

INFLUENCIA DE LA INSULINA Y LA GLUCOSA EN LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA EN SUJETOS CON SÍNDROME METABÓLICO

Gilberto Perpiñan

Erika Severeyn

gperpinan@usb.ve

severeynrika@usb.ve

Grupo de Bioingeniería y Biofísica Aplicada, Universidad Simón Bolívar, Venezuela.

Miguel Altuve

miguel.altuve@upb.edu.co

Facultad de Ingeniería Electrónica, Universidad Pontificia Bolivariana, Bucaramanga, Colombia.

Sara Wong

swong@usb.ve

Investigador PROMETEO, Departamento de Electrónica y Telecomunicaciones, Universidad de Cuenca, Cuenca, Ecuador.

Abstract. *Low insulin sensitivity and development of type 2 diabetes might be the consequence of cardiovascular autonomic dysfunction. Cardiovascular autonomic function may be assessed noninvasively by the analysis of the heart rate variability (HRV) using time-domain, frequency-domain and non-linear methods. Time-domain and frequency-domain methods have been extensively used in subjects with metabolic syndrome but non-linear methods are not commonly employed. In this paper, we use non-linear and time- and frequency-domain methods to analyze the HRV of people that underwent a 2-hour 5-sample oral glucose tolerance test (OGTT). The main goal of this work is to find clinical indicators that could relate insulin sensitivity with HRV parameters in subjects with metabolic syndrome, marathoners and sedentaries people. Results show that, compared with marathoners, people with metabolic syndrome have lower rMSSD, SDNN, SD1 and SD2 during 5-sample OGTT. In LF and LF/HF ratio, marathoners presented increased values and people with metabolic syndrome reduced values respect to sedentaries, showing a parasympathetic activity decreased in people with metabolic syndrome, but increased in marathoners. Differences found in HRV parameter along the OGTT in people with metabolic syndrome and marathoners suggest that changes in their cardiac autonomic function are due to sudden increases of insulin levels. OGTT altered HRV parameters in people with metabolic syndrome, marathoners and sedentaries subjects. HRV was reduced in metabolic syndrome subjects and increased in marathoners comparing with sedentary subjects.*

Key words: Heart rate variability, Metabolic syndrome, Nonlinear methods, Oral glucose

tolerance test

1. INTRODUCCIÓN

La obesidad se encuentra en constante incremento, siendo potenciada por un estilo de vida sedentario y la ingesta de comida chatarra, convirtiéndose en un grave problema de salud pública. Según la OMS en el 2014 el 13 % de la población adulta eran obesos, es decir, unos 600 millones de personas [1], y se estima que para el 2030, el 51 % de la población sufrirá de obesidad [2]. Esto constituye un factor de riesgo en el desarrollo del síndrome metabólico, el cual está asociado a un conjunto de condiciones médicas, tales como hiperglicemia, obesidad central, dislipidemia e hipertensión arterial, que juntos predisponen al individuo a sufrir de diabetes y de enfermedades cardiovasculares [3]. El desarrollo y la prevalencia del síndrome metabólico, están altamente relacionado con la falta de actividad física y malos hábitos alimenticios, por consiguiente prevenir las consecuencias de estas enfermedades parte de realizar cambios en el estilo de vida, que incluyen una alimentación saludable y realizar actividades físicas [4].

La prueba oral de tolerancia a la glucosa (POTG) es utilizada en el diagnóstico de la diabetes tipo 2 y el trastorno de tolerancia a la glucosa. En esta prueba se extraen 5 muestras de sangre del paciente para medir los niveles de glucosa e insulina, la primera muestra se toma en ayunas, luego se ingiere 75 gr de glucosa, y posteriormente se toman 4 muestras sanguíneas en intervalos de 30 minutos cada una, para un total de 5 etapas de la prueba durante 2 horas. En un trabajo reciente se demostró que los atletas maratonistas tienen niveles de glucosa e insulina significativamente bajos ($p < 0.05$) en comparación con sujetos diagnosticados con síndrome metabólico, en las 5 etapas de la POTG. Además, hubo un decremento significativo ($p < 0.05$) en la secreción de insulina en los atletas debido a una disminución de la concentración de glucosa en plasma, sin embargo la secreción de insulina se incrementó constantemente en los sujetos con síndrome metabólico [5]. En este trabajo se parte de la hipótesis que la unión del ejercicio físico y una dieta saludable puede influir en la regulación de glucosa en los atletas, en contraste con los síndrome metabólicos que tienen mala alimentación, estilo de vida sedentario y desordenes metabólicos.

La baja sensibilidad a la insulina, es decir, la resistencia a la insulina es un factor de riesgo del síndrome metabólico y una condición patológica asociada con la prediabetes, en la cual la insulina producida por el cuerpo no es usada por las células. La baja sensibilidad a la insulina observada en personas con síndrome metabólico y en el desarrollo de la diabetes tipo 2 puede ser el resultado de alguna disfunción cardiovascular. En un trabajo anterior demostramos que, durante una POTG, los sujetos con síndrome metabólico tienen un intervalo RR de mayor longitud que aquellos sin esta condición [6].

La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) es una herramienta muy usada para investigar la función simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo. La VFC corresponde a las fluctuaciones del ritmo cardiaco alrededor de la media del ritmo cardiaco, y puede ser usada como un reflejo del sistema de control cardiorespiratorio. Numerosos estudios han analizado la VFC en sujetos con síndrome metabólico usando métodos del dominio de tiempo, la frecuencia y no lineales. Sujetos diagnosticados con síndrome metabólico tienen reducida las componentes frecuenciales de la VFC [7], y también los índices no lineales del diagrama de Poincaré SD1 (correlacionado con la actividad vagal)

y SD2 (relacionada con la actividad simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo) [8]. Es importante resaltar que los diagramas de Poincaré pueden diferenciar entre sujetos con síndrome metabólicos y sujetos control con la ventaja de cálculos más sencillos sobre los métodos en el dominio de la frecuencia y del tiempo. Otro indicador no lineal importante de la VFC es α_1 , un componente del análisis de fluctuaciones sin tendencias (DFA), el cual está reducido en hombres con tres o más de los siguientes componentes del síndrome metabólico: triglicéridos ≥ 1.7 mmol/l, lipoproteína de alta densidad (HDL) < 1.03 mmol/l, circunferencia abdominal > 102 cm, presión sanguínea sistólica > 130 mmHg o diastólica > 85 mmHg o estar medicado contra la hipertensión arterial [9], [10] en comparación con hombres sin síndrome metabólico.

No hemos encontrado antecedentes de un análisis de la VFC usando métodos no lineales en personas con síndrome metabólico durante las 2 horas de una POTG. El propósito de este trabajo es usar una combinación de métodos no lineales y los derivados del dominio tiempo y de la frecuencia de la VFC en sujetos con síndrome metabólico y atletas maratonistas durante una POTG. Nuestro principal interés es caracterizar a los grupos de estudio, es decir, encontrar indicadores de la VFC, que puedan ser relacionados con la glucosa y la insulina, con miras al diagnóstico del síndrome metabólico.

2. METODOLOGÍA

2.1. Análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca

Dados los registros electrocardiográficos (ECG) de 12 derivaciones, se detectaron los complejos QRS para cada una de las derivaciones usando la combinación de tres detectores independientes y realizando luego una fusión de datos, aumentando de esta manera la tasa de detección al aprovechar la redundancia existente en las 12 derivaciones [11]. La serie de los intervalos RR fue obtenida como la diferencia sucesiva de complejos QRS. Los valores atípicos (outliers) provenientes de extrasístoles y artefactos fueron corregidos por medio de una interpolación lineal y aplicando la corrección de Kaplan [12].

2.2. Parámetros en el dominio del tiempo

Se exploraron dos parámetros de la VFC dependientes del tiempo: SDNN (desviación estándar de los intervalos RR), y RMSSD (raíz media cuadrada de las diferencias sucesivas de los intervalos RR), SDNN evalúa el comportamiento del ritmo cardíaco de forma global y refleja las variaciones a largo plazo de la variabilidad, mientras que el valor RMSSD evalúa las variaciones a corto plazo de los intervalos RR y se utiliza para observar la influencia del Sistema nervioso Parasimpático sobre el sistema cardiovascular [13], [14].

2.3. Parámetros en el dominio de la frecuencia

Para realizar el análisis de frecuencia, la serie de tiempo RR fue remuestreada a 2 Hz con el objetivo de obtener una serie espaciada uniformemente. Luego se realizó la estimación espectral autorregresiva usando el algoritmo de Burg. Se estimaron tres parámetros de la VFC: la potencia en la banda de bajas frecuencias (LF, 0.04–0.15 Hz), altas frecuencias (HF, 0.15–0.4 Hz) y la relación LF/HF. La componente LF es modulada por la influencia simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo y está correlacionada con el

baroreflejo, mientras que la componente HF es modulada solo por la actividad parasimpática y representa las variaciones respiratorias. La relación LF/HF es relacionada con el balance simpato-vagal [13], [14].

2.4. Parámetros no lineales

Poincaré plots. Para este análisis se grafica cada intervalo RR en función del siguiente intervalo RR (RR_n vs. RR_{n+1}). Básicamente es una técnica cuantitativa y visual, cuando la grafica se ajusta a una elipse tenemos los indicadores correspondientes al ancho (SD1) y a la longitud (SD2) de la dispersión de los puntos y el radio SD1/SD2. SD1 representa la variabilidad de corta duración y SD2 la variabilidad de larga duración [15]. SD1 tiene alta correlación con RMSSD y SD2 con SDNN [16]. Los descriptores SD1 y SD2 pueden ser definidos como:

$$SD1 = \frac{\sqrt{2}}{2} SD(RR_n + RR_{n-1}) \quad (1)$$

$$SD2 = \sqrt{2SD(RR_n)^2 - \frac{1}{2}SD(RR_n + RR_{n-1})^2} \quad (2)$$

donde SD es la desviación estándar de la serie RR.

Entropía Aproximada. La entropía aproximada (ApEn) mide la irregularidad de los datos en una serie. La entropía aproximada desarrollada por Pincus et al [17], parte de modificar la entropía Kolmogorov-Sinai (K-S), dando mejor significado al análisis de los datos en un tiempo razonable. La entropía se da en valores reales positivos, si el valor es próximo a cero existe regularidad o patrones repetidos, valores altos revelan series temporales irregulares.

La entropía aproximada estima la probabilidad logarítmica de que los intervalos siguientes a un patrón anterior difieran. Se calcula de la siguiente manera: primero se tiene un conjunto de vectores H formado por segmentos de longitud m de la serie RR. Ver Eq. (3)

$$H_i = (RR_i, RR_{i+1}, \dots, RR_{i+m-1}) : i = 1, 2, \dots, N - m + 1, \quad (3)$$

donde m es llamada la dimensión embebida y N el número de muestras de la serie RR. La distancia entre estos vectores es equivalente al valor absoluto de la diferencia entre sus elementos,

$$d(u_j, u_k) = \max\{|RR_{j+k} - RR_{k+n}|\}, n = 0, \dots, m - 1 \quad (4)$$

Luego se toma el promedio del logaritmo natural de la frecuencia de patrones $C_j^m(r)$ para obtener,

$$\Phi^m(r) = \frac{1}{N - m + 1} \sum_{j=1}^{N-m+1} \ln C_j^m(r), \quad \text{donde} \quad C_j^m(r) = \frac{\#\{u_k | d(u_j, u_k) \leq r\}}{N - m + 1} \forall k \quad (5)$$

Finalmente la entropía aproximada

$$ApEn(m, r, N) = \Phi^m(r) - \Phi^{m+1}(r) \quad (6)$$

Este valor depende de tres parámetros m, r, N , pincus recomienda que $m[1-4]$, $r[0,1-0,25]$, estudios recientes analizan la influencia del parámetro r en la entropía y recomiendan establecer la tolerancia r a un valor que maximice la entropía aproximada, pues refleja mejor el comportamiento. Lu et al [18] propusieron un método para determinar el valor r_{max} basado en un modelo estocástico heurístico, ver Eq. 7

$$r_{max} = \frac{\left(-0,02 + 0,23\sqrt{\frac{sd_1}{sd_2}}\right)}{\sqrt[4]{\frac{N}{1000}}}, \quad \text{para } m = 2 \quad (7)$$

En una serie RR , se obtienen $x(n) = \{x(1), x(2), \dots, x(N)\}$ y $y(n) = \{x(2) - x(1), x(3) - x(2), \dots, x(N) - x(N-1)\}$ para calcular sd_1 la desviación estándar de $y(n)$ y sd_2 la desviación estándar de $x(n)$.

Detrended Fluctuation Analysis. El análisis de fluctuaciones sin tendencias (DFA por sus siglas en Inglés) mide la correlación dentro de la señal [19]. Esta correlación es extraída de diferentes escalas de tiempo como se muestra en la Eq. 8,

$$y(k) = \sum_{j=1}^k (yRR_j - \overline{RR}), \quad k = 1, \dots, N \quad (8)$$

Donde \overline{RR} es el promedio de los intervalos RR . Luego la serie integrada $y(k)$ se divide en segmentos de igual longitud n .

Dentro de cada segmento, se realiza una regresión de mínimos cuadrados. Tenemos que $y_n(k)$ son las líneas de regresión. Las tendencias son eliminadas de la serie integrada $y(k)$, restando tendencias locales dentro de cada segmentos y la raíz cuadrada de la fluctuación de esta serie de tiempo es calculada en la Eq. (9),

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N (y(k) - y_n(k))^2} \quad (9)$$

Este cálculo se repite sobre diferentes longitudes de segmentos para obtener el índice $F(n)$ como una función de la longitud n . Las fluctuaciones son caracterizadas al escalar el exponente α (la pendiente de la línea de regresión que relaciona $F(n)$ con $\log(n)$).

En la DFA las correlaciones se dividen en fluctuaciones de corta y larga duración. La primera α_1 obtenida de la gráfica $(\log(n), \log F(n))$ en el rango $4 \leq n \leq 16$ y la segunda α_2 en el rango $16 \leq n \leq 64$.

2.5. Base de datos

Este estudio se llevó a cabo en 40 sujetos masculinos divididos en: 15 diagnosticados con síndrome metabólico de acuerdo al National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel (NCEP ATP III) [9], con índice de masa corporal (IMC) de $23 \pm 4 \text{ Kg/m}^2$

y edad de 27 ± 4 años, 15 atletas maratonistas con entrenamiento semanal de 180-240 km, con $IMC = 21 \pm 2 \text{ Kg/m}^2$ y edad de 33 ± 9 años y 10 sujetos sedentarios sin síndrome metabólico con $IMC = 23 \pm 4 \text{ Kg/m}^2$ y edad de 27 ± 4 años. Los niveles de insulina y glucosa fueron medidos en cada etapa de la POTG (minutos 0, 30, 60, 90 y 120). Simultáneamente un registro ECG de 12 derivaciones fue adquirido durante 15 minutos al inicio de cada etapa. Los registros ECG fueron adquiridos con los sujetos sentados, usando un equipo de electrocardiograma de la compañía Cardiosoft, con una frecuencia de muestreo de 1000Hz y 16 bits de resolución [20]. Un sujeto atleta fue excluido de debido a múltiples artefactos en las series RR. El protocolo de estudio esta adherido a los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario de Caracas; todos los sujetos firmaron un consentimiento para el uso de sus datos.

2.6. Análisis Estadístico

Se usó la prueba de hipótesis Wilcoxon unilateral (lado derecho e izquierdo) de suma de rangos, para comparar diferencias en las medianas de los parámetros de la VFC, entre los sujetos con síndrome metabólico y atletas maratonistas, ya que son muestras independientes entre sí. Por otra parte, para evaluar las diferencias entre parámetros de la VFC entre las etapas de la POTG dentro de un mismo grupo, se usó la prueba de signos Wilcoxon unilateral (lado derecho e izquierdo), por ser la muestra pareada o relacionada. Un p-valor menor de 0.05 se consideró estadísticamente significativo. El análisis estadístico se realizó usando el toolbox de estadísticas y machine learning de Matlab (versión 2015a).

3. RESULTADOS

Las tablas 1, 2 y 3 muestran los parámetros en el dominio del tiempo, de la frecuencia y no lineales de la VFC en sujetos con síndrome metabólico, atletas maratonistas y sujetos sedentarios sin síndrome metabólico respectivamente.

Tabla 1: Parámetros de la VFC en sujetos con síndrome metabólico.

| Parámetro | 0 min | 30 min | 60 min | 90 min | 120 min |
|------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| SDNN (<i>ms</i>) | 68.8 ± 19.4 | 74.0 ± 23.3 | 85.6 ± 30.9 | 80.5 ± 29.2 | 72.8 ± 19.2 |
| RMSSD (<i>ms</i>) | 34.8 ± 11.3 | 36.2 ± 13.5 | 42.4 ± 18.0 | 39.4 ± 10.8 | 35.7 ± 11.6 |
| LF (<i>s</i> ²) | 0.34 ± 0.26 | 0.40 ± 0.30 | 0.50 ± 0.35 | 0.44 ± 0.25 | 0.39 ± 0.28 |
| HF (<i>s</i> ²) | 0.32 ± 0.25 | 0.39 ± 0.29 | 0.48 ± 0.34 | 0.42 ± 0.24 | 0.38 ± 0.27 |
| LF/HF | 1.04 ± 0.01 | 1.04 ± 0.05 | 1.04 ± 0.01 | 1.04 ± 0.01 | 1.04 ± 0.01 |
| SD1 (<i>ms</i>) | 24.64 ± 8.05 | 25.64 ± 9.59 | 30.06 ± 12.80 | 27.92 ± 7.68 | 25.27 ± 8.22 |
| SD2 (<i>ms</i>) | 94.17 ± 26.39 | 101.48 ± 31.82 | 117.21 ± 42.35 | 110.25 ± 41.37 | 99.79 ± 26.26 |
| α_1 | 1.14 ± 0.17 | 1.19 ± 0.14 | 1.14 ± 0.17 | 1.12 ± 0.15 | 1.19 ± 0.15 |
| α_2 | 0.82 ± 0.17 | 0.84 ± 0.10 | 0.85 ± 0.12 | 0.84 ± 0.17 | 0.86 ± 0.19 |
| ApEn | 0.04 ± 0.04 | 0.06 ± 0.06 | 0.10 ± 0.09 | 0.07 ± 0.08 | 0.06 ± 0.05 |

Hemos encontrado en todas las etapas de la POTG una reducción significativa ($p < 0.05$) en los parámetros SDNN, RMSSD, SD1 y SD2 en sujetos con síndrome metabólico comparados con los atletas maratonistas. Mientras que los mismos parámetros mostraron una reducción significativa en sujetos sin síndrome metabólico en comparación con los

Tabla 2: Parámetros de la VFC para los atletas.

| Parámetro | 0 min | 30 min | 60 min | 90 min | 120 min |
|------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| SDNN (<i>ms</i>) | 124.4 ± 46.7 | 110.8 ± 31.6 | 130.1 ± 35.7 | 148.6 ± 32.8 | 158.5 ± 53.4 |
| RMSSD (<i>ms</i>) | 51.43 ± 23.25 | 49.07 ± 13.25 | 55.11 ± 17.15 | 51.66 ± 16.15 | 48.40 ± 16.46 |
| LF (<i>s</i> ²) | 0.80 ± 0.69 | 0.67 ± 0.40 | 0.77 ± 0.65 | 0.84 ± 0.60 | 0.82 ± 0.80 |
| HF (<i>s</i> ²) | 0.69 ± 0.54 | 0.57 ± 0.28 | 0.66 ± 0.53 | 0.73 ± 0.48 | 0.72 ± 0.72 |
| LF/HF | 1.11 ± 0.23 | 1.17 ± 0.47 | 1.13 ± 0.30 | 1.12 ± 0.29 | 1.16 ± 0.41 |
| SD1 (<i>ms</i>) | 36.40 ± 16.46 | 34.73 ± 9.39 | 39.00 ± 12.14 | 36.56 ± 11.43 | 34.25 ± 11.65 |
| SD2 (<i>ms</i>) | 162.73 ± 64.82 | 145.93 ± 44.92 | 157.22 ± 50.18 | 152.69 ± 45.74 | 158.24 ± 75.17 |
| α_1 | 1.08±0.27 | 1.16±0.18 | 1.07±0.27 | 1.14±0.14 | 1.17±0.20 |
| α_2 | 0.90±0.09 | 0.86±0.14 | 0.91±0.21 | 0.98±0.29 | 0.92±0.20 |
| ApEn | 0.17±0.20 | 0.15±0.16 | 0.19±0.25 | 0.19±0.26 | 0.19±0.27 |

Tabla 3: Parámetros de la VFC en cada etapa de la POTG para los sujetos sedentarios.

| Parámetro | 0 min | 30 min | 60 min | 90 min | 120 min |
|------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| SDNN (<i>ms</i>) | 83.69±23.60 | 86.97± 28.57 | 89.0 ± 21.69 | 82.32 ± 19.20 | 82.71 ± 19.94 |
| RMSSD (<i>ms</i>) | 38.41± 11923 | 39.15±11.82 | 41.38±14.77 | 38.26±15.04 | 38.88±13.25 |
| LF (<i>s</i> ²) | 0.45± 0.27 | 0.45± 0.30 | 0.55 ± 0.36 | 0.44 ± 0.31 | 0.48 ± 0.35 |
| HF (<i>s</i> ²) | 0.43 ± 0.26 | 0.43 ± 0.29 | 0.53± 0.35 | 0.43 ± 0.30 | 0.56 ± 0.34 |
| LF/HF | 1.04 ± 0.01 | 1.04 ± 0.01 | 1.04 ± 0.01 | 1.04 ± 0.01 | 1.03 ± 0.01 |
| SD1 (<i>ms</i>) | 27.17± 8.43 | 27.69± 8.36 | 29.27± 10.45 | 27.06± 10.64 | 27.50± 9.37 |
| SD2 (<i>ms</i>) | 115.11± 32.58 | 119.77± 39.75 | 122.30± 29.36 | 113.14± 25.39 | 113.62±26.92 |
| α_1 | 1.22±0.27 | 1.21±0.22 | 1.26±0.22 | 1.24±0.24 | 1.20±0.24 |
| α_2 | 0.87±0.16 | 0.87±0.18 | 0.83±0.19 | 0.84±0.19 | 0.94±0.20 |
| ApEn | 0.07±0.05 | 0.08±0.06 | 0.19±0.05 | 0.08±0.06 | 0.07±0.05 |

maratonistas en las etapas de 30, 60 y 90 minutos. Las comparaciones entre los sujetos con síndrome metabólico y los sedentarios no presentaron diferencias significativas.

Adicionalmente, 30 minutos después de tomar los 75gr de glucosa, las personas con síndrome metabólico mostraron una reducción significativa en el parámetro LF comparado con los maratonistas, y 2 horas después de la ingesta de glucosa la relación LF/HF fue significativamente reducida en sujetos con síndrome metabólico comparado con maratonistas. LF/HF fue significativamente mayor en los maratonistas que en los sujetos sedentarios en las etapas de 0 y 60 minutos.

En sujetos con síndrome metabólico, los parámetros LF y HF en la primera etapa de la POTG fueron significativamente más bajos que a los 90 minutos después de haber ingerido la glucosa. SDNN y SD2 en el minuto 0 fue significativamente menor que al minuto 30, 60 y 90 después de la ingesta de glucosa, y estos mismos parámetros una hora después de la ingesta de glucosa fueron significativamente menor que 2 horas después de la ingesta de glucosa. RMSSD and SD1 en el minuto 0 de la POTG fueron significativamente menor que a los 60 minutos luego de ingerir la glucosa y estos parámetros en el minuto 60 fueron significativamente mayores que a los 120 minutos después de tomar la glucosa.

Los parámetros HF, LF, SDNN, RMSSD, SD1, SD2 y ApEn, mostraron un incremento

significativo al pasar de los 30 minutos a los 60 minutos luego de beber la glucosa, en sujetos con síndrome metabólico. Mientras que en los maratonistas el incremento fue observado en las mismas etapas sólo en los parámetros SDNN, RMSSD, SD1 y SD2. En sujetos sedentarios, solo el valor RMSSD y SD1 a los 60 minutos fue significativamente mayor ($p = 0.0322$) que a los 90 minutos después de la ingesta de glucosa.

Las fluctuaciones de corta duración α_1 , fue significativamente menor en sujetos con síndrome metabólicos en comparación con los sujetos sedentarios, en las etapas 60 ($p = 0.044$) y 90 ($p = 0.018$) minutos de la POTG. La Fig. 1 muestra un ejemplo del diagrama de Poincaré durante cada una de las etapas de la POTG, para un sujeto con síndrome metabólico, un atleta maratonista y un sujeto sedentario sin síndrome metabólico. Se observa en esta gráfica que los sujetos con síndrome metabólico tienen una elipse más pequeña y por tanto valores SD1 y SD2 menores que los sujetos maratonistas y sin síndrome metabólico, en consecuencia este sujeto presenta menor variabilidad de corto y largo plazo comparado con los demás.

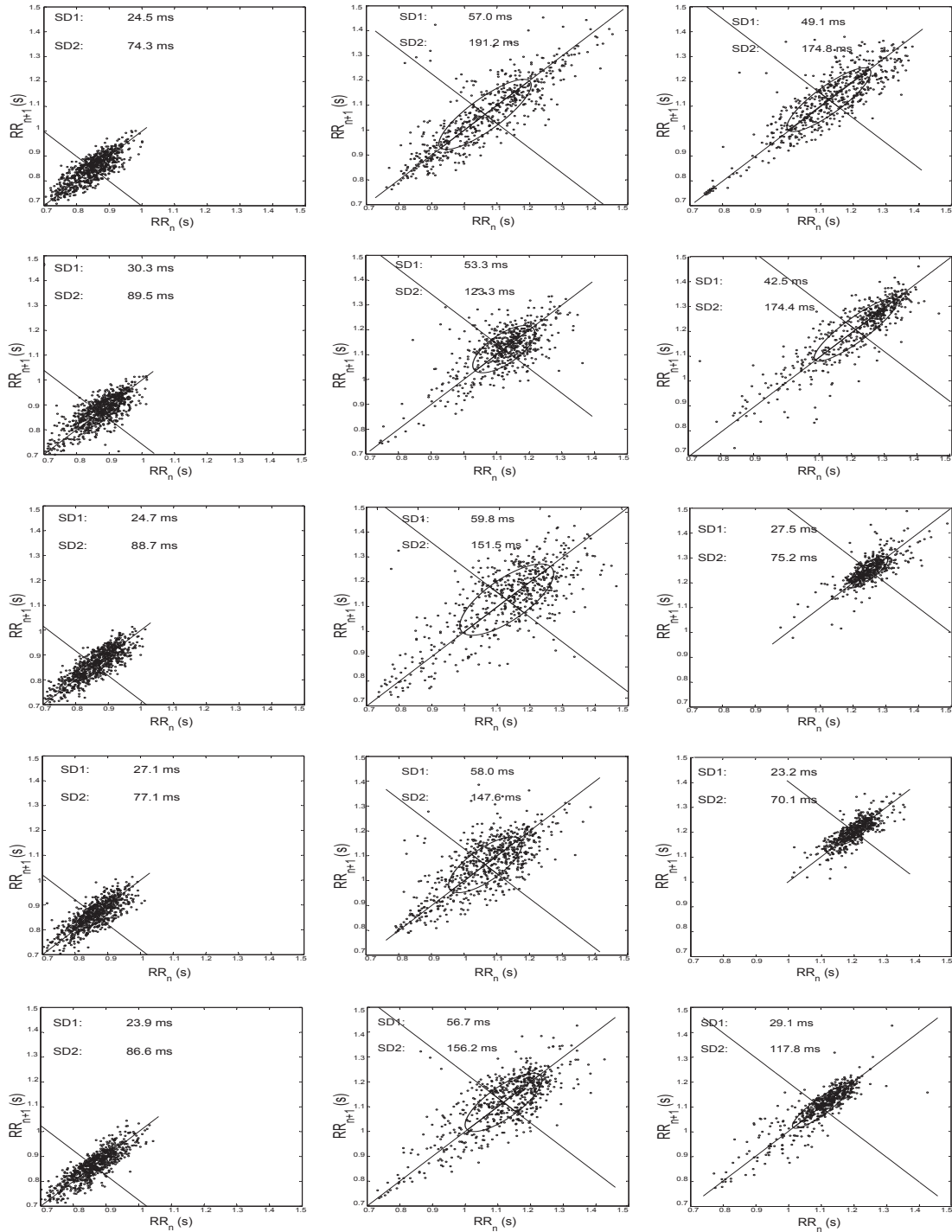


Figura 1: Poincaré plots. Las filas corresponden a las 5 etapas de la POTG y las columnas a un sujeto de cada grupo de estudio, sujetos 1, 20 y 31 respectivamente.

4. DISCUSIÓN

Los parámetros en el dominio del tiempo RMSSD y SDNN mostraron resultados similares a los índices de Poincaré SD1 y SD2, respectivamente, esto debido a su correlación matemática. En sujetos con síndrome metabólico estos parámetros fueron significativamente menores comparados con los maratonistas a lo largo de todas las etapas de la POTG.

Los resultados de los parámetros en el dominio de la frecuencia LF y LF/HF mostraron resultados similares a los obtenidos en los parámetros temporales. Los parámetros del dominio de la frecuencia fueron significativamente mayores en los sujetos atletas en comparación a los sujetos con síndrome metabólico. Esto muestra una actividad parasimpática reducida en sujetos diagnosticados con este síndrome, además de un balance simpátovagal con mayor predominio de la actividad simpática en los maratonistas.

El indicador no lineal entropía aproximada, presentó valores reducidos para los sujetos con síndrome metabólicos en comparación con los atletas en las dos primeras etapas (0 y 30 minutos) de la POTG, esto indica menor complejidad en las series de intervalo RR para los sujetos con el síndrome, y esto es comprensible porque en sujetos saludables las series RR tienen un comportamiento más complejo e irregular. El componente α_1 del análisis de fluctuaciones sin tendencias, se mostró reducido en los sujetos con síndrome metabólico comparando con los demás grupos de estudio, aunque solo con diferencias significativas respecto a los sedentarios, lo que está en concordancia con hallazgos de otros autores [9].

Los sujetos sometidos a la POTG pueden estar bajo condición de stress mental, debido a la extracción de las 5 muestras sangre en las diferentes etapas de la prueba. Esta condición pudiera afectar los parámetros de la VFC. Por ejemplo, estudiantes bajo stress mostraron valores reducidos en la media del ritmo cardíaco y en SDNN, mientras que el parámetro frecuencial LF/HF durante stress, fue significativamente mayor que en periodo de reposo [21]. Durante la adquisición de los registros ECG, no se controló la respiración de los sujetos como una manera de reducir el stress. En este trabajo no se analizó las alteraciones que pudieran surgir debido al stress mental y que pudieran explicar algunos resultados encontrados.

5. CONCLUSIONES

En este estudio se ha mostrado que los parámetros de la variabilidad de la frecuencia cardíaca usando métodos en el dominio del tiempo, de la frecuencia y no lineales fueron alterados tanto en sujetos con síndrome metabólico, maratonistas y sedentarios, durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa de dos horas. Los parámetros de la VFC dentro del grupo de síndrome metabólico fueron los más afectados por los cambios repentinos de glucosa e insulina que sufren estos sujetos debido a su enfermedad. La VFC estuvo reducida en sujetos diagnosticados con síndrome metabólico en comparación con los maratonistas y sedentarios. Valores reducidos de la VFC en sujetos con este síndrome pueden ser consecuencia de la hipoactividad de la rama parasimpática del sistema nervioso autónomo, lo que constituye un factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Agradecimientos

Este trabajo fue parcialmente financiado por el programa PROMETEO de la Secretaría de Educación Superior, Ciencia, Tecnología e Innovación de la República del Ecuador.

REFERENCIAS

- [1] World Health Organization, Obesity and overweight (Fact sheet No.311). *Retrieved from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>*, 2016.
- [2] Finkelstein, E. A., Khavjou, O. A., Thompson, H., Trogdon, J. G., Pan, L., Sherry, B., and Dietz, W., Obesity and severe obesity forecasts through 2030, *American journal of preventive medicine*, vol. 42, n. 6, pp. 563-570, 2012.
- [3] Grundy, Scott M, Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 59, n. 7, pp. 635-643, 2012.
- [4] Roberts, C.K., Hevener, A.L. and Barnard, R.J., Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Comprehensive Physiology*, 2013.
- [5] Altuve, M., Perpignan, G., Severeyn, E. and Wong, S., Comparing Glucose and Insulin Data from the Two-Hour Oral Glucose Tolerance Test in Metabolic Syndrome Subjects and Marathon Runners. *in Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2016 38th Annual International Conference of the IEEE, IEEE*, 2016.
- [6] Severeyn, E., Wong, S., Passariello, G., Cevallos, J., and Almeida, D., Methodology for the study of metabolic syndrome by heart rate variability and insulin sensitivity. *Revista Brasileira de Engenharia Biomédica*, vol. 28, n. 3, pp. 272–277, 2012.
- [7] Koskinen, T., Kähönen, M., Jula, A., Mattsson, N., Laitinen, T., Keltikangas-Järvinen, L., Viikari, J., Välimäki, I., Rönnemaa, T. and Raitakari, O.T., Metabolic syndrome and short-term heart rate variability in young adults. *Diabetic Medicine*, vol. 26, n. 4, pp. 354–361, 2009.
- [8] Kubicková, A., Kozumplík, J., Nováková, Z., Plachý, M., Jurák, P. and Lipoldová, J., Heart rate variability analysed by Poincaré plot in patients with metabolic syndrome. *Journal of electrocardiology*, vol. 49, n. 1, pp. 23–28, 2016.
- [9] Grundy, S.M., Brewer, H.B., Cleeman, J.I., Smith, S.C. and Lenfant, C., Definition of metabolic syndrome report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation*, vol. 109, n. 3, pp. 433–438, 2004.
- [10] Stein, P.K., Barzilay, J.I., Domitrovich, P.P., Chaves, P.M., Gottdiener, J.S., Heckbert, S.R. and Kronmal, R.A., The relationship of heart rate and heart rate variability to non-diabetic fasting glucose levels and the metabolic syndrome: The Cardiovascular Health Study. *Diabetic medicine*, vol. 24, n. 8, pp. 855–863, 2007.
- [11] Ledezma, C., Perpignan, G., Severeyn, E., and Altuve, M., Data fusion for QRS complex detection in multi-lead electrocardiogram recordings. *11th International Symposium on Medical Information Processing and Analysis (SIPAIM 2015). International Society for Optics and Photonics*, vol. 9681, pp. 968 118–968 124, 2015.

- [12] Kaplan D., Nonlinearity and Nonstationarity: The Use of Surrogate Data in Interpreting Fluctuations. *Proceedings of the 3rd Annual Workshop Computers in Cardiology*, pp. 4-5, 1995.
- [13] T. F. o. t. E. S. of Cardiology et al., Heart rate variability standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J*, vol.17, pp. 354-381, 1996.
- [14] Sornmo, L., and Laguna, P., Bioelectrical signal processing in cardiac and neurological applications. *Academic Press*, 2005.
- [15] Woo MA, Stevenson WG., Moser DK., Trelease RB., Harper RM., Patterns of beat-to-beat heart rate variability in advanced heart failure . *American heart journal*, vol. 123, n. 3, pp.704-710, 1992.
- [16] Tulppo, M.P., Makikallio, T.H., Takala, T.E., Seppanen, T.H.H.V. and Huikuri, H.V., Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 271, n. 1, pp. H244-H252, 1996.
- [17] Pincus, S.M., Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proceedings of the National Academy of Sciences* , vol. 88, n. 6, pp.2297-2301, 1991.
- [18] Lu, S., Chen, X., Kanters, J.K., Solomon, I.C. and Chon, K.H., Automatic selection of the threshold value for approximate entropy. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 55, n. 8, pp.1966-1972, 2008.
- [19] Acharya, R.U., Lim, C.M. and Joseph, P., Heart rate variability analysis using correlation dimension and detrended fluctuation analysis. *ITBM-RBM*, vol. 23, n. 6, pp.333-339, 2002.
- [20] Ledezma, C.A., Severeyn, E., Perpignan, G., Altuve, M. and Wong, S., A new on-line electrocardiographic records database and computer routines for data analysis. *In Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2014 36th Annual International Conference of the IEEE*, pp. 2738-2741, 2014.
- [21] Taelman, J., Vandeput, S., Spaepen, A. and Van Huffel, S., Influence of mental stress on heart rate and heart rate variability. *in 4th European conference of the international federation for medical and biological engineering*, Springer, pp. 1366-1369, 2009.