

Efecto inotrópico y cronotrópico del propranolol sobre aurículas extraídas de ratas con insulina-resistencia inducida por fructosa.

Glacelidys Rodríguez y Neil Mago.

Laboratorio de Farmacología Cardiovascular y Neurociencias, Escuela de Ciencias de la Salud; Universidad de Oriente, Ciudad Bolívar, Venezuela.

Palabras clave: propranolol; receptores β -adrenérgicos; insulina-resistencia; aurículas aisladas.

Resumen. La insulina-resistencia (IR) es una deficiencia metabólica asociada principalmente con diabetes tipo 2 y comúnmente relacionada a la etiopatogenia de enfermedades cardiovasculares, siendo el factor determinante del síndrome metabólico. La investigación pretende conocer los efectos cronotrópico e inotrópico del propranolol sobre aurículas de ratas IR. Para ello, 16 ejemplares Sprague-Dawley, fueron divididos en Grupo control, alimentado *ad libitum* con alimento para perros Ferrarina® y Grupo experimental, alimentado con Ferrarina®-manteca vegetal, y suministro de agua con fructosa (20%)-sacarosa (20%) durante ocho meses. Al finalizar este periodo, se verificó la insulina-resistencia y las aurículas extraídas se mantuvieron en solución Krebs (37°C, pH 7,4; 95% O₂ - 5% CO₂), en baño de órganos aislados marca Letica®, conectado a un polígrafo Grass®, registrándose la frecuencia de los latidos y evaluando las diferencias a través de la prueba t de Student (grado de significancia $p < 0,05$). Se establecieron curvas dosis-respuesta acumulativas con isoproterenol y previa incubación de 15 minutos con propranolol (1×10^{-6} M), registrándose un efecto cronotrópico negativo en el grupo control mas no así en las ratas IR, estableciéndose diferencias significativas entre el porcentaje de incremento de los latidos/seg en ambos grupos (Control $44,92 \pm 4,08$; IR $68,92 \pm 4,16$; $p < 0,001$). La máxima fuerza de contracción auricular alcanzada por el grupo IR con propranolol ($91,67 \pm 2,10$), generó diferencias significativas ($p < 0,001$), en comparación con el grupo control ($42,60 \pm 3,50$), evidenciándose que el propranolol no generó bloqueo sobre los receptores beta-adrenérgicos auriculares de las ratas insulina-resistentes.

Autor de Correspondencia: Glacelidys Rodríguez. Laboratorio de Farmacología Cardiovascular y Neurociencias, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad de Oriente. Ciudad Bolívar, Venezuela. Telf: 0412- 9457342. Correo electrónico: glacelidys@gmail.com.

Inotropic and chronotropic effects of propranolol in isolated atrium of rats with fructose-induced insulin-resistance

Invest Clin 2017 58(1): 22 - 33

Keywords: propranolol; β -adrenoceptor; insulin resistance; isolated atria.

Abstract. Insulin resistance (IR) is a metabolic deficiency associated with type 2 diabetes and commonly related to the pathogenesis of cardiovascular diseases, being the determining factor of the metabolic syndrome. This research aims to understand the chronotropic and inotropic effects of Propranolol in isolated atrium of rats with fructose-induced insulin-resistance. For this reason, 16 male Sprague-Dawley rats were assigned to two groups and given *ad libitum* access to one of the following diets: Ferrarina® dog chow or Ferrarina® dog chow supplemented with vegetable shortening and with fructose (20%) and sucrose (20%) added to the water supply. Both groups were maintained on their respective dietary regimens for eight months. At the end of this period insulin resistance was verified by routine blood test. The rat hearts were rapidly removed, and the atria were dissected and kept in Krebs solutions (37°C, pH 7.4; 95% O₂ - 5% CO₂) in an isolated organ bath Letica®, connected to a polygraph Grass®, registering atria frequency. The Student's t-test was used to evaluate statistical differences between the two groups ($p < 0.05$). Cumulative dose-response curves with isoproterenol were established in basal condition, and after fifteen minutes of pre-incubation with propranolol (1×10^{-6} M). A significant positive chronotropic effect was observed in IR rats (68.92 ± 4.16 vs 44.92 ± 4.08 beats/sec of control; $p < 0.001$). The maximum force of atrial contraction after pre-incubation with propranolol was significantly higher in the IR group (91.67 ± 2.10 vs 42.6 ± 3.5 ; $p < 0.001$). These findings suggest that a blunted response of atrial β -adrenoceptor to propranolol exists in rats with fructose-induced insulin-resistance.

Recibido: 20-02-2016 Aceptado: 02-02-2017

INTRODUCCIÓN

La resistencia a la insulina es una de las principales deficiencias metabólicas asociadas al desarrollo de “doble diabetes”, además de la clásica diabetes mellitus tipo 1 y 2, y más recientemente a enfermedades cardiovasculares (1,2), siendo el factor determinante del síndrome metabólico. Al respecto, estudios epidemiológicos señalan una estrecha relación entre hiperinsulinemia, hipertensión arterial e insuficiencias cardíacas (3-5).

Bajo condiciones normales, la insulina promueve vasodilatación e incrementa el flujo sanguíneo en el músculo esquelético (6,7), mientras que en estados de resistencia a la insulina así como en diabetes mellitus tipo 2 y obesidad, la vasodilatación endotelio-dependiente mediada por la insulina está seriamente alterada, lo que agrava aún más la reducción en la asimilación de glucosa por parte del tejido periférico (8).

El modelo de resistencia a la insulina por inducción dietaria ha sido bien establecido experimentalmente a lo largo de los años. En general,

consiste en la administración de fructosa en el agua de beber de los animales de experimentación, lográndose establecer en pocos meses, la condición de hiperinsulinemia, hiperglicemia, dislipidemia e incremento de la presión arterial sanguínea (9-13), condiciones englobadas en el síndrome metabólico del ser humano (14).

Diversas investigaciones señalan que bajo esta condición, se presentan alteraciones a nivel de los receptores α - y β -adrenérgicos en corazón y vasculatura (15-18). Específicamente, los receptores β -adrenérgicos son miembros de la superfamilia de los receptores acoplados a la proteína G y, como parte del sistema nervioso simpático, tienen un papel importante en las funciones cardiovasculares, respiratorias, metabólicas, del sistema nervioso central y las funciones reproductivas (19,20).

De hecho, el 40% de todas las drogas comercializadas ponen de manifiesto su actividad vía los receptores acoplados a la proteína G (19). Específicamente, el propranolol es un antagonista β -adrenérgico no selectivo, altamente lipofílico y de rápida absorción, características que le permiten resaltar como uno de los componentes farmacológicos en el tratamiento de alteraciones relacionadas con el cronotropismo e inotropismo cardíaco (21-23) y, más recientemente, en el tratamiento en pacientes con problemas de comportamiento y dentro del espectro autista (24,25).

Este último uso, ha despertado ciertas inquietudes en el área de investigación, puesto que muchos niños diagnosticados dentro del espectro autista presentan una mayor predisposición a desarrollar IR, no solo por la dieta y/o ritmo de actividad física (26-28), sino además por el suministro de ansiolíticos como respiridona, aparentemente asociado con la aparición de este factor de riesgo cardiometabólico (29-31), adicional al uso del propranolol para tratar ciertas conductas en estos pacientes, incluyendo la ansiedad en sí misma (25,32,33).

Dada la importancia clínica del uso del antagonista β -adrenérgico propranolol y el aumento gradual de pacientes con IR en la última década, la presente investigación tiene por objetivo conocer los efectos cronotrópico e inotrópico de este fármaco sobre aurículas extraídas de ratas con resistencia a la insulina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Todos los reactivos empleados en la experimentación fueron de la casa comercial Sigma St. Louis, USA, a excepción de los señalados en el texto.

Un total de 16 ejemplares machos de *Rattus norvegicus*, cepa Sprague-Dawley, con un peso comprendido entre 300-450 g, fueron divididos en: Grupo control, alimentadas con Perrarina® *ad libitum* y Grupo experimental, al cual se le agregó agua de beber con 20% de fructosa y 20% de sacarosa, así como una dieta rica en materia grasa, por un periodo dietario de ocho meses. En el estudio se consideraron todos los criterios de bioética para la experimentación con animales de laboratorio (34).

Al finalizar tal periodo, se realizaron determinaciones de glicemia por medio del método glucosa-oxidasa (Kit CHEMROY® Proced. No CR165), colesterol total por el método colesterol oxidasa (Kit Colestat enzimático AA, Wiener Lab.), triacilglicéridos a través del método glicerolfosfato deshidrogenasa (Kit CHEMROY® Proced. No CR312, CR313) e insulina plasmática por la utilización del Kit de ELISA 1,3-Ultrasensitive (ALPCO® USA). Para ello se separó el plasma de muestras de sangre de los diferentes ejemplares, extraídos en condiciones de ayuno. Finalmente, se procedió a evidenciar el desarrollo o no de resistencia a la insulina, a través de la ecuación descrita en el método de Homeostatic Model Assesment (HOMA) (35).

Contracción in vitro de las aurículas

Luego de culminar el periodo dietético, a cada ejemplar anestesiado con pentobarbital sódico (40 mg / kg de peso corporal) vía intraperitoneal (i.p.), se le extrajeron las aurículas y fueron mantenidas en solución de Krebs modificada (NaCl 118 mM; KCl 4,8 mM; KH_2PO_4 1,2 mM; $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 1,2 mM; NaHCO_3 2,5 mM; CaCl_2 2,5 mM y glucosa 0,2 %) a 37 °C y pH 7,4; con un suministro de una mezcla de gases conformada por 95% de oxígeno y 5% de dióxido de carbono.

Las aurículas fueron colocadas en el baño de órganos aislados marca Letica®, y se registró la tensión ejercida por cada latido de las aurículas, monitoreando la contractibilidad a través de un amplificador marca Grass® unido al transductor.

Se estableció una curva dosis-respuesta acumulativa control empleando concentraciones crecientes de isoproterenol (desde 1×10^{-9} M hasta 1×10^{-3} M). Seguidamente, se realizaron gradualmente, lavados con solución de Krebs modificada hasta alcanzar los valores inotrópicos y cronotrópicos basales. Una vez alcanzada esta condición se adicionó el propranolol en la copa del baño de órganos aislados hasta alcanzar una concentración final de 1×10^{-6} M, seguido de una curva de dosis-respuesta acumulativa de isoproterenol.

Análisis de los Datos

Los datos se expresaron como la media \pm error estándar. Las diferencias entre las medias fueron evaluadas por la prueba t-Student, a un nivel de confiabilidad del 95%.

RESULTADOS

La administración de fructosa-sacarosa y materia grasa (manteca vegetal) en el Grupo experimental, permitió establecer la condición de resistencia a la insulina. En la Tabla I se observa

la condición de hiperinsulinemia, que arrojó una diferencia altamente significativa ($p < 0,001$). Esto se corresponde con los altos niveles de glicemia en este grupo de animales ($110,4 \pm 10,46$ mg/dL), así como con la condición de resistencia a la insulina, manifestada por el registro de valores superiores a 2,5 en el índice HOMA.

De igual forma, se corroboró la condición de hipertensión arterial, estableciéndose diferencias altamente significativas tanto para la presión sistólica como diastólica ($p < 0,001$); en contraste con los valores de triacilglicéridos plasmáticos, en los cuales no se manifestó una diferencia estadística significativa con respecto al grupo control (Tabla I).

Por su parte, se logró verificar el efecto cronotrópico positivo del isoproterenol en ambos grupos de estudio, en los cuales no se registraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores basales (Grupo control, $3,53 \pm 0,29$; Grupo experimental $4,48 \pm 0,36$).

El efecto antagónico con propranolol fue efectivo solo en las ratas controles, puesto que se establecieron diferencias estadísticas altamente significativas entre la máxima tasa de latidos/seg y el porcentaje de incremento de latidos auriculares por segundo ($p < 0,001$) de ambos grupos de estudio (Tabla II).

Tanto en las aurículas del Grupo control como en las de las ratas del Grupo experimental estimuladas con isoproterenol, se produjo un efecto cronotrópico positivo a partir de concentraciones de 1×10^{-8} M, siendo éste más pronunciado en el grupo control, alcanzando una tasa máxima de $7,94 \pm 0,33$ pulsaciones auriculares por segundo, en contraposición con el Grupo experimental ($6,27 \pm 0,43$ pulsaciones auriculares por segundo) (Fig.1).

El bloqueo con propranolol (1×10^{-6} M) de las aurículas del grupo control estimuladas con isoproterenol fue efectivo manteniéndose constante hasta alcanzar una concentración de 1×10^{-5} M de esta droga, mientras que en el grupo

TABLA I
PARÁMETROS DE CONTROL FISIOLÓGICO DETERMINADOS EN AMBOS GRUPOS DE ESTUDIO

Parámetros de Control Fisiológico	Grupo Control	Grupo Experimental	<i>p</i>
Presión Sistólica (mmHg)	103,60 ± 1,66	151,00 ± 4,98	<0,001
Presión Diastólica (mmHg)	77,80 ± 3,20	111,00 ± 4,10	<0,001
Colesterol total (mg/dL)	63,70 ± 1,10	56,64 ± 2,40	<0,05
Triacilglicéridos (mg/dL)	90,84 ± 3,15	99,92 ± 3,15	NS
Glicemia (mg/dL)	65,10 ± 2,15	110,40 ± 10,46	<0,05
Insulina (μU/mL)	18,30 ± 7,40	46,37 ± 7,32	<0,001
Índice HOMA	2,09 ± 0,07	12,63 ± 0,14	<0,001

TABLA II
EFECTO CRONOTRÓPICO DEL PROPRANOLOL EN AURÍCULAS EXTRAÍDAS DE AMBOS GRUPOS DE ESTUDIO

	Grupo Control	Grupo Experimental	<i>p</i>
Isoproterenol			
Tasa basal de latidos/seg	3,53 ± 0,29	4,48 ± 0,36	NS
Máx. tasa de latidos/seg	7,94 ± 0,33	6,27 ± 0,43	<0,05
% Incremento. Latidos/seg	124,93 ± 4,88	39,96 ± 2,82	<0,001
DE ₅₀	1x10 ⁻⁷ M	1x10 ⁻⁷ M	
Antagonismo con Propranolol (1x10⁻⁶ M)			
Tasa basal de latidos/seg	2,56 ± 0,19	2,96 ± 0,38	NS
Máx. tasa de latidos/seg	3,71 ± 0,06	5,00 ± 0,47	<0,001
% Incremento. Latidos/seg	44,92 ± 4,08	68,92 ± 4,16	<0,001
DE ₅₀	1x10 ⁻⁷ M	1x10 ⁻⁷ M	

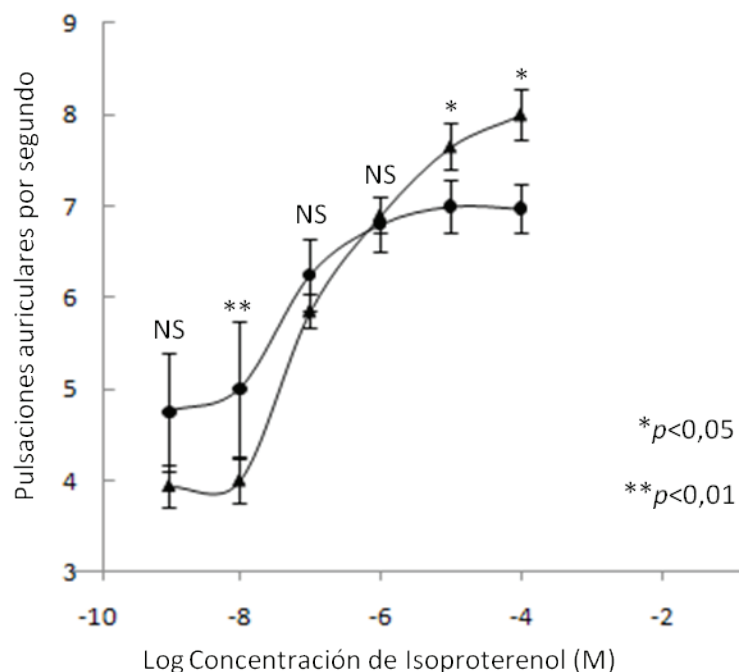


Fig. 1. Curva dosis-respuesta acumulativa del efecto del isoproterenol sobre aurículas extraídas de ratas del Grupo control (▲) y ratas del Grupo experimental con resistencia a la insulina por inducción dietaria (●).

de ratas insulina-resistentes (Grupo experimental) no se produjo el antagonismo de los β -adreno-receptores generándose un efecto cronotrópico positivo (Fig. 2).

Por otro lado, la fuerza de contracción auricular fue determinada a través del porcentaje de incremento de la contracción auricular con respecto al valor basal, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo control bajo la estimulación con isoproterenol, en contraste con la condición de antagonismo con propranolol (1×10^{-6} M), en la cual sí se encontró una diferencia altamente significativa ($p < 0,001$) entre ambos grupos (Tabla III).

DISCUSIÓN

Es bien conocido que los adreno-receptores β_1 y β_2 coexisten en el tejido coronario humano

y su estimulación produce efectos inotrópicos positivos en preparaciones auriculares (16) y ventriculares humanas (36,37), así como en diversos animales de experimentación incluyendo ratas y ratones (38), hecho confirmado en la presente investigación, usando isoproterenol como agonista.

No obstante, bajo la acción del propranolol sobre las aurículas extraídas de ratas insulina-resistentes (Grupo experimental) no se registró ningún efecto antagónico. Al respecto, varias investigaciones han reportado que bajo condiciones de hipertensión (39), diabetes (16,18,40) resistencia a la insulina e insuficiencia cardíaca (15,16), el número total de estos receptores está disminuido y hasta desensibilizados (41,42).

La desensibilización de los receptores podría obedecer, en parte, al desacoplamiento del sistema efector adenilciclase (19). Adicionalmente, en ratas con insuficiencia cardíaca se ha

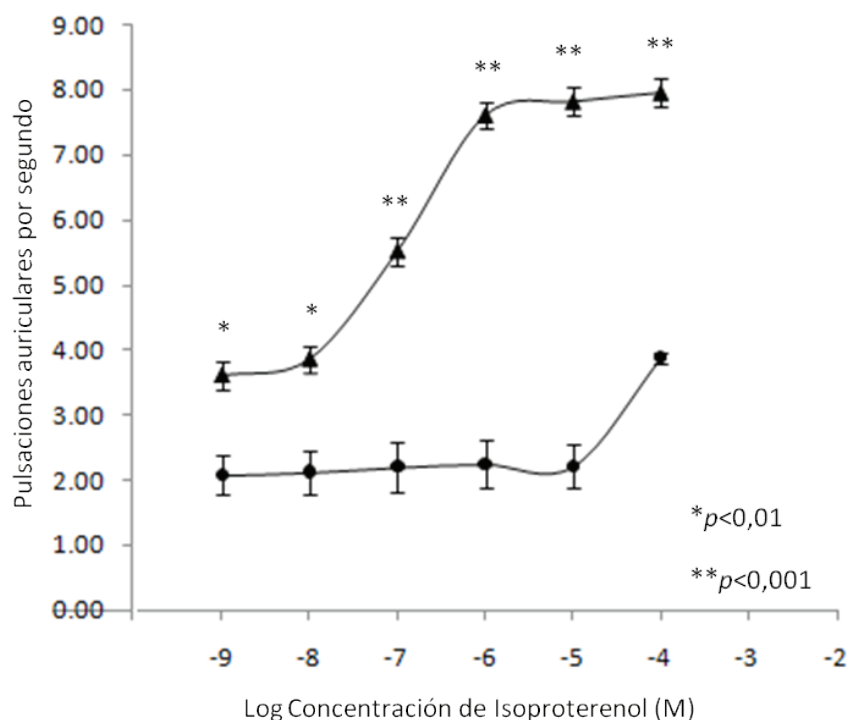


Fig. 2. Curva dosis-respuesta acumulativa del efecto del isoproterenol sobre aurículas extraídas de ratas del Grupo control (▲) y ratas del Grupo experimental con resistencia a la insulina por inducción dietaria (●), previa incubación con propranolol (1×10^{-6} M). En el grupo control se generó el bloqueo con propranolol mientras que el experimental, este bloqueo no fue efectivo.

TABLA III
EFECTO INOTRÓPICO DEL PROPRANOLOL EN AURÍCULAS EXTRAÍDAS DE AMBOS GRUPOS DE ESTUDIO

	Grupo Control	Grupo Experimental	<i>p</i>
Porcentaje de contracción auricular			
Isoproterenol	102,11 ± 5,148	98,79 ± 6,401	NS
Antagonismo con Propranolol (1×10^{-6} M)	42,60 ± 3,501	91,67 ± 2,104	<0,001
<i>p</i>	<0,001	NS	

observado un aumento en la actividad de la proteína G inhibitoria (Gi), así como de la proteína G acoplada al receptor kinasa, lo cual genera una disminución en la producción de AMPc y, por ende, la inhibición de muchas rutas de señalización debido a la regulación negativa de la proteína kinasa A (37,43).

Investigaciones recientes sostienen que bajo condiciones de obesidad, IR y SM existe una sobreactividad del sistema nervioso simpático (SNS) (42,44), lo que a su vez se relaciona con una disminución en la sensibilidad de los β -adreno-receptores y una respuesta termogénica débil ante los alimentos, potenciando la IR, según lo demuestran estudios con antagonistas β -adrenérgicos a corto y muy largo plazo (45,46). Debido a esta serie de evidencias, se sostiene que, fisiológicamente, es más relevante la desensibilización de este tipo de receptores que la densidad de los mismos (17,18).

Si se asume el enfoque de la alteración post-transduccional de los adreno-receptores, entonces se plantea una interrogante: si el propranolol no genera antagonismo, ¿Cómo es posible que el isoproterenol genere su efecto agonista?

Existen estudios biofísicos que demuestran que tanto los agonistas como los antagonistas de los β -receptores pueden, de hecho, promover distintos estados conformacionales en el receptor (47,48) con la finalidad de aumentar la estabilidad y, por ende, la eficacia de la respuesta. Partiendo de este hecho, es posible pensar que a nivel conformacional el isoproterenol sea más a fin al receptor, y por ello genere un efecto inotrópico positivo, mientras que el propranolol no alcanza una unión ligando-receptor eficiente o que esta no es lo suficientemente estable como para desencadenar la subsecuente cascada de reacciones.

Vale destacar que investigaciones llevadas a cabo por Mansier y col. (38) en animales transgénicos, que sobre-expresan los receptores

β 1-adrenérgicos a nivel auricular, no se produjo un bloqueo efectivo con propranolol, además de presentar una disminución en la producción de adenilciclasa, indicio de alteraciones en la transducción de señal y quizás de la desensibilización de los receptores. Por tanto, es posible que incrementos y disminuciones de los adreno-receptores generen una respuesta de adaptación negativa.

Adicional a estas observaciones, la evidencia registrada a partir de estudios actuales sugieren que la activación del SNS juega un rol definitorio en el establecimiento del síndrome metabólico (42,46). De hecho, los cambios en el estilo de vida comúnmente recomendados junto al tratamiento (ejercicio, modificación dietaria, pérdida de peso) están asociados con una disminución en esta hiperactividad (42,49) y podría ser ésta, el agente causal del mayor porcentaje de incremento de latidos/seg de las aurículas estimuladas con isoproterenol en comparación con el incremento alcanzado previo efecto antagónico del propranolol, en el grupo con inducción dietaria.

Por su parte, es necesario mencionar que el propranolol no constituye el tratamiento de primera elección como hipotensor o anti-arrítmico en pacientes con IR o SM establecido, y las observaciones realizadas en el presente estudio bien podrían avalarlo, en estos casos puede hasta contribuir con el agravamiento de las mismas, recomendándose el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas para los receptores de angiotensina (50).

Sin embargo, es sumamente importante destacar que el propranolol está siendo usado actualmente como ansiolítico en niños con trastornos dentro del espectro autista para mejorar sus habilidades en el desenvolvimiento e interacción social (25,32,33). Estos pacientes, debido a sus patrones de actividad física y alimentación, están propensos al sobrepeso, obesidad y IR (26-29), que además forman parte de los

efectos secundarios sufridos ante el suministro de antipsicóticos como la risperidona (29-31), tratamiento farmacológico comúnmente suministrado en casos de autismo, por lo que se requiere evaluar si las ventajas de su uso superan a los riesgos del mismo, abriendo ventanas hacia nuevos estudios en el área.

Los β -adreno-receptores juegan un importante rol en la regulación de la función cardíaca. En la presente investigación, se confirmó que la respuesta auricular en ratas insulina-resistentes ante el antagonismo del propranolol fue nula.

En este mismo orden de ideas, dado que la insulina provoca cambios en la estructura y funcionalidad de los receptores adrenérgicos cardíacos (15, 16, 51), surge como interrogante lógica: ¿Son los efectos de esta hormona los responsables de la respuesta insuficiente ante el tratamiento antihipertensivo que presentan algunos pacientes hipertensos no diagnosticados con alguna alteración asociada al metabolismo de carbohidratos? ¿Obedecerá esta respuesta insuficiente a la hiperactividad que se ha demostrado tiene el sistema nervioso simpático? No cabe duda que las alteraciones plasmáticas de la insulina modifican una gran cantidad de procesos metabólicos, por lo que sus determinaciones basales y post-prandiales son determinantes en la medicina preventiva y deben seguir consolidándose dentro de los exámenes de química sanguínea rutinarios, así como su control a través de regímenes dietéticos, ya que es un hecho que el efecto de esta hormona va más allá del metabolismo de carbohidratos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Consejo de Investigación de la Universidad de Oriente, Núcleo Bolívar, por el financiamiento parcial de la presente investigación a través de la aprobación de los proyectos de investigación, Códigos CI-5-010101-1355/07 y CI-5-040602-1346/07.

REFERENCIAS

1. **Pozzilli P, Buzzetti R.** A new expression of diabetes: Double diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18(2): 52-57.
2. **Patel T, Rawal K, Bagchi A, Akolkar G, Bernades N, Da Silva D, Gupta S, Singal P.** Insulin resistance: An additional risk factor in the pathogenesis of cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Heart Failure Rev* 2016; 21(1): 11-23.
3. **Reaven G.** Relationships among insulin resistance, type 2 diabetes, essential hypertension, and cardiovascular disease: similarities and differences. *J Clin Hypertens* 2011; 13(4): 238-243.
4. **Xun P, Wu Y, He Q, He K.** Fasting insulin concentrations and incidence of hypertension, stroke, and coronary heart disease: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2013;98(6):1543-1554.
5. **Laakso M.** Is insulin resistance a feature of or a primary risk factor for cardiovascular disease?. *Current Diabetes Report* 2015; 15(12): 105-113.
6. **Muniyappa R, Sowers R.** Role of insulin resistance in endothelial dysfunction. *Rev Endocr Metabol Disor* 2013; 14(1): 5-12.
7. **Mather K, Steinberg H, Baron A.** Insulin resistance in the vasculature. *J Clin Invest* 2013; 123(3): 1003-1004.
8. **Schwab M, Bloch J, Duplain H, Sartori C, Scherrer U.** Defecto en la homeostasis del óxido nítrico. Mecanismo común subyacente de la insulino-resistencia, la hiperactividad simpática y la morbi-mortalidad cardiovascular. *Medicina* 2007; 67: 243-250.
9. **Hwang S, Ho H, Hoffman B, Reaven G.** Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *Hypertension* 1987; 7(10): 512-516.

10. **Basciano H, Federico L, Adeli K.** Fructose, insulinresistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutrition & Metabolism* [10.1186/1743-7075-2-5] 2005, February [citado, 2015 enero 10]. Disponible en: <http://nutritionand-metabolism.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-7075-2-5>
11. **Brito J, Ponciano K, Figueroa D, Bernardes N, Sánchez I, Irigoyen M, De Angelis K.** Parasympathetic dysfunction is associated with insulin resistance in fructose fed female rats. *Braz J Med Biol Res* 2008; 41: 804-808.
12. **Kennedy A, Ellacolt K, King V, Hasty A.** Mouse models of the metabolic syndrome. *Disease Models & Mechanism* 2010; 3: 156-166.
13. **Dairiki L, Hammam O, Han X, Kouba E, Tsao P, Wang B.** Dietary fructose in pregnancy induces hyperglycemia, hypertension, and pathologic kidney and liver changes in a rodent model. *J Women's Cardiovasc Health* 2015; 5(4): 308-314.
14. **Alberti F, Eckel R, Grundy S, Zimmet P, Cleeman J, Donato K, Fruchart J, James W, Loria C, Smith S,** International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, International Association for the Study of Obesity. 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* 2009; 120:1640-1645.
15. **Boreddy T, Patill B.** Insulin resistance and changes in chronotropic responses to adrenergic and cholinergic agonists in isolated rat atria. *Indian J Pharmacol* 2007; 39(2): 80-86.
16. **Altan M, Arioglu E, Guner S, Ozcelikay T.** The influence of diabetes on cardiac β -adrenoceptor subtypes. *Heart Failure Rev* 2007; 12(1): 58-65.
17. **Tacchi H.** Receptores beta adrenérgicos e insuficiencia cardíaca. *Rev Insuf Cardíaca.* 2008; 3(2):96-99.
18. **Jiang C, Carillion A, Na N, De Jong A, Feldman S, Lacorte JM, Bonnefont-Rousselot D, Riou B, Amour J.** Modification of the β -adrenoceptor stimulation pathway in Zucker obese and obese diabetic rat myocardium. *Crit Care Med* 2015; 43(7): e241-e249.
19. **Brink C, Harvey B, Bodenstein J, Vender D, Olivier D.** Recent advances in drug action and therapeutics: Relevance of novel concepts in G-protein-coupled receptor and signal transduction pharmacology. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57(4): 373-387.
20. **Taira C, Carranza A, Mayer M, Di Verniero C, Opezzo J, Hocht C.** Therapeutic implications of β -adrenergic receptor pharmacodynamic properties. *Curr Clin Pharmacol* 2008; 3(3): 174-184.
21. **Doi M, Yano M, Kobayashi S, Kohno M, Tokuhisa T, Okuda S, Suetsugu M, Hisamatsu Y, Ohkusa T, Koho M, Matsuzaki M.** Propranolol prevents the development of heart failure by restoring FKBP12.6-mediated stabilization of ryanodine receptor. *Circulation* 2002; 105(1): 1374-1379.
22. **Molenaar P, Parsonage W.** Fundamental considerations of β -adrenoreceptor subtypes in human heart failure. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26(7): 368-375.
23. **Poirier L, Tobe S.** Contemporary use of β -blockers: Clinical relevance of subclassification. *Canadian J Cardiol* 2014;

- 30:S9-S15.
24. **Ward F, Tharian P, Roy M, Deb S, Unwin G.** Efficacy of beta blockers in the management of problem behaviours in people with intellectual disabilities: A systematic review. *Res Dev Disabil* 2013; 34(12): 4293-4303.
 25. **Zamzow R, Ferguson B, Stichter J, Porges E, Ragsdale A, Lewis M, Beversdorf D.** Effects of propranolol on conversational reciprocity in autism spectrum disorder: a pilot, double-blind, single-dose psychopharmacological challenge study. *Psychopharmacology* 2016; 233(7): 1171-1178.
 26. **Hinckson E, Dickinson A, Water T, Sands M, Penman L.** Physical activity, dietary habits and overall health in overweight and obese children and youth with intellectual disability or autism. *Res Dev Disabil* 2013; 34(4): 1170-1178.
 27. **Curtin C, Jojic M, Bandini L.** Obesity in children with autism spectrum disorders. *Harv Rev Psychiatry* 2014; 22(2): 93-103.
 28. **Ruiz D, Salinero J, González C, Lledó M, García T, Theirs C, Melero D, Guitián A.** Descripción de la práctica de actividad física, habilidades motrices básicas y composición corporal en niños y jóvenes de espectro autista. *Diferencias por sexo. Retos* 2015; 28: 61-65.
 29. **Giráldez M.** Síndrome metabólico secundario a antipsicóticos en niños y adolescentes no tratados previamente [Tesis doctoral] Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2013.
 30. **Kent J, Kushner S, Ning X, Karcher K, Ness S, Aman M, Singh J, Hough D.** Risperidone dosing in children and adolescent with autistic disorder: A double-blind, placebo-controlled study. *J Autism Dev Disord* 2013; 43(8): 1773-1783.
 31. **Scahill L, Jeon S, Boorin S, McDougle C, Aman M, Dziura J, McCracken J, Caprio S, Arnold E, Nicol G, Deng Y, Challa S, Vitiello B.** Weight gain and metabolic consequences of risperidone in young children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016; 55(5): 415-423.
 32. **Ward F, Tharian D, Roy M, Deb S, Unwin G.** Efficacy of beta blockers in the management of problem behaviors in people with intellectual disabilities. A systematic reviews. *Res Dev Disabil* 2013; 34(12): 4293-4303.
 33. **Zamzow R, Christ S, Saklayen S, Moffitt A, Bodner K, Higgins K, Beversdorf D.** Effect of propranolol on facial scanning in autism spectrum disorder: A preliminary investigation. *J Clin Exp Neuropsychol* 2014; 36(4): 431-445.
 34. **AVECAL (Asociación Venezolana para la Ciencia de los Animales de Laboratorio).** 2008. Manual para la producción y uso ético de los animales de laboratorio. Ministerio del Poder Popular para la Ciencia y la Tecnología. Caracas, Venezuela. p 93.
 35. **Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R.** Homeostatic model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
 36. **Brodde O, Michel M.** Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacol Rev* 1999; 51(4): 651-689.
 37. **Port J, Bristow M.** Altered beta-adrenergic receptor gene regulation and signaling in chronic heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33(5): 887-905.
 38. **Mansier P, Medigue C, Charlotte N, Vermeiren C, Coraboeuf E, Deroubai E, Ratner E, Chevalier B, Clairambault J, Carre F, Dahkli T, Bertin B, Briand P,**

- Strosberg D, Swynghedauw B.** Decreased heart rate variability in transgenic mice overexpressing atrial beta 1-adrenoceptors. *Am J Physiol Heart Cir Physiol* 1996; 271: H1465-H1472.
39. **Yamada S, Yamamura H, Roeske W.** Alterations in central and peripheral adrenergic receptor in deoxycorticosterone salt hypertensive rats. *Life Sci* 1980; 27: 2405-2416.
40. **Savarese J, Berkowitz B.** β -adrenergic receptor decrease in diabetic rat hearts. *Life Sciences* 1979; 25(24-25): 2075-2078.
41. **Evans B, Sato M, Sarwar M, Hutchinson D, Summers R.** Ligand-directed signaling at β -adrenoreceptors. *Br J Pharmacol* 2010; 159(5): 1022-1038.
42. **Thorp A, Schlaich M.** Relevance of sympathetic nervous system activation in obesity and metabolic syndrome. *J Diabetes Res* [ID 341583] 2015, march [citado, 2016 agosto 2]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/341583>.
43. **Wang X, Dhalla N.** Modification of β -adrenoceptor signal transduction pathway by genetic manipulation and heart failure. *Mol Cell Biochem* 2000; 214(1):331-155.
44. **Rössner S, Taylor C, Byington R, Furberg C.** Long term propranolol treatment and changes in body weight after myocardial infarction. *Br Med J* 1990; 300: 902-903.
45. **Ingle L, Rigby A, Carroll S, Butterly R, King R, Cooke C, Clelanel J, Clark A.** Changes in body composition in patients with left ventricular systolic dysfunction initiated on beta-blocker therapy. *Exp Clin Cardiol* 2007; 12(1): 46-47.
46. **Schlaich M, Straznicky N, Lambert E, Lambert G.** Metabolic syndrome: a sympathetic disease? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(2): 148-157.
47. **Swaminath G, Xiang Y, Weon T, Steenhuis J, Parnot C, Kobilka B.** Sequential binding of agonists to the β 2 adrenoceptor. *J Biol Chem* 2004; 279(1): 686-691.
48. **Yao X, Vélez G, Whorton M, Rasmussen S, DeVree B, Deupi X, Sunahara R, Kobilka B.** The effect of ligand efficacy on the formation and stability of a GPCR-G protein complex. *Proc Nat Acad Sciences USA* 2009; 106(23): 9501-9506.
49. **Canale M, Mana S, Martino G, Rovella V, Noce A, De Lorenzo A, Di Daniele N.** Obesity-related metabolic syndrome: Mechanisms of sympathetic overactivity. *Int J Endocrinol* [ID 865965] 2013, september [citado, 2016 agosto 2]. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1155/2013/865965>.
50. **Chobanian A, Bakris G, Black H, Cushman W, Green L, Izzo J, Jones D, Materson B, Oparil S, Wright J, Roccella E, the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee.** The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289(19): 2560-2571.
51. **Dinçer D, Bidasee K, Güner S, Tay A, Özçelikay T, Altan M.** The Effect of diabetes on expression of β 1- β 2-, and β 3-adrenoreceptors in rat hearts. *Diabetes* 2001; 50: 455-461.