

EL SÍNDROME METABÓLICO Y SUS EFECTOS EN LA FUNCIÓN Y DINÁMICA DE LAS MITOCONDRIAS DEL CORAZÓN*

Brenda Yomara García Sánchez, Angélica Rueda y Sánchez de la Vega**

Departamento de Bioquímica. Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Ciudad de México, México. **Autor de correspondencia, correo E: arueda@cinvestav.mx

RESUMEN

El Síndrome Metabólico (SM) engloba a un conjunto de alteraciones fisiológicas y bioquímicas que según la Federación Internacional de Diabetes se diagnostica por la presencia de obesidad abdominal y al menos dos de los siguientes factores: 1) disglucemia, 2) hipertrigliceridemia, 3) disminución del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (o cHDL) e 4) hipertensión; y que se consideran factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y de enfermedades cardiovasculares (ECVs). El SM tiene una alta incidencia en México; sin embargo, no se cuentan con estudios recientes acerca de las afecciones cardiovasculares que ocasiona en la población mexicana. El SM está asociado a un incremento en la estimulación simpática, lo que aumenta la frecuencia cardíaca en condición de reposo y limita la respuesta del sistema cardiovascular al estrés o al aumento en la actividad física. También se ha observado que los pacientes con SM presentan vasculopatías y en los jóvenes, el SM favorece el desarrollo de hipertrofia cardíaca; sin embargo, se sabe muy poco de las alteraciones bioquímicas que causan los factores de riesgo del SM en el miocardio y específicamente en la función mitocondrial. En esta revisión presentamos los resultados más recientes acerca de las alteraciones en la función mitocondrial, la expresión de enzimas y la dinámica mitocondrial en el corazón en presencia de obesidad, hipertensión y dislipidemias identificadas en el SM, y también analizamos las estrategias terapéuticas novedosas para recuperar la función mitocondrial. Sin embargo, se han publicado muy pocos estudios de las alteraciones en la función y la dinámica de las mitocondrias del corazón en la condición de SM, por lo que aún se debe de realizar más investigación al respecto.

ABSTRACT

The metabolic syndrome (MetS) encompasses a set of physiological and biochemical alterations that according to the International Diabetes Federation is diagnosed by the presence of central obesity plus any two of the following criteria: 1) dysglycemia, 2) hypertriglyceridemia, 3) decreased levels of high-density lipoprotein cholesterol (or cHDL), and 4) hypertension, which are considered risk factors for the development of type 2 diabetes mellitus (DM2) and cardiovascular disease (CVDs). MS has a high incidence in Mexico; however, no recent studies exist about the cardiovascular alterations that MetS causes in the Mexican population. MetS is associated with an increase in sympathetic stimulation, which augments heart rate in resting conditions; and limits the response of the cardiovascular system to stress or increased physical activity. It has also been observed that MetS patients develop vasculopathies; and in young people MetS triggers the development of cardiac hypertrophy; nevertheless, there is still a lack of data about the effect of MetS risk factors in the myocardium and specifically in mitochondrial function. In this review, we summarized recent results about the about the alterations in function, mitochondrial enzyme expression, and mitochondrial dynamics in the heart under conditions of obesity, hypertension and dyslipidemias identified in MetS, and we also analyze novel therapeutic strategies to recover mitochondrial function. However, few studies have been published about alterations in function and mitochondria dynamics in the heart under MetS condition; therefore, more research is still needed.

PALABRAS CLAVE:

Síndrome Metabólico, mitocondria, corazón, miocardio, calcio intracelular.

KEY WORDS:

Metabolic Syndrome, mitochondria, heart, myocardium, intracellular calcium.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Metabólico (SM) predispone al desarrollo de una gran cantidad de problemas de salud, como la diabetes mellitus del tipo 2 (DM2) (1), las enfermedades cardiovasculares (ECVs) (2), las enfermedades renales crónicas (3) y la enfermedad del hígado graso no alcohólico (4), entre otras. En México, dependiendo de la definición utilizada para diagnosticar el SM, la prevalencia nacional se encuentra en un rango de 31 a 54 % en la población adulta (5). El SM aumenta tres veces el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, al alterar la estructura y función del corazón, las cuales se pueden relacionar con alteraciones mitocondriales que no han sido estudiadas detalladamente.

El corazón humano consume aproximadamente 300 mg de 5'-trifosfato de adenosina (ATP) en un latido, lo que implica el uso de 18 g de ATP por minuto y aproximadamente 26 Kg de ATP para mantener la función cardíaca en un lapso de 24 h; es decir, el corazón consume alrededor de 100 veces su peso por día (6). En el miocardio, el ATP se produce principalmente por la fosforilación oxidativa lo que requiere de un gran número de mitocondrias. El 23 % del miocardio humano está compuesto por mitocondrias, en algunos modelos experimentales como rata y ratón el porcentaje mitocondrial es de 28 % y 32 %, respectivamente (7).

Las mitocondrias son organelos diferenciados cuya función principal es la de realizar la oxidación de sustratos, para proveer ATP y mantener la alta demanda energética celular. Las mitocondrias integran redes dinámicas que tienen un efecto en la función metabólica y tienen la capacidad de fusionarse (fusión) o dividirse, (fisión), lo que se denomina dinámica mitocondrial (8). Se ha reportado que la disfunción mitocondrial está presente en diversas cardiomiopatías asociadas a la presencia de resistencia a insulina, obesidad, hipertensión y DM2, por mencionar algunas; y al respecto existen excelentes revisiones (9, 10, 11). Sin embargo, existen muy pocos estudios que analizan los cambios en la función y la dinámica mitocondrial asociados a la cardiomiopatía prediabética como la que se presenta en el SM.

En la presente revisión analizamos los resultados más recientes acerca de las alteraciones en la dinámica mitocondrial y en la función de enzimas mitocondriales en el miocardio, en condiciones de factores de riesgo cardiovascular como la obesidad abdominal, la hipertensión y las dislipidemias asociadas al SM.

Definición del Síndrome Metabólico y su incidencia en la población mexicana

El SM o síndrome X es una patología progresiva que, según la Federación Internacional de Diabetes se diagnostica por la presencia de obesidad abdominal, reflejada en el perímetro de la cintura para hombres y mujeres de > 102 cm y > 88 cm, respectivamente; y al menos dos de los siguientes factores: 1) disglucemia, evidenciada por niveles de glucosa en sangre en ayunas superiores a 100 mg/dL, 2) incremento en los niveles de triglicéridos en sangre (TG) \geq 150 mg/dL, 3) disminución del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (o cHDL) a valores inferiores de 40 mg/dL en hombres y 50 mg/dL en mujeres e 4) hipertensión, con niveles de presión arterial \geq 130/85 mmHg; y que se consideran factores de riesgo para el desarrollo de DM2 y de ECVs (12-14).

La prevalencia de la obesidad y el SM en la población mexicana está incrementando con el paso de los años al igual que las enfermedades relacionadas con ella. En el 2012 se registró que el 14.1 % de las mujeres y el 11.7 % de los hombres mayores de 20 años tenían niveles elevados de TG, los cuales para el 2018 incrementaron a un 21.0 % para mujeres y 17.7 % para los hombres. De igual manera, se registró un incremento en personas con hipertensión; en el 2012, el 18.5 % de mujeres y el 14.7 % de los hombres eran hipertensos. Para el 2018 estos porcentajes aumentaron a 20.9 % y 15.3 % para mujeres y hombres, respectivamente. Por otra parte, los niveles de sobrepeso y obesidad reportados en el 2012 para mujeres y hombres adultos fueron de 73.0 % y 69.4 %, respectivamente. En el 2018, estos porcentajes aumentaron en un 76.8 % para las mujeres y 73.0 % para los hombres (15). Estos incrementos también se registraron en la población infantil (de 0 a 9 años) y en los adolescentes (de 10 a 19 años), lo que es motivo de preocupación, ya que las afectaciones en la salud por tener obesidad se presentan desde la infancia (15). A consecuencia de esto se pronostica un impacto económico considerable para la prevención y el tratamiento de las enfermedades relacionadas con los factores de SM, convirtiéndose de cierta manera en una notable cuestión política y financiera a corto, mediano y largo plazo (16).

A causa del impacto que tiene la obesidad abdominal y la dislipidemia aterogénica en la población mexicana y su participación en las ECVs, consideramos que es muy importante continuar estudiando las alteraciones que se presentan en la función y dinámica de las mitocondrias del miocardio en presencia de los factores que subyacen al SM. Al

respecto, sí existen algunos estudios en modelos experimentales principalmente roedores, a los que se les inducen por dieta algunas de las alteraciones bioquímicas que se usan para diagnosticar el SM y que abordan los cambios en la función y dinámica mitocondrial y en la actividad de enzimas mitocondriales de corazón, pero aún son pocos (17-20) y los revisamos en este trabajo.

Efecto del Síndrome Metabólico en la función cardíaca

El SM engloba diferentes factores de riesgo cardiovascular causantes del incremento de 2 veces en la incidencia de patologías cardiovasculares y de 1.5 veces de la mortalidad relacionada con la hipertensión, la obesidad y las dislipidemias, lo cual produce modificaciones en la estructura y la función del corazón (13, 17, 21).

Existen estudios que han descrito la asociación entre el SM y el riesgo cardiovascular, ya que los factores de riesgo del SM en conjunto elevan la incidencia y la gravedad de las ECVs como la disfunción microvascular, la aterosclerosis, la calcificación y la enfermedad arterial coronaria, la insuficiencia cardíaca, el infarto agudo al miocardio, la retinopatía, la neuropatía y la nefropatía (21, 22).

La hipertensión es uno de los factores de riesgo asociado a la patología cardiovascular. El corazón de personas con hipertensión se caracteriza por presentar un aumento en el grosor y la masa de la pared del ventrículo izquierdo (VI) como resultado de la necesidad de mantener el gasto cardíaco a pesar del incremento en la resistencia periférica, lo que causa la hipertrofia concéntrica del VI. A consecuencia de esto es fundamental disminuir la resistencia periférica para recuperar la función cardíaca normal y así evitar la presencia de afecciones cardíacas (23-25).

La obesidad es otro de los factores que contribuye al desarrollo de enfermedad cardiovascular en el SM, debido a que el incremento de grasa corporal provoca cambios en la estructura y la función del corazón además de promover alteraciones como la dislipidemia y la intolerancia a la glucosa. En pacientes con obesidad se ha reportado un incremento del volumen sanguíneo, el cual contribuye a un aumento de la precarga cardíaca ocasionando a largo plazo la hipertrofia del VI. Cuando el VI presenta engrosamiento, se genera una disminución de la distensibilidad de la cámara en la diástole (o relajación del miocardio), provocando un aumento de la presión de llenado del VI, lo que genera disfunción diastólica. En estadios tempranos de SM, se pueden recuperar la función cardíaca fisiológica

mediante la pérdida de peso y el aumento en la actividad física (26-28).

Por otra parte, las alteraciones en el metabolismo de los lípidos en condición de SM (dislipidemias) y que incluyen el incremento anormal en los niveles séricos de colesterol, y de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad o cLDL, así como la disminución del cHDL, promueven el desarrollo de diferentes enfermedades, entre ellas la hipercolesterolemia, la hiperlipidemia y la aterosclerosis. Se ha observado que el cLDL y el cHDL tienen una función pro- y anti-ateroescleróticas, respectivamente. Por otro lado, el cHDL participa en la activación de vías antioxidantes y antiinflamatorias y atenúan la progresión de la aterosclerosis (29, 30). Adicionalmente, el SM predispone al desarrollo de hipertrofia cardíaca, de insuficiencia cardíaca y de cardiomiopatía diabética, patologías en las que se han observado alteraciones en la expresión de proteínas mitocondriales, lo que afecta la dinámica y función mitocondrial, disminuyendo la producción de ATP (9-11).

Metabolismo cardíaco y función mitocondrial

En condiciones fisiológicas el corazón utiliza diferentes sustratos para la producción de ATP, lo que incluye ácidos grasos de cadena larga, acetato, glucosa, lactato y aminoácidos como leucina, isoleucina y valina (31-33). Los ácidos grasos de cadena larga son los más utilizados por las mitocondrias de los cardiomiocitos para generar acetil-CoA y desencadenar el flujo del ciclo de los ácidos tricarboxílicos (TCA), proveyendo un 60 a 70 % de los sustratos, seguidos por la glucosa (20 %) y el lactato (10 %); por lo que se considera que el metabolismo del corazón es altamente oxidativo y depende en gran medida de la actividad mitocondrial (9).

En presencia de concentraciones séricas elevadas de ácidos grasos de cadena larga como en la obesidad, los cuerpos cetónicos participan como sustratos importantes del TCA; por otra parte, también pueden inhibir la oxidación de otros sustratos a nivel de la piruvato-deshidrogenasa, mediante la producción de acetil-CoA (9). Por otro lado, en condiciones de incremento en los niveles séricos de glucosa e insulina (p. ej., en hiperglucemia e hiperinsulinemia), condiciones patológicas relevantes para nuestro estudio, el sustrato favorecido para el TCA es la glucosa (60 - 70 %), mientras que disminuye la utilización de los ácidos grasos de cadena larga hasta un 20 % (9).

El TCA ocurre en las mitocondrias, donde se producen los transportadores de electrones como el dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH)

y el dinucleótido de flavina y adenina (FADH_2), en sus formas reducidas, a partir del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD^+) y el dinucleótido de flavina y adenina (FAD), dando lugar al flujo de electrones en los complejos I y II y finalmente en el complejo III por la coenzima Q. Por último, los electrones son translocados al complejo IV por medio del citocromo c, siendo el O_2 el aceptor final de los electrones, que se convierte en agua. Durante su actividad, los complejos I, III y IV translocan protones (H^+) de la matriz mitocondrial hacia el espacio intermembranal, provocando el incremento en la fuerza motriz de H^+ para la generación de ATP, el cual es liberado de la mitocondria hacia el citoplasma por medio del transportador de nucleótidos de adenina ubicado en la membrana interna mitocondrial y el canal de aniones dependiente de voltaje (VDAC) en la membrana externa mitocondrial (34-36).

El acoplamiento excitación-contracción cardiaco requiere de un suministro constante de energía. El 95% del ATP que requiere el corazón se sintetiza por la fosforilación oxidativa (33). El incremento del transporte de Ca^{2+} hacia el interior de la mitocondria puede estar acompañado por la recaptura simultánea de fosfato inorgánico, lo que conduce a la precipitación de hidroxiapatita en la matriz mitocondrial, generando un amortiguamiento de la concentración efectiva de Ca^{2+} mitocondrial (37) por lo que la regulación del contenido de Ca^{2+} en la matriz mitocondrial es de fundamental importancia. En condiciones fisiológicas el Ca^{2+} se transporta hacia la matriz mitocondrial por medio del uniportador de Ca^{2+} mitocondrial (MCU) debido al gradiente electroquímico y desencadena la activación de la isocitrato-deshidrogenasa y la α -cetoglutarato deshidrogenasa, enzimas del TCA, lo cual incrementa el flujo de electrones (35, 38). En ciertas condiciones patológicas como en el daño al miocardio por isquemia/reperfusión y en la cardiomiopatía diabética, cuando se presenta estrés celular, la sobrecarga de Ca^{2+} en la matriz mitocondrial conduce a la generación de ROS debido a la inhibición del complejo I mitocondrial, lo que reduce el flujo de electrones, dispara la apertura del poro de la transición a la permeabilidad mitocondrial, la liberación de citocromo c, y la apoptosis (39).

Según su función y localización, las mitocondrias de cardiomiocitos se distribuyen en tres subpoblaciones: interfibrilares, subsarcolemales y perinucleares (10, 40). Las mitocondrias interfibrilares se localizan de manera paralela y muy cercana al sarcómero ya que su función principal es la de proveer ATP para la actividad contráctil. Su fosforilación oxidativa es 1.5 veces mayor que

la de las mitocondrias subsarcolemales, debido a que contienen más crestas mitocondriales (41). Estas son las que contienen los complejos proteicos involucrados en la cadena de electrones y la ATP sintasa, por lo que las mitocondrias con más crestas presentan una mayor producción de ATP y paradójicamente generan más ROS, en comparación con las que tienen menos crestas (42). El 55 % de las crestas de mitocondrias interfibrilares son tubulares, mientras que el 24 % presenta una mezcla de crestas tubulares y lameliformes (41). Por otro lado, las mitocondrias subsarcolemales se localizan justo debajo de la membrana plasmática, participan en el mantenimiento de la actividad de los transportadores de iones localizados en el sarcolema y contienen un 77 % de crestas lameliformes. Por último, las mitocondrias perinucleares proveen energía para los procesos de transcripción y traducción (10). Debido a que en presencia de hipertensión e hipertrigliceridemia se ha documentado una disminución en la producción de ATP en el miocardio (17), posiblemente las mitocondrias interfibrilares son las más susceptibles de daño. En conjunto, las mitocondrias ocupan aproximadamente el 31 % del volumen celular del cardiomiocito; aunque esto puede variar según la especie (7, 40, 41).

La dinámica mitocondrial es la capacidad de las mitocondrias para fusionarse (fusión) o dividirse (fisión) y participa en el control de calidad para el mantenimiento de una población mitocondrial saludable. Este mecanismo hace posible mantener la alta demanda energética intracelular. Sin embargo, en condiciones de estrés celular, la fisión seguida de la fusión mitocondrial selectiva permite segregar las mitocondrias dañadas para su degradación mediante mitofagia, un proceso por el cual las mitocondrias son eliminadas mediante el encapsulamiento por el autofagosoma (43).

La fisión mitocondrial es un mecanismo necesario para diferentes procesos durante la vida celular, como la reubicación de las mitocondrias durante la mitosis, la liberación de citocromo c para el proceso de apoptosis y la degradación selectiva de las mitocondrias. Las proteínas relacionadas a la fisión son: la proteína 1 relacionada con la dinamina (DRP1), la proteína 1 de fisión (FIS1), el factor de fisión mitocondrial (MFF) y las proteínas dinámicas mitocondriales de 49 y 51 kDa (MiD49/51). Mientras tanto, las proteínas relacionadas a la fusión mitocondrial son tres GTPasas: las mitofusinas 1 y 2 (MFN1 y MFN2) las cuales son indispensables para la fusión de la membrana externa, así como la proteína de atrofia óptica 1 (OPA1), cuya función es necesaria para fusión de la membrana interna. La fusión permite el intercambio de material (por

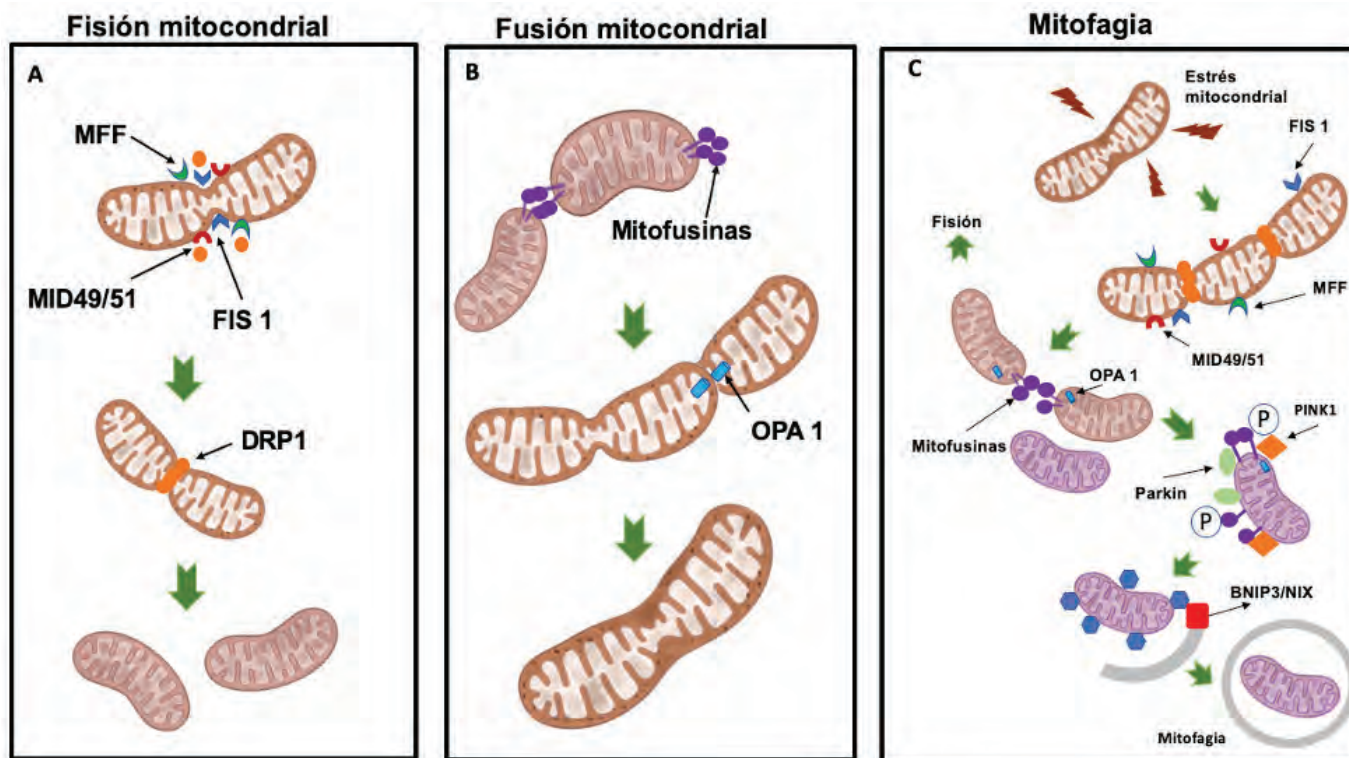


Figura 1. Dinámica mitocondrial en el miocardio en condiciones fisiológicas. La dinámica mitocondrial ayuda a mantener poblaciones saludables de mitocondrias mediante el equilibrio entre los procesos de fisión, fusión y mitofagia. A) La fisión en mitocondrias de cardiomiocitos está regulada por la proteína 1 relacionada con la dinamina (DRP1), la proteína 1 de fisión (FIS1), factor de fisión mitocondrial (MFF) y las proteínas dinámicas mitocondriales de 49 kDa y 51kDa (MiD49/51). B) La fusión mitocondrial requiere de las mitofusinas (MFN) 1 y 2 y de la proteína de atrofia óptica 1 (OPA1). C) Por último la mitofagia, en la que participan la cinasa mitocondrial 1 (PINK1), la ubiquitina ligasa E3 (Parkin) y la proteína apoptótica mitocondrial Bcl2 (BNIP3 /NIX), las cuales facilitan la eliminación de las mitocondrias dañadas.

ej., componentes de la matriz, y ácido desoxirribonucleico (ADN) mitocondrial dañado, así como promover la homeostasis bioenergética (ver Figura 1) (44, 45).

Por otro lado, los procesos de fusión y fisión mitocondrial se coordinan con la mitofagia con la finalidad de establecer un control de calidad. La fisión permite el aislamiento de las mitocondrias dañadas, lo que desencadena el inicio de este mecanismo. Donde la cinasa mitocondrial 1 (PINK1) se une a la mitocondria y fosforila a MFN2, permitiendo de esta manera la interacción de la ubiquitina ligasa E3 (Parkin) con MFN2 fosforilada. Posteriormente para el desarrollo del proceso de ubiquitinación interviene la proteína apoptótica mitocondrial Bcl2 (BNIP3/NIX) que es una proteína adaptadora relacionada con la maquinaria de autofagia que facilita la eliminación de las mitocondrias dañadas (45).

Por último, la biogénesis mitocondrial, aunque no se considera parte de la dinámica mitocondrial, es otro de los mecanismos autorreparadores y

compensadores, que se activan frente a estímulos ambientales de distinta naturaleza como estrés celular e inflamación, entre otros. La biogénesis mitocondrial consiste en el aumento de la masa mitocondrial con el objetivo de mantener la homeostasis bioenergética y redox. La biogénesis mitocondrial no se ha dilucidado por completo, pero se han identificado varios factores que controlan coordinadamente la expresión de genes en la mitocondria y el núcleo, entre ellos los factores respiratorios nucleares 1 y 2, el receptor relacionado al estrógeno, los coactivadores 1- α y 1- β del receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PGC-1 α y PGC-1 β). En condiciones fisiológicas los PGC-1 se localizan en el citoplasma, pero en condiciones de estrés celular se trasladan al núcleo y se unen a factores de transcripción que a su vez inician la transcripción de genes relacionados con la biogénesis mitocondrial incluida TFAM que tiene como función replicar y transcribir el ADN mitocondrial promoviendo la síntesis de nuevas mitocondrias (46-48).

Alteraciones mitocondriales en el corazón asociadas a la hipertensión, las dislipidemias y la obesidad

La disfunción mitocondrial generalmente se evidencia con la disminución en la producción de ATP, el incremento de estrés oxidativo, la inflamación y la muerte celular programada (apoptosis) (49). En la mayoría de los modelos experimentales donde se ha estudiado la disfunción mitocondrial, se observa el incremento de la producción de ROS en diferentes órganos como el corazón (50), el cerebro (51), el riñón (52, 53), la vasculatura (54) y el hígado (55) entre otros. En presencia de los factores de riesgo del SM, la generación de H_2O_2 incrementa en las mitocondrias del riñón (53) y del hígado (55), esto se asoció con un incremento en el consumo de O_2 ; pero paradójicamente la liberación de citocromo c se reportó disminuida mientras que la función mitocondrial y la síntesis de ATP fueron normales. La disminución en la liberación de citocromo c aún en condiciones de H_2O_2 elevado, se atribuyó a un cambio adaptativo en la cantidad (53) y la composición de la cardiolipina (55), un fosfolípido mitocondrial. En el caso de corazón, aún no se han reportado este tipo de cambios mitocondriales en modelos experimentales de SM. Por otra parte, en los ratones obesos la mayor fuente de generación de ROS está en el tejido adiposo en donde se presenta un incremento en la expresión de la NADPH oxidasa y una disminución de la expresión de las enzimas antioxidantes (56).

Alteraciones en la función y dinámica mitocondrial en el miocardio en hipertensión y posibles estrategias terapéuticas

En los cardiomiocitos de ratas espontáneamente hipertensas (SHR) o bien en corazón de ratas con niveles elevados de triglicéridos e hipertensión inducida por dieta alta en sacarosa o ingesta de sal incrementada (17-19, 57, ver Tabla 1), las alteraciones más frecuentes en las mitocondrias son el aumento en la producción de ROS como resultado de las actividades de los complejos I y III (50, 58-62), la sobrecarga de Ca^{2+} (17), el consumo elevado de O_2 (62), el déficit en la producción de ATP (60, 63), el aumento de la oxidación de los ácidos grasos (59) y los cambios en la morfología mitocondrial que incluyen fragmentación de la red interfibrilar, cambios en el tamaño y en el ordenamiento mitocondrial, modificaciones en el número y la densidad de las crestas en las mitocondrias y aumento en la fluidez de la bicapa lipídica de sus membranas (60, 62, 63).

El aumento de ROS origina diversos daños celulares, como, por ejemplo, la ruptura del ADN, lo cual activa a la polimerasa de ADP-ribosa 1 (PARP1), la cual, utilizando como sustrato NAD^+ genera polímeros de ADP-ribosa que se unen a la región de ADN dañada, provocando una disminución de la $[NAD^+]$ y finalmente la muerte celular. Esto produce efectos deletéreos en la función, la dinámica y la biogénesis mitocondrial, mediante variaciones en la expresión de las proteínas que participan en estos procesos, como OPA1, MFN1, MFN2, DRP1, FIS1, DRP1-P, PGC1- α , citrato sintasa (CS), y los complejos I y III. Por lo que también hay alteraciones en la producción y la transferencia de ATP, así como un deterioro de la conexión entre las mitocondrias y las miofibrillas lo que implica una mayor distancia de difusión para el ATP, el difosfato de adenosina (ADP) y la creatina fosfato, ocasionando daños en la función mitocondrial, lo cual se comprobó por la disminución de las enzimas relacionadas con este proceso (17, 18, 50, 57, 60). También se han estudiado las proteínas mitocondriales del corazón en la hipertensión y se ha encontrado una reducción asociada al envejecimiento. Por ejemplo, un estudio clínico reveló que la expresión de sirtuina 3 (Sirt3) se redujo un 40 % en personas mayores de 65 años y se asoció al aumento de la hipertensión. En condiciones fisiológicas, Sirt3 tiene un papel fundamental en la desacetilación de los residuos de lisina 68 y 122 de la enzima superóxido dismutasa 2 (SOD2) permitiendo su activación. En ratones *knock-out* para Sirt3 (Sirt3 $^{-/-}$) así como en ratones que presenta una disminución en la expresión de SOD2 (SOD2 $+/-$) la infusión de bajas dosis de Angiotensina II indujo un incremento considerable en la hipertensión, comparado con los ratones C57Bl/6J. La inhibición de Sirt3 aumentó la acetilación de SOD2, elevó los radicales superóxidos mitocondriales y mostró que la ausencia de Sirt3 conlleva a una inactivación de SOD2 que contribuyen a la patogénesis de la hipertensión (61).

Debido al impacto que tiene la hipertensión en las mitocondrias, se han buscado tratamientos farmacológicos para revertir el daño y recuperar la función mitocondrial. El tratamiento de ratas SHR, con captopril (CAP), o con la mezcla de captopril-nifedipina (CAP+NIF), redujo la presión arterial sistólica, la frecuencia cardiaca, el consumo de O_2 y permitió recuperar la relación normal entre la masa del corazón y el peso corporal. En estos animales SHR tratados con CAP o bien con CAP+NIF se observó un incremento en la fluidez de las membranas mitocondriales y un aumento en la actividad de la ATPasa dependiente de Mg^{2+} (Mg^{2+} -ATPasa), lo que se relacionó con una atenuación en el progreso

de la hipertrofia cardíaca asociada a la hipertensión, pero no logró evitarla por completo (62). Por otra parte, Rimbaud y colaboradores (2011) reportaron que el resveratrol tiene la capacidad de favorecer la relajación del músculo liso dependiente del endotelio y mejorar la función mitocondrial cardíaca. Específicamente, el resveratrol restauró la expresión de OPA1 y MFN1 y preservó la biogénesis mitocondrial en la insuficiencia cardíaca inducida por la hipertensión (57). También, Ordog y colaboradores (2021) determinaron que la inhibición de la enzima PARP indujo cambios positivos en la población mitocondrial respecto a las ratas control, como un mayor tamaño y densidad de las crestas (58). El tratamiento con L-2286, un inhibidor de PARP derivado de quinazolina, ayudó a recuperar la dinámica mitocondrial, al inhibir la translocación de la proteína 1 relacionada con dinamina (DRP1) y la fisión mitocondrial, mientras que la fusión se favoreció por un aumento en la expresión de las proteínas OPA1 y MFN2 permitiendo la estabilidad de la estructura mitocondrial (58). Adicionalmente, la inhibición de PARP logró reforzar el proceso de biogénesis mitocondrial seguido de un aumento de la producción de ATP.

Finalmente, Rocha y colaboradores (2016) comprobaron que la actividad física tiene un efecto beneficioso, provocando que las mitocondrias del VI atenúen la caída en la producción de ATP que se observa en condiciones metabólicas alteradas. El ejercicio ayudó a recuperar la función mitocondrial al incrementar la abundancia proteica de la NADH deshidrogenasa, el complejo IV mitocondrial y la ATP sintasa, además de la disminución de VDAC (59).

Cabe señalar que no se conocen fármacos aprobados dirigidos a la modificación de la función y la dinámica mitocondrial en las enfermedades cardiovasculares asociadas a la hipertensión por lo que aún se debe de realizar investigación al respecto.

Alteraciones en la función y dinámica mitocondrial en el miocardio en presencia de dislipidemias, obesidad y posibles estrategias terapéuticas

La hipertrigliceridemia se asocia regularmente con el SM, y contribuye al riesgo de morbilidad y mortalidad en enfermedades cardiovasculares. En modelos experimentales con hipertensión e hipertrigliceridemia donde se ha detectado una sobrecarga de Ca^{2+} , se reportó el uso de ketorolaco, un analgésico no-esteroidal que también protege al corazón del daño por isquemia-reperfusión, para tratar de evitar la sobrecarga de Ca^{2+} (17). Sin

embargo, este tratamiento no protegió al corazón del daño que se presenta en un modelo de rata con características de SM (17). En este mismo trabajo también utilizaron la α -fenil-N-ter-butil nitrona (PBN) como agente para atrapar radicales libres, el cual disminuyó la lipoperoxidación y bloqueó el daño en el corazón durante la reperfusión (17).

La obesidad es otro de los factores de riesgo cardiovascular que tiene un papel dañino en la función y la dinámica mitocondrial, la cual puede ser inducida por una dieta alta en grasas (HFD) (ver Tabla 1). En modelos experimentales de HFD se ha observado un aumento en la producción de ROS seguida de la peroxidación de lípidos, la liberación de citocinas y finalmente la muerte celular (64-66), además se observó la disminución de la producción de ATP asociada a la disminución de la actividad de los complejos mitocondriales (66-68), y el consumo de O_2 (19, 68). También se observaron alteraciones en la morfología mitocondrial que incluyen mitocondrias hinchadas, redondas y con crestas deterioradas (19, 66, 68).

De manera más específica se han estudiado proteínas y microARNs (miRs) asociados a patologías cardíacas en la obesidad. Ruan y colaboradores (2019) analizaron los efectos de la proteína transmembrana 126B (TMEM126B), que es un factor de ensamblaje del complejo I y tiene un papel fundamental en la regulación de la función mitocondrial. En modelos HFD, TMEM126B aumentó su expresión provocando alteraciones en la expresión de otras proteínas como MFN1, DRP1, FIS1, el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), la interleucina-1 β (IL-1 β) y la proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1), contribuyendo a la patogénesis cardíaca inducida por la dieta. En ausencia de TMEM126B se observó la inhibición de la disfunción mitocondrial, por lo que se sugiere que esta proteína puede ser un blanco en la prevención de la enfermedad cardíaca relacionada con la obesidad (64).

Se han estudiado algunos tratamientos para la disfunción mitocondrial en la cardiomiopatía metabólica. Lu y colaboradores (2019) observaron que el resveratrol necesita al ERR α para ejercer sus efectos anti-oxidativos, anti-apoptóticos, anti-inflamatorios y con esto estimula la biogénesis mitocondrial mediante la regulación de la actividad de sirtuina 1 (SIRT1) y PGC-1 α , lo que sugiere su aplicación terapéutica contra la disfunción cardíaca mediada por la obesidad (65).

Por otro lado, los miRs son otro objeto de estudio debido a que participan en el desarrollo de complicaciones en el metabolismo. Wang y colaboradores (2019) observaron el efecto que miR-122, el cual es secretado por el hígado y participa en el desarrollo de cardiomiopatía metabólica en la

Tabla 1

Alteraciones reportadas en proteínas relacionadas con la función y la dinámica de mitocondrias de corazón en presencia de hipertensión, obesidad y dislipidemias. En esta tabla se indican los diferentes modelos experimentales que presentan algunos de los factores de riesgo asociados a SM en los cuales se han reportado alteraciones en la función mitocondrial, así como en la expresión de proteínas mitocondriales en el corazón. En algunos trabajos también se dieron tratamientos para revertir o mejorar la función mitocondrial en el miocardio.

Modelo experimental	Factor de riesgo presente	Alteraciones mitocondriales	Proteínas mitocondriales alteradas	Tratamiento	Efecto del tratamiento	Proteínas mitocondriales evaluadas por el tratamiento	Ref.
Ratas espontáneamente hipertensas, SHR (84-86 semanas)	Hipertensión	-Deterioro del transporte de ADP. -Aumento de ROS.	↓ ATPasa, ADP-PK, CS, mtCK, Actomiosina ATPasa.	Ninguno	N/A	N/A	50
Ratas Dahl (3 semanas de dieta alta en sal)	Hipertensión	-Disminución de la producción de ATP.	↓ CS, PGC1- α , MFN1 OPA1.	Resveratrol (18 mg/kg/día; HS-RSV) durante 8 semanas	-Mejóro la supervivencia de los animales. -Evitó la reducción del 25% del peso corporal. -Contrarrestó el desarrollo de la disfunción cardíaca. -Preservo la masa y la biogénesis mitocondrial. -Bloqueó la oxidación de ácidos grasos mitocondriales.	↓ PGC1- α ↑ MFN 1 y OPA1.	57
Ratas SHR (10 semanas)	Hipertensión	-Incremento en el estrés oxidativo. -Disfunción mitocondrial. -Alteraciones en los procesos de control de la calidad mitocondrial.	↓ OPA1, MFN1, MFN2. ↑ DRP1, FIS1, DRP1-P, PGC1- α , NDUFs1, complejo III, CS.	L-2286 inhibidor de PARP1 (32 semanas)	-Red interfibrilar mitocondrial con menor fragmentación. -Mayor tamaño mitocondrial. -Aumento de la densidad en las crestas mitocondriales.	↑ OPA1, MF2, PGC1- α , NDUFs1, UQCRC1, CS. ↔ MFN1. ↓ DRP1, FIS1, DRP1-P.	58
Ratas macho isogénicas SHR (6 y 10 semanas)	Hipertensión	-Aumento de la generación de ROS. -Aumento de la oxidación de los ácidos grasos.	↑ complejo I, VDAC. ↓ ATP sintasa, complejo IV, alcohol deshidrogenasa.	Entrenamiento de ejercicio (30 min, 5 días a la semana durante 4 semanas)	-Adaptación benéfica en las mitocondrias del miocardio por el aumento de la producción de ATP.	↓ complejo I, VDAC. ↑ ATP sintasa, complejo IV, alcohol deshidrogenasa.	59
Ratas SHR (12 meses)	Hipertensión	-Disminución en la producción de ATP. -Disminución del transporte de ADP. -Decaimiento de la respiración mitocondrial. -Incremento en los niveles de superóxido. -Disminución del número de crestas mitocondriales. -Desordenamiento mitocondrial.	↓ ATP sintasa. ↔ CS	Ninguno	N/A	N/A	60
Ratones knock-out Sirt3 Ratones deficientes en SOD2	Hipertensión	-Incremento del estrés oxidativo. -Reducción de la actividad de la SOD2.	- (Sirt3-/-) (SOD2+/-)	Ninguno	N/A	N/A	61

Ratas macho SHR (16 semanas)	Hipertensión	-Consumo elevado de oxígeno. -Disminución de la fosforilación Oxidativa. -Alteraciones en la fluidez de la bicapa lipídica de las membranas mitocondriales.	↑ Mg ²⁺ -ATPasa.	CAP + NIF (4 semanas)	-Inhibición del aumento de la presión arterial sistólica, la frecuencia cardíaca, la relación masa cardíaca y masa corporal, el consumo de oxígeno y el daño en la fosforilación oxidativa. -Aumento en la fluidez en la bicapa lipídica de las membranas mitocondriales.	CAP + NIF: ↔ Mg ²⁺ -ATPasa	62
				CAP (4 semanas)		CAP: ↓ Mg ²⁺ -ATPasa	
Ratas SHR (5 y 24 semanas)	Hipertensión e hipertrofia cardíaca	-Déficit en la producción de ATP.	↓ ATP sintasa (Km), actividad del translocador. ADP/ATP (Vmax y Km).	Ninguno	N/A	N/A	63
Ratas <i>Wistar</i> con hipertrigliceridemia (12 - 15 semanas, dieta con sacarosa al 30 %)	Hipertrigliceridemia	-Desacople entre el sitio de producción y de consumo de ATP. -Tasa respiratoria mitocondrial incrementada con 2-OG y piruvato/malato. -Membranas mitocondriales más rígidas. -Aumento compensatorio de la capacidad oxidativa mitocondrial.	↓ CK, AK, mitCK. ↑ 2-OGDH. ↔ Complejo IV, PDH.	Ninguno	N/A	N/A	18
Ratones TMEM126B knockout (TMEM126B ^{-/-}) (4-6 semanas)	Obesidad	-Acumulación de ROS. -Daño al ADN mitocondrial. -Mitocondrias hinchadas, redondas y con crestas deterioradas. -Muerte celular (autofagia mitocondrial). -Respuesta inflamatoria elevada	↓ MFN1. ↑ TMEM126B, DRP1, FIS1, TNF- α IL-1b, MCP-1.	TMEM126B ^{-/-}	-Mitocondrias menos hinchadas con crestas bien organizadas. -Reversión de la producción de ROS y el daño del ADN mitocondrial.	↑ MFN1 ↓ DRP1, FIS1, TNF- α , IL-1b, MCP-1	64
Ratones C57BL/6J (HFD, 6 semanas)	Obesidad	-Incremento en el estrés oxidativo. -Incremento en la oxidación lipídica. -Alteraciones en la biogénesis Mitocondrial.	↓ Producción de ATP, consumo de O ₂ , actividad del complejo I.	Resveratrol (400 mg/kg/día) +siRNA Receptor relacionado con el estrógeno- α (ERR)	-Protección al daño por reperfusión. -Disminución de la aterosclerosis. -Disminución de la arritmia ventricular. -Incremento de la biogénesis mitocondrial.	↑ Producción de ATP, consumo de O ₂ , actividad del complejo I. ↑ Receptor relacionado con el estrógeno- α (ERR), SIRT1, PGC1- α ↓ Producción de ATP, consumo de O ₂ , actividad del complejo I.	65
Cerdos miniatura Lee-Sung (5 meses)	Obesidad (PAT) 5 meses	-Disminución en la síntesis de ATP -Disminución en la dinámica mitocondrial -Incremento de la autofagia mitocondrial -Inhibición de la respiración mitocondrial basal	↓ OPA1, MFN2, PARKIN. N.D. DRP1, FIS1. ↔ PINK1	Ninguno	N/A	N/A	66

Ratas <i>Sprague-Dawley</i> (HFD, 6 semanas)	Obesidad	-Aumento de cambios morfológicos mitocondriales. -Deficiencia en la producción de ATP. -Disminución de las actividades de los complejos enzimáticos mitocondriales.	↑ P-DRP1, FIS1. ↓ MFN1, MFN2, OPA1.	Ninguno	N/A	N/A	67
Ratones neonatos (2-3 días) Ratones macho adultos C57BL/6J (6 semanas)	Obesidad inducida miRNA-122	-Desequilibrio de la homeostasis energética cardíaca. -Disminución en el consumo de O ₂ . -Inhibición de la función mitocondrial. -Aumento en la oxidación lipídica mitocondrial.	N.D.	Esponja miR-122	-Incremento en la síntesis de ATP. -Incremento en el consumo de O ₂ . -Disminución de la oxidación lipídica. -Regulación de los procesos de apoptosis. -Aumento en la biogénesis mitocondrial.	↓ Arl2 ↑ Translocasa ATP/ADP	68
Ratones macho C57BL/6J (HFD, 22 semanas)	Síndrome Metabólico	-Disminución en la síntesis de ATP. -Disminución en el consumo de O ₂ . -Disminución en la dinámica Mitocondrial. -Alteraciones en las crestas mitocondriales. -Disminución del contenido mitocondrial.	↑ p-DRP1, FIS1. ↓ OPA1, MFN1, MFN2, mitofilina/CHCHD3/Sam50	PYR + HFD (3 mg/kg/día durante 22 semanas)	-Aumento de la actividad del nervio vago. -Disminución de los efectos de HFD en el metabolismo cardíaco. -Restauración de la actividad mitocondrial. -Incremento de la biogénesis mitocondrial.	↓ p-DRP1, FIS1. ↑ MF1, MF2, OPA1, complejo mitofilina/CHCHD3/Sam50	19
Ratas <i>Wistar</i> con SM (dieta alta en fructosa por 8 semanas)	Síndrome Metabólico	-Incremento en el estrés oxidativo. -Disfunción mitocondrial. -Disminución en la biogénesis mitocondrial. -Incremento en la fisión mitocondrial.	↓ MFN1, HO-1, PGC1- α	Ácido 2-(3-adamantan-1-yl-ureido)-dodecanoico (AUDA) (2.5 mg/100 g de peso corporal 3 veces por semana durante 8 semanas)	-Inhibición de la epóxido hidrolasa (sEH). -Reducción del peso corporal. -Restauración de los niveles de glucosa y lípidos en sangre. -Disminución en ROS -Aumento en la fusión mitocondrial. -Disminución de la respuesta inmune.	↑ MFN1, HO-1, PGC1- α .	20

↓ indica disminución en la actividad o expresión de la enzima; ↑ indica el incremento en la actividad o expresión de la enzima; ↔ indica que no hay cambio en la actividad o expresión de la enzima; N.D. indica que no se detectó la actividad o expresión de la enzima.

Abreviaturas: 2-OG, 2-oxoglutarato; 2-OGDH, 2-oxoglutarato deshidrogenasa; ADP-PK, ADP-piruvato cinasa; AK, adenilato cinasa; Arl2, factor de ribosilación-ADP tipo 2; CAP, captropil; CK, creatina cinasa; CS, citrato sintasa; DRP1, proteína 1 relacionada con la dinamina; ERR- α , Receptor relacionado con el estrógeno- α ; FIS1 proteína de fisión mitocondrial; HO-1, Hemo oxigenasa-1; IL-1b, interleucina-1b; MCP-1, proteína quimiotáctica de monocitos-1; MFN1/2 mitofusinas 1 y 2; Mg²⁺-ATPasa, ATPasa dependiente de magnesio; mitCK, isoenzima creatina cinasa mitocondrial; mitofilina/CHCHD3/Sam50, complejo proteico estructural mitofilina/CHD3/Sam50; NIF, nifedipina; OPA1, proteína de atrofia óptica 1; PBN, α -fenil-N-ter-butyl nitrona P-DRP1, proteína relacionada con la dinamina 1 fosforilada; Parkin, ligasa de E3-ubiquitina (Ub); PARP1, polimerasa de ADP-ribosa 1, PDH piruvato deshidrogenasa; PGC1- α , PPAR-gamma coactivador 1-alpha; PINK1, cinasa mitocondrial 1; PYR, piridostigmina; SHR, ratas espontáneamente hipertensas; SIRT1, sirtuina 1; Sirt3, sirtuina 3; SOD2, superóxido dismutasa 2; TMEM126B, proteína transmembrana 126B; TNF- α , factor de necrosis tumoral alfa; VDAC, canal aniónico dependiente de voltaje.

obesidad. Debido a que miR-122 se une al factor de ribosilación ADP tipo 2 (Arl2), la señalización de miR-122/Arl-2 altera la homeostasis energética cardíaca, por lo que Arl2 promete ser un blanco terapéutico contra la disfunción cardíaca debido a que en ausencia de miR-122, Arl2 induce la producción de ATP (66).

Alteraciones en la función y dinámica mitocondrial en el miocardio reportadas en modelos experimentales de SM y posibles estrategias terapéuticas

Aparte de los estudios que han tenido como objetivo analizar el efecto de cada uno de los factores de riesgo cardiovascular de manera independiente, también se han observado alteraciones en la función mitocondrial en modelos de SM que contribuyen al aumento de ROS, la disminución de la producción de ATP y el consumo de O₂, la disminución del contenido mitocondrial además de la señalización de la insulina y la oxidación de los lípidos (19, 20). Xue y colaboradores (2019) analizaron a la piridostigmina (PYR), la cual recuperó la estructura de las crestas mitocondriales en un modelo de SM, observando que disminuyó la resistencia a la insulina, cambios en las proteínas mitocondriales OPA1, FIS1, MFN1 y MAFN 2, DRP1 y el complejo proteico estructural mitofilina/CHD3/Sam50 (Tabla 1), lo cual redujo la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo (19).

También se han buscado tratamientos alternativos dirigidos a la recuperación de las funciones mitocondriales. Liu y colaboradores (2018) evaluaron el efecto de un agonista de los ácidos epoxieicosatrienoicos (EET), el ácido 2-(3-adamantan-1-yl-ureido)-dodecanoico (AUDA), que mejora la función mitocondrial mediante el aumento en la expresión de proteínas que intervienen en el proceso de la biogénesis mitocondrial, como PGC-1 α , además del aumento en la producción de ATP y finalmente la recuperación de la función cardíaca, lo que sugiere que estos procesos también pueden ser blancos importantes de terapias para recuperar el miocardio dañado en la condición de SM (20).

Conclusiones

En los últimos años, el incremento de la obesidad, la hipertensión y las dislipidemias en la población adulta y juvenil mexicana ha hecho que el sistema de salud se enfoque en desarrollar un diagnóstico

adecuado del SM, lo cual tiene un impacto económico importante. El SM se caracteriza por la presencia de intolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina, la hipertensión y las dislipidemias, las cuales se han asociado con el desarrollo de un cuadro grave de enfermedades cardiovasculares. En resumen, podemos concluir que, en los cardiomiocitos de modelos experimentales con alteraciones metabólicas subyacentes al SM, la función y dinámica mitocondrial se encuentran afectadas (ver Figura 2). En las condiciones patológicas mencionadas, la proteína DRP1 que regula la fisión mitocondrial incrementa; de forma similar FIS1 también aumenta, lo que sugiere un incremento en el fraccionamiento mitocondrial. Por otra parte, las proteínas MFN1, MFN2 y OPA1, fundamentales en la fusión mitocondrial, disminuyen su expresión, reduciendo la fusión mitocondrial. Por último, la mitofagia en la que participa PINK1 no muestra cambio en su expresión, mientras que Parkin disminuye por lo que se reduce la eliminación de las mitocondrias dañadas. A nivel de la función mitocondrial, hay aumento en la producción de ROS y disminución de la producción de ATP: lo último difiere de lo reportado en mitocondrias de riñón (53) e hígado (55) en donde la función mitocondrial y la síntesis de ATP se mantienen normales. A pesar de que ya se conoce la gran importancia de estos organelos subcelulares no hay fármacos aprobados para recuperar su función en el miocardio en las condiciones que subyacen al SM. Se han reportado estrategias terapéuticas que tienen un impacto sistémico, como la ingesta de fibrato, el tratamiento con estatinas, metformina, ácido nicotínico, así como las intervenciones de dieta y pérdida de peso, que por separado o en consorcio pueden reducir algunas de las características fisiopatológicas del SM (69); sin embargo, aún no se conocen los efectos de estos tratamientos en la función y dinámica de las mitocondrias del corazón.

Por lo que consideramos prioritario determinar si estos tratamientos también recuperan la función y dinámica de las mitocondrias del miocardio, mediante el análisis de la expresión y actividad de las proteínas mitocondriales involucradas en la cadena respiratoria, la síntesis de ATP y la dinámica mitocondrial.

De hecho, aún son muy pocos los estudios acerca de las alteraciones en la función mitocondrial cardíaca en presencia de los factores que subyacen al SM, y se deben realizar más investigaciones al respecto.



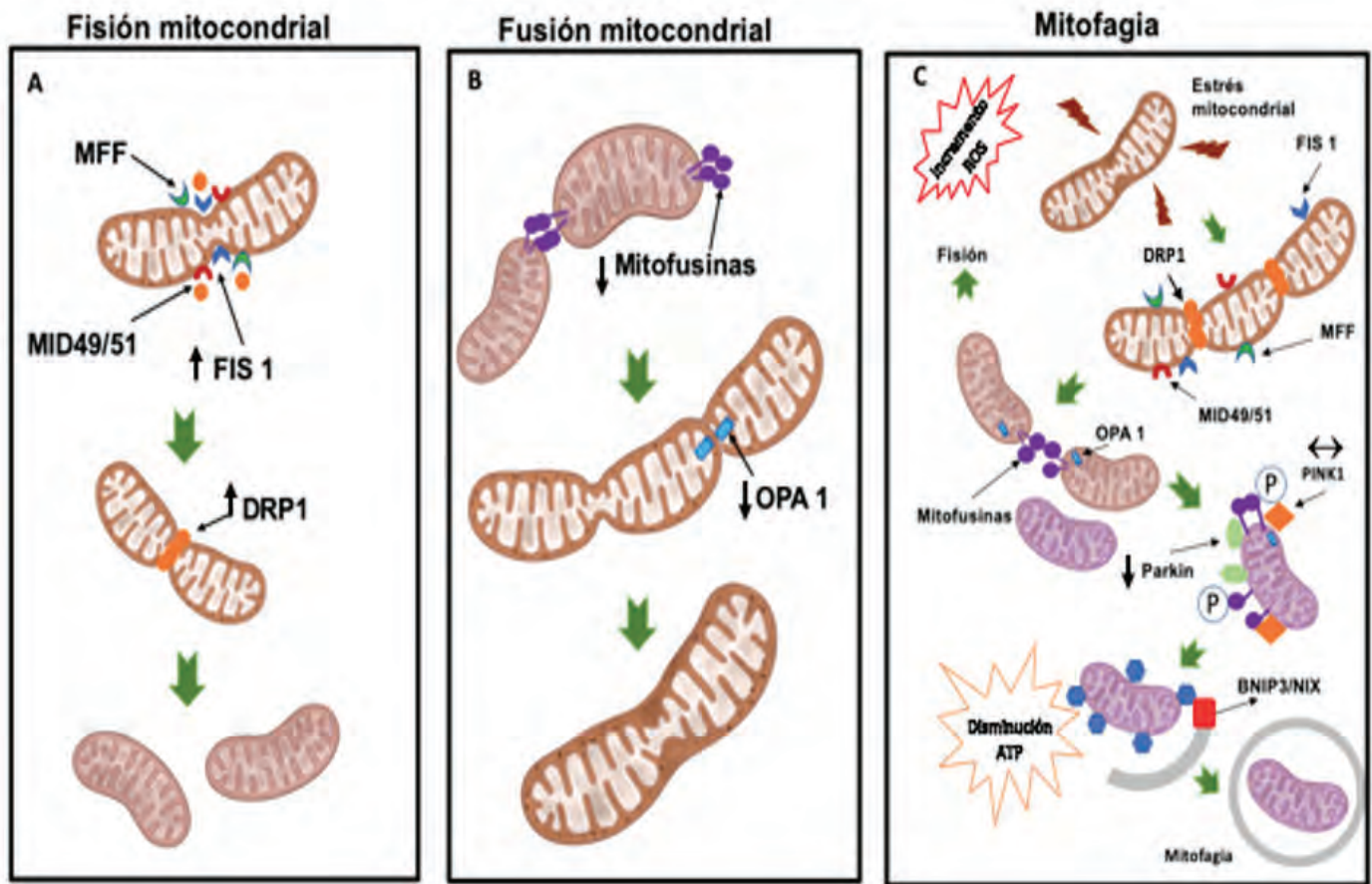


Figura 2. Dinámica mitocondrial en el miocardio en hipertensión, obesidad, y dislipidemias. A) La fisión en mitocondrias de cardiomiocitos está regulada por la proteína 1 relacionada con la dinámica mitocondrial (DRP1), que muestra un incremento en su expresión en estas condiciones patológicas, de forma similar a la proteína 1 de fisión (FIS1), lo que sugiere un incremento en el fraccionamiento mitocondrial. **B)** Por otra parte, la fusión mitocondrial que requiere de las mitofusinas 1 y 2 (MFN1 y MFN2) y de la proteína de atrofia óptica 1 (OPA1) parece disminuir. **C)** Por último, la mitofagia en la que participa la ubiquitina ligasa E3 (Parkin) puede estar alterada lo que se reduce la eliminación de las mitocondrias dañadas, aunque la proteína cinasa mitocondrial 1 (PINK1) no muestra cambio en su expresión. En estas condiciones se ha reportado sistemáticamente un aumento en la producción de ROS y disminución de la producción de ATP (Tabla 1). ↑ indica incremento en la actividad o expresión de la enzima; ↓ indica el decremento en la actividad o expresión de la enzima; ↔ indica que no hay cambio en la actividad o expresión de la enzima.

REFERENCIAS

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37(12): 1595-607.
2. Lakka HM. Laaksonen DE. Lakka TA. Niskanen LK. Kumpusalo E. Tuomilehto J. Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *Jama*. 2002; 288(21): 2709-16.
3. Chen J. Muntner P. Hamm LL. Jones DW. Batuman V. Fonseca V. Whelton PK. He J. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Annals of Internal Medicine*. 2004; 140(3):167-74.
4. Marchesini G. Bugianesi E. Forlani G. Cerrelli F. Lenzi M. Manini R. Natale S. Vanni E. Villanova N. Melchionda N. Rizzetto M. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003; (4):917-23.
5. Gutiérrez A. Datta S. Méndez R. Prevalence of metabolic syndrome in Mexico: A systematic review and meta-analysis, *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2018; 16(8):395-405.
6. Ferrari R. Cargnoni A. Ceconi C. Anti-ischæmic effect of ivabradine. *Pharmacological Research*. 2006; 53(5):435-9.

7. Kolwicz Jr. Purohit S. Tian R. Cardiac metabolism and its interactions with contraction, growth, and survival of cardiomyocytes. *Circulation Research*. 2013; 113(5):603-16.
8. Bereiter J. Vöth M. Dynamics of mitochondria in living cells: shape changes, dislocations, fusion, and fission of mitochondria. *Microscopy Research and Technique*. 199; 27(3):198-219.
9. Bertrand L. Horman S. Beauloye C. Vanoverschelde JL. Insulin signalling in the heart. *Cardiovascular Research*. 2008;79(2):238-48.
10. Hamilton S. Terentyeva R. Clements RT. Belevych AE. Terentyev D. Sarcoplasmic reticulum-mitochondria communication; implications for cardiac arrhythmia. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2021; (156): 105-13.
11. Forte M. Schirone L. Ameri P. Basso C. Catalucci D. Modica J. The role of mitochondrial dynamics in cardiovascular diseases. *British journal of pharmacology*. 2021; 178(10): 2060-2076.
12. Alberti M. Zimmet P. Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabetic medicine* 2006; 23(5), 469-480.
13. Dommermuth R. Ewing K. Metabolic syndrome: systems thinking in heart disease. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2018; 45(1):109-29.
14. Eckel RH. Grundy SM. Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *The Lancet*. 2005; 365(9468):1415-28.
15. Romero M. Shamah T. Vielma E. Heredia O. Mojica J. Cuevas L. Rivera J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: metodología y perspectivas. *Salud Pública de México*. 2019; 61:917-23.
16. Rtveldze K. Marsh T. Barquera S. Romero LM. Levy D. Melendez G. Webber L. Kilpi F. McPherson K, Brown M. Obesity prevalence in Mexico: impact on health and economic burden. *Public health nutrition*. 2014;17(1):233-9.
17. Carvajal K, El Hafidi M, Baños G. Myocardial damage due to ischemia and reperfusion in hypertriglyceridemic and hypertensive rats: participation of free radicals and calcium overload. *Journal of hypertension*. 1999;17(11):1607-16.
18. Carvajal K. El Hafidi M. Marin A. Moreno R. Structural and functional changes in heart mitochondria from sucrose-fed hypertriglyceridemic rats. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*. 2005;1709(3): 231-9.
19. Xue RQ. Yu XJ. Zhao M. Xu M. Wu Q. Cui YL. Yang S. Li DL. Zang WJ. Pyridostigmine alleviates cardiac dysfunction via improving mitochondrial cristae shape in a mouse model of metabolic syndrome. *Free Radical Biology and Medicine*. 2019; 134: 119-32.
20. Liu L. Huang X. Gao J. Guo Y. Di Y. Sun S. Deng X. Cao J. Improved endogenous epoxyeicosatrienoic acid production mends heart function via increased PGC 1 α -mitochondrial functions in metabolic syndrome. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2018;138(2):138-45.
21. Mottillo S. Filion KB. Genest J. Joseph L. Pilote L. Poirier P. Rinfret S. Schiffrin EL. Eisenberg MJ. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(14):1113-32.
22. Deen JF. Krieger EV. Slee AE. Arslan A. Arterburn D. Stout KK. Portman MA. Metabolic syndrome in adults with congenital heart disease. *Journal of the American Heart Association*. 2016; 5(2): e001132.
23. Sandler H. Dodge HT. Left ventricular tension and stress in man. *Circulation Research*. 1963;13(2): 91-104.
24. Hood Jr WP. Rackley CE. Rolett EL. Wall stress in the normal and hypertrophied human left ventricle. *The American Journal of Cardiology*. 1968;22(4):550-8.
25. Burchfield JS. Xie M. Hill JA. Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2. *Circulation*. 2013;128(4):388-400.
26. Poirier P. Giles TD. Bray GA. Hong Y. Stern JS. Pi-Sunyer FX. Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006;113(6):898-918.
27. Piepoli MF. Corrà U. Veglia F. Bonomi A. Salvioni E. Cattadori G. Metra M. Lombardi C. Sinagra G. Limongelli G. Raimondo R. Exercise tolerance can explain the obesity paradox in patients with systolic heart failure: data from the MECKI Score Research Group. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(5): 545-53.
28. Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2001;321(4): 225-36.

29. Helkin A. Stein JJ. Lin S. Siddiqui S. Maier KG. Gahtan V. Dyslipidemia part 1—review of lipid metabolism and vascular cell physiology. *Vascular and Endovascular Surgery*. 2016;50(2): 107-18.
30. Barter P. Kastelein J. Nunn A. Hobbs R. Board FF. High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis; the unanswered questions. *Atherosclerosis*. 2003;168(2):195-211.
31. Jeffrey FM. Diczku V. Sherry AD. Malloy CR. Substrate selection in the isolated working rat heart: effects of reperfusion, afterload, and concentration. *Basic Research in Cardiology*. 1995;90(5): 388-96.
32. McNulty PH. Jacob R. Deckelbaum LI. Young LH. Effect of hyperinsulinemia on myocardial amino acid uptake in patients with coronary artery disease. *Metabolism*. 2000;49(10):1365-9.
33. Wentz AE. d'Avignon DA. Weber ML. Cotter DG. Doherty JM. Kerns R. Nagarajan R. Reddy N. Sambandam N. Crawford PA. Adaptation of myocardial substrate metabolism to a ketogenic nutrient environment. *J Biol Chem*. 2010;285(32):24447-56.
34. DeLuca HF. Engstrom GW. Calcium uptake by rat kidney mitochondria. *PNAS*. 196; 47(11):1744.
35. Baughman JM, Perocchi F. Girgis HS. Plovanich M. Belcher-Timme CA. Sancak Y. Bao XR. Strittmatter L. Goldberger O. Bogorad RL. Koteliensky V. Integrative genomics identifies MCU as an essential component of the mitochondrial calcium uniporter. *Nature*. 2011;476(7360): 341-5.
36. Bartolomé F. Abramov AY. Measurement of mitochondrial NADH and FAD autofluorescence in live cells. *Mitochondrial Medicine* 2015; 1264:263-270.
37. Carafoli E. The interplay of mitochondria with calcium: an historical appraisal. *Cell Calcium* 2012; 52(1): 1-8.
38. Belosludtsev KN. Dubinin MV. Belosludtseva NV. Mironova GD. Mitochondrial Ca²⁺ transport: Mechanisms, molecular structures, and role in cells. *Biochemistry (Moscow)*. 2019; 84(6): 593-607.
39. Brookes P. Yoon Y. Robotham J. Anders M. Sheu S. Calcium, ATP, and ROS: a mitochondrial love-hate triangle. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 2004; 287(4): C817-C833.
40. Palmer JW. Tandler B. Hoppel CL. Biochemical properties of subsarcolemmal and interfibrillar mitochondria isolated from rat cardiac muscle. *Journal of Biological Chemistry*. 1977; 252(23): 8731-9.
41. Riva A. Tandler B. Loffredo F. Vazquez E. Hoppel C. Structural differences in two biochemically defined populations of cardiac mitochondria. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2005; 289(2):H868-72.
42. Glancy B. Kim Y. Katti P. Willingham T. (2020). The functional impact of mitochondrial structure across subcellular scales. *Frontiers in Physiology*, 11.
43. Twig G. Elorza A. Molina AJ. Mohamed H. Wikstrom JD. Walzer G. Stiles L. Haigh SE. Katz S. Las G. Alroy J. Fission and selective fusion govern mitochondrial segregation and elimination by autophagy. *The EMBO Journal*. 2008; 27(2):433-46.
44. Olichon A. Emorine LJ. Descoins E. Pelloquin L. Brichese L. Gas N. Guillou E. Delettre C. Valette A. Hamel CP. Ducommun B. The human dynamin-related protein OPA1 is anchored to the mitochondrial inner membrane facing the inter-membrane space. *FEBS letters*. 2002; 523(1-3):171-6.
45. Vásquez-Trincado C. García-Carvajal I. Pennanen C. Parra V. Hill JA. Rothermel BA. Lavandero S. Mitochondrial dynamics, mitophagy and cardiovascular disease. *The Journal of Physiology*. 2016; 594(3): 509-25
46. Ploumi C. Daskalaki I. Tavernarakis N. Mitochondrial biogenesis and clearance: a balancing act. *The FEBS Journal*. 2017;284(2):183-95.
47. Fan W. Evans R. PPARs and ERRs: molecular mediators of mitochondrial metabolism. *Current Opinion in Cell Biology*. 2015; 33:49-54.
48. Gottlieb RA. Piplani H. Sin J. Sawaged S. Hamid SM. Taylor DJ. de Freitas Germano J. At the heart of mitochondrial quality control: many roads to the top. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2021;(5): 1-1.
49. Eirin A, Lerman A. Lerman LO. Mitochondria: a pathogenic paradigm in hypertensive renal disease. *Hypertension*. 2015;65(2): 264-70.
50. Power AS. Pham T. Loiselle DS. Crossman DH. Ward ML. Hickey AJ. Impaired ADP channeling to mitochondria and elevated reactive oxygen species in hypertensive hearts. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2016; 310(11): H1649-57.
51. Moreira PI. Alzheimer's disease and diabetes: an integrative view of the role of mitochondria, oxidative stress, and insulin. *J Alzheimers Dis*. 2012;30 Suppl 2: S199-215.

52. Aksu U. Demirci C. Ince C. The pathogenesis of acute kidney injury and the toxic triangle of oxygen, reactive oxygen species and nitric oxide. *Contrib Nephrol.* 2011;174: 119-128.
53. Ruiz-Ramírez. A. Barrios-Maya. M. Quezada-Pablo. H. López-Acosta O. El-Hafidi. M. Kidney dysfunction induced by a sucrose-rich diet in rat involves mitochondria ROS generation, cardiolipin changes, and the decline of autophagy protein markers. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2020; 318(1): F53-F66.
54. Lee MY. Griendling KK. Redox signaling, vascular function, and hypertension. *Antioxidants & Redox Signaling.* 2008; 10(6):1045-59.
55. Ruiz-Ramírez. A. Barrios-Maya. M. A. López-Acosta. O. Molina-Ortiz. D. El-Hafidi M. Cytochrome c release from rat liver mitochondria is compromised by increased saturated cardiolipin species induced by sucrose feeding. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* 2015; 309(9): E777-E786.
56. Furukawa. S. Fujita. T. Shimabukur. M. Iwaki. M. Yamada. Y. Nakajima. Y. Shimomura. I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation.* 2017; 114(12): 1752-1761.
57. Rimbaud S. Ruiz, M. Piquereau J. Mateo P. Fortin D. Veksler V. Ventura-Clapier. R. Resveratrol improves survival, hemodynamics and energetics in a rat model of hypertension leading to heart failure. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 2011; 6(10): e26391.
58. Ordog K. Horvath O. Eros K. Bruszt K. Toth S. Kovacs D. Kalman N. Radnai B. Deres L. Gallyas Jr F. Toth K. Mitochondrial protective effects of PARP-inhibition in hypertension-induced myocardial remodeling and in stressed cardiomyocytes. *Life Sciences.* 2021; 268: 118936.
59. Rocha LA. Oliveira KS. Migliolo L. Franco OL. Effect of moderate exercise on mitochondrial proteome in heart tissue of spontaneous hypertensive rats. *American Journal of Hypertension.* 2016; 29(6): 696-704.
60. Hickey AJ. Chai CC. Choong SY. de Freitas Costa S. Skea GL. Phillips AR. Cooper GJ. Impaired ATP turnover and ADP supply depress cardiac mitochondrial respiration and elevate superoxide in nonfailing spontaneously hypertensive rat hearts. *American Journal of Physiology-Cell Physiology.* 2009; 297(3): C766-74.
61. Dikalova AE. Itani HA. Nazarewicz RR. McMaster WG. Flynn CR. Uzhachenko R. Fessel JP. Gamboa JL. Harrison DG. Dikalov SI. Sirt3 impairment and SOD2 hyperacetylation in vascular oxidative stress and hypertension. *Circulation Research.* 2017; 121(5): 564-74.
62. Ziegelhöffner A. Mujkošová J. Ferko M. Vrbjar N. Ravingerová T. Uličná O. Waczulíková I. Ziegelhöffner B. Dual influence of spontaneous hypertension on membrane properties and ATP production in heart and kidney mitochondria in rat: effect of captopril and nifedipine, adaptation and dysadaptation. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology.* 2012; 90(9): 1311-23.
63. Atlante AN. Seccia TM. Pierro PA. Vulpis VI. Marra E. Pirrelli A. Passarella S. ATP synthesis and export in heart left ventricle mitochondria from spontaneously hypertensive rat. *International Journal of Molecular Medicine.* 1998; 1(4): 709-25.
64. Ruan XH. Ma T. Fan Y. Ablation of TMEM126B protects against heart injury via improving mitochondrial function in high fat diet (HFD)-induced mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2019; 515(4): 636-43.
65. Lu Y. Lu X, Wang L. Yang W. Resveratrol attenuates high fat diet-induced mouse cardiomyopathy through upregulation of estrogen related receptor- α . *European Journal of Pharmacology.* 2019; (843): 88-95.
66. Li SJ. Wu TW. Chien MJ. Mersmann HJ. Chen CY. Involvement of pericardial adipose tissue in cardiac fibrosis of dietary-induced obese minipigs—Role of mitochondrial function. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids.* 2019;1864(7):957-65.
67. Chen D. Li X. Zhang L. Zhu M. Gao L. A high-fat diet impairs mitochondrial biogenesis, mitochondrial dynamics, and the respiratory chain complex in rat myocardial tissues. *Journal of Cellular Biochemistry.* 2018;119(11): 9602.
68. Wang Y. Jin P. Liu J. Xie X. Exosomal microRNA-122 mediates obesity-related cardiomyopathy through suppressing mitochondrial ADP-ribosylation factor-like 2. *Clinical Science.* 2019;133(17):1871-81.
69. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *The journal of clinical endocrinology & metabolism.* 2004; 89(6): 2601-2607.