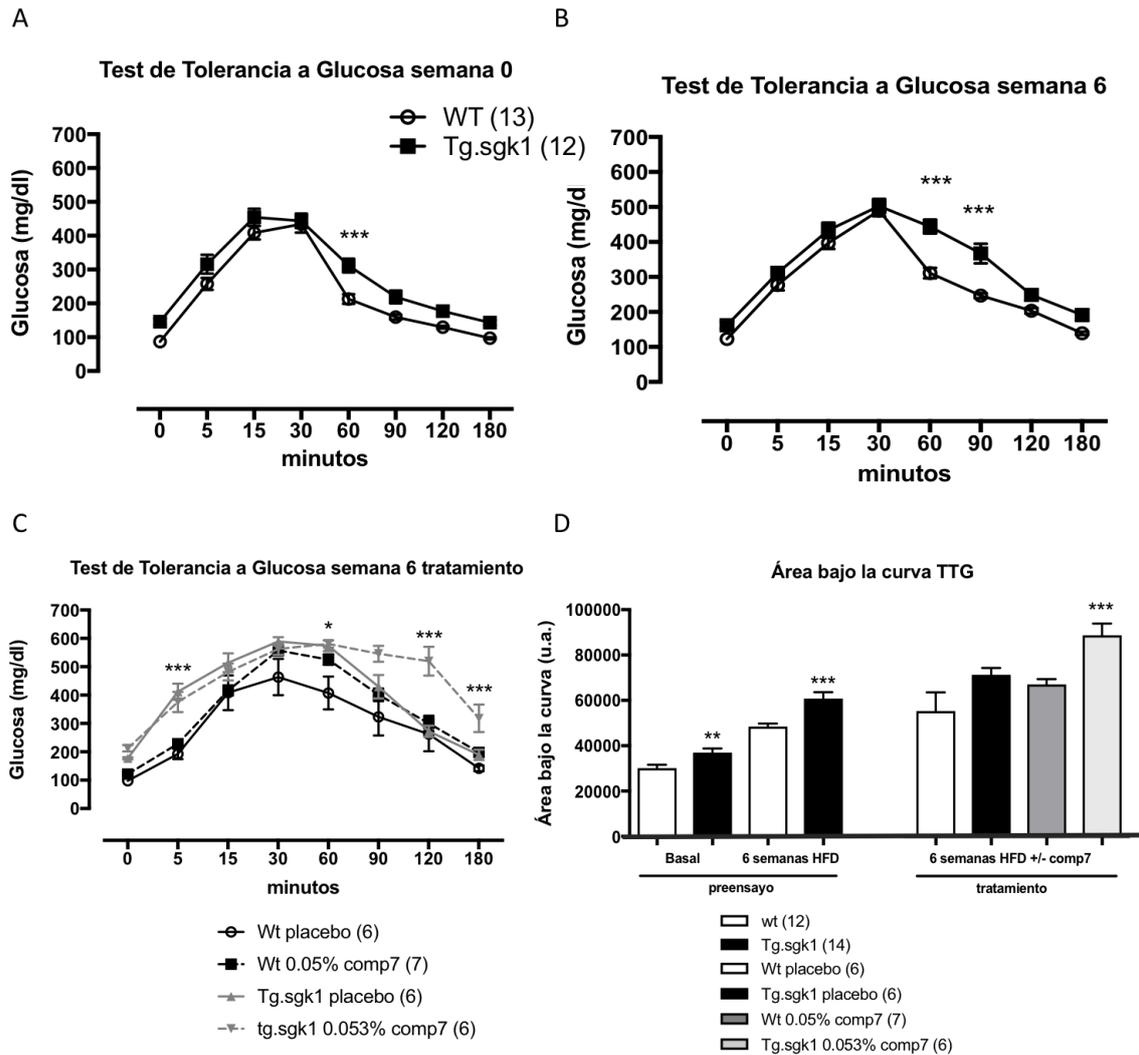


Figura 7. Homeostasis de glucosa (I). A) TIG basal; B) TIG pre-ensayo; C) TIG tras 6 semanas de tratamiento con Comp7; D) Área bajo la curva TIG a distintos tiempos.

La figura 8 muestra la glucemia tras la inyección de insulina (TTI). De forma similar al TIG se representan tanto las concentraciones obtenidas en cada punto como el área bajo la curva para cada grupo experimental y tratamiento administrado. Los animales B6.Tg.sgk1 muestran glucemias más elevadas que los WT al inicio de la HFD (figuras 8.A y 8.D. $***p < 0.001$). Este dato podemos considerarlo como menor capacidad de respuesta de los tejidos a la insulina (resistencia a la insulina). Tras 6 semanas de HFD, los B6.Tg.sgk1 muestran resistencia a la insulina mayor que los WT (figuras 8.B y 8.D; $***p < 0.001$). Por último, tras 6 semanas de tratamiento con Comp7 no se observan diferencias en la glucemia entre ninguno de los grupos (figuras 8.C y 8.D).

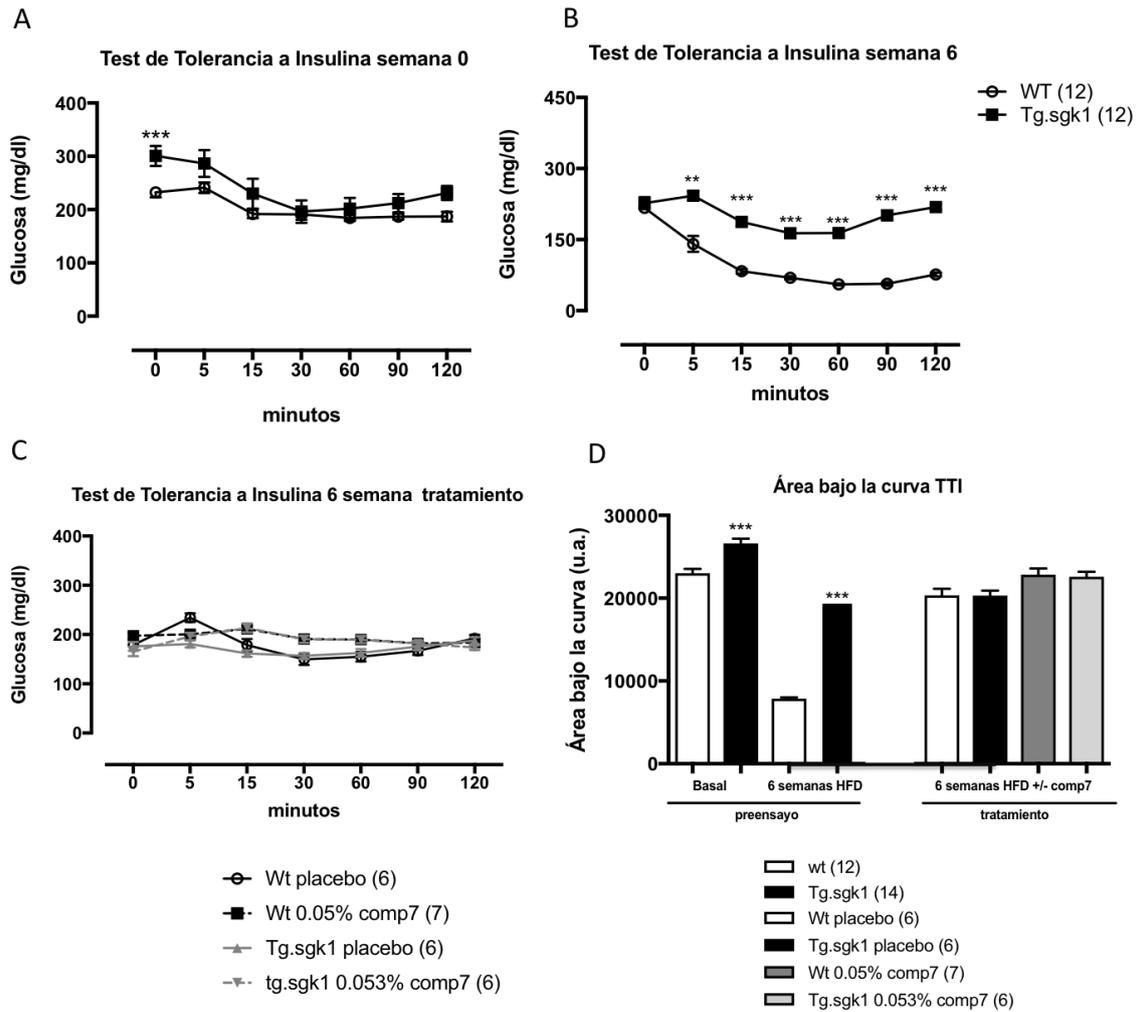


Figura 8. Homeostasis de glucosa (II). A) TTI basal; B) TTI pre-ensayo; C) TTI tras 6 semanas de tratamiento con Comp7; D) Área bajo la curva TTI a distintos tiempos.

6. Conclusiones

- SGK1 se muestra como una posible diana farmacológica para el tratamiento del MetS.
- El Comp7 induce un aumento de peso en los animales B6.Tg.sgk1 como resultado de una mayor ingesta.
- Tanto la densidad como el contenido mineral óseo (DMO y CMO) no se modifican a lo largo del tratamiento. Sin embargo, Comp7 induce aumento de tejido graso en los B6.Tg.sgk1 así como aumento del porcentaje de tejido graso en todos los animales tratados (WT y B6.Tg.sgk1).
- El tratamiento con Comp7 condiciona el aumento de la glucemia basal, y empeora la respuesta homeostática a una sobrecarga de glucosa en los animales B6.Tg.sgk1.
- El tratamiento con Comp7 no produce modificaciones de la concentración plasmática de glucosa tras una sobrecarga de insulina.
- Se ha aprendido a desarrollar un diseño experimental, así como a su abordaje metodológico y la presentación de los resultados obtenidos.

7. Referencias

- [1]. Aldrete Velasco J, Enrique Campillo J, Cantú Ruíz A. Fundamentos evolucionistas del síndrome metabólico. En: Cabrera Rayo A, Pliego Reyes C, Carranza Madrigal J. Síndrome Metabólico. Ed.Alfil; 2015. p.1-26.
- [2]. Silverthorn D, Garrison C, Johnson B, Ober W, Silverthorn A. Metabolismo y balance de energía. En: Silverthorn D. Fisiología humana un enfoque integrado. 4ªed. Ed.Panamericana; 2014. p.717-749.
- [3]. Díaz Romero C, Rodríguez Rodríguez E. Gasto energético. En: Díaz Romero C . Fundamentos de nutrición. Servicio de publicaciones Universidad de La Laguna; 2012. p.271-280.
- [4]. Zimmet P, Alberti G, Serrano M. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados. Rev Esp Cardiol; 2005; 58:1371-1376.
- [5]. Salcedo V, Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, Rodríguez-Artalejo F. Trends in overweight and misperceived overweight in Spain from 1987-2007. Int J Obes; 2010; 34:1759-1765.
- [6]. Guallar-Castillón P, Pérez R, López García E, León-Muñoz L, Aguilera M, Graciani A et al. Magnitud y manejo del síndrome metabólico en España en 2008-2010: Estudio ENRICA. Rev Esp Cardiol; 2014; 67(5):367-373.
- [7]. Moreno Arias P. Prevalencia y características del Síndrome Metabólico en mayores de 65 años de la isla de Tenerife. Tesis doctoral. Universidad de La Laguna; 2013.
- [8]. Ryder E. Una epidemia global: El Síndrome Metabólico. Anales Venezolanos de Nutrición; 2005; 18(1):105-109.
- [9]. Kaur J. A comprehensive Review on Metabolic Syndrome. Cardiol Res Practice; 2014; 1-21.
- [10]. Sahuquillo Martínez A. Esteatosis Hepática No Alcohólica en Pacientes con Síndrome Metabólico. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Madrid; 2017.
- [11]. Aleixandre A, Miguel M. Síndrome Metabólico. Endocrinol Nutr; 2007; 54(9):473-478.
- [12]. Lang F, Stournaras C. Serum and glucocorticoid inducible kinase, metabolic syndrome, inflammation and tumor growth. Hormones. 2013; 12(2):160-171.
- [13]. Miranda P, Cadaveira-Mosquera A, González-Montelongo R, Villarreal A, González-Hernández T, Lamas J.A, Álvarez de la Rosa D, Giraldez T. The neuronal serum and glucocorticoid-regulated kinase 1.1 reduces neuronal excitability and protects against seizures through upregulation of the M-current. J Neurosci. 2013; 33(6):2684-2696.

- [14]. Andres-Mateos E, Brinkmeier H, Burks T.N, Mejías R, Files D.C, Álvarez de la Rosa D et al. Activation of serum/glucocorticoid induced kinase 1 (SGK1) is important to maintain skeletal muscle homeostasis and prevent atrophy. *EMBO Mol Med*; 2013; 5(1):80-91.
- [15]. Sierra Ramos C. SGK1 como mediador de los efectos deletéreos del receptor de mineralocorticoides. Tesis doctoral. Universidad de La Laguna; 2017.