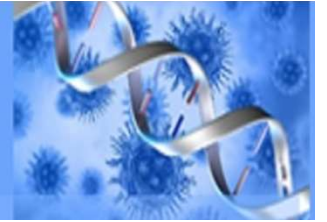




BioqHo 2024-IV Encuentro Virtual de Bioquímica
Holguín I Del 1 al 15 de junio 2024



SÍNDROME METABÓLICO. ASPECTOS ACTUALES DE SU FISIOPATOLOGÍA

CONFERENCIA

Dr. C. Yisel González-Madariaga

2024

Introducción

El síndrome metabólico es una condición patológica que predispone al individuo al desarrollo de enfermedades crónicas de alta morbi-mortalidad. El número de adultos con SM es muy elevado y continúa aumentando en todo el mundo. La resistencia insulínica es considerada como piedra angular de las anomalías presentes en el SM, fundamentalmente de la hiperglucemia, la hipertrigliceridemia, la hipertensión arterial, el aumento en la producción hepática de VLDL y la estimulación de la proliferación endotelial. La obesidad central contribuye al establecimiento del estado inflamatorio que desencadena la respuesta deficitaria a la insulina.

En la presente conferencia se incluyen aspectos novedosos de la fisiopatología del SM, con una mirada bioquímica de la desregulación que se produce en la célula y que explica las principales alteraciones observadas en este síndrome.

Contenido

- ❑ Generalidades del síndrome metabólico
- ❑ Concepto y clasificación
- ❑ Fisiopatología
- ❑ Actualidad

SÍNDROME METABÓLICO

Desórdenes metabólicos que se presentan en un mismo individuo y que son considerados factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus (DM) y enfermedad cardiovascular (ECV):

- Resistencia a la insulina
- Obesidad central
- Hiperglucemia
- Dislipemia aterogénica
- Elevación de triglicéridos
- Disminución de colesterol-HDL
- Hipertensión



CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SM

MEDICIÓN CLÍNICA	OMS	EGIR	NCEP-ATP III 3 de los siguientes	AHA/NHLBI 3 de los siguientes	IDF
Insulino-resistencia	GAA,TGA;DM Tipo 2 o disminución de la sensibilidad a la insulina más dos de los siguientes	Insulina plasmática > Percentil 75 más dos de los siguientes	-	-	-
Obesidad	IMC >30 o RCC (H) > 0.9 RCC (M) > 0.85	CC (H) ≥ 94 cm CC (M) ≥ 80 cm	CC (H) ≥102cm CC (M) ≥ 88cm		CC ≥ del umbral definido para cada grupo étnico más dos de los siguientes
Dislipidemia	TAG ≥ 150mg/dL o HDL (H) < 35mg/dL HDL (M) < 39 mg/dL		TAG ≥ 150 mg/dL o HDL (H) < 40 mg/dL HDL (M) < 50 mg/dL	TAG ≥ 150 mg/dL* o HDL (H) < 40 mg/dL HDL (M) < 50 mg/dL	
Presión arterial	≥140/90 mm Hg		≥130/85 mm Hg	≥ 130/85 mm Hg*	
Glucemia	-	GAA,TGA o DM2	> 110 mg/dL	> 110 mg/dL*	
Otros	Microalb	-	-	-	-

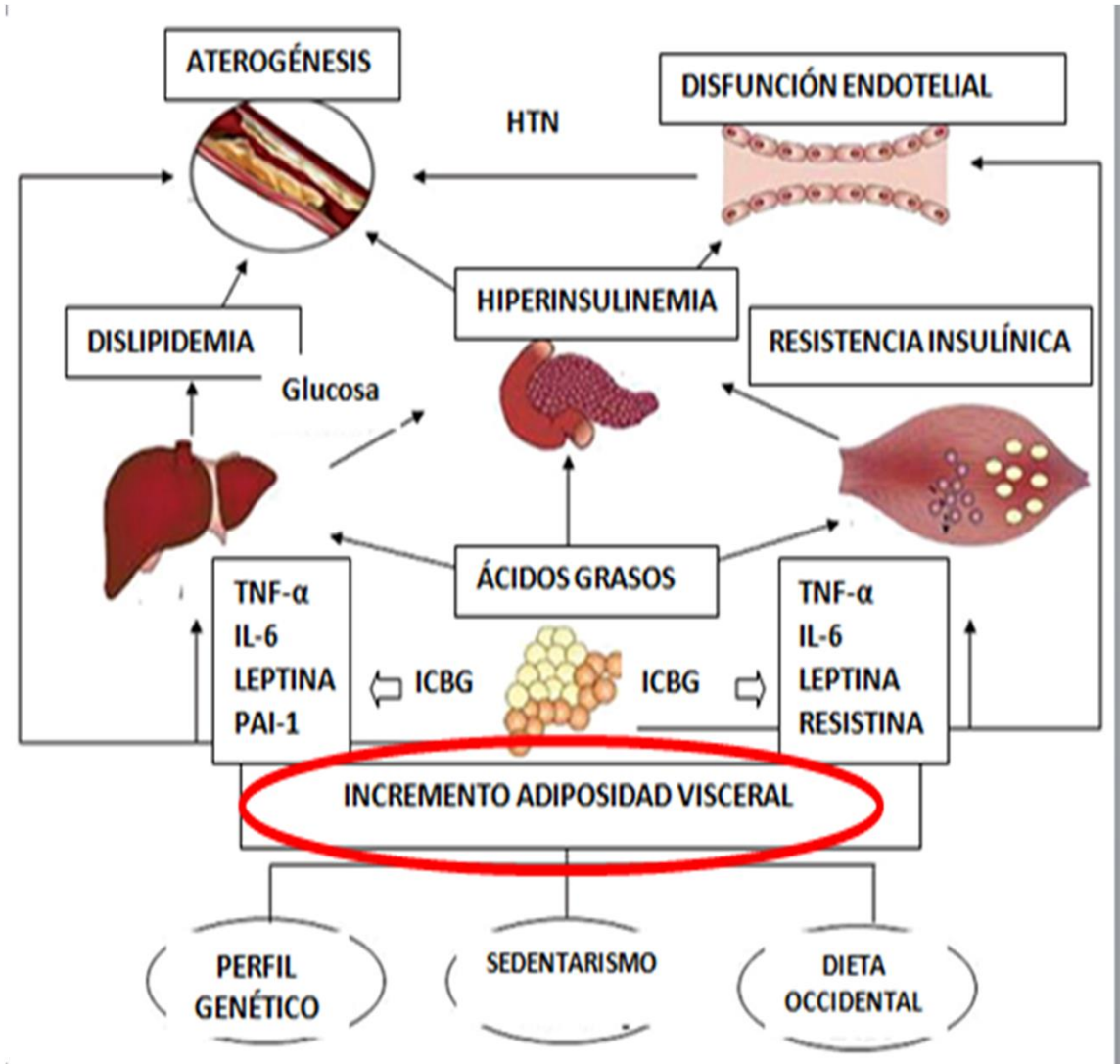
* o en tratamiento con fármacos. H: Hombres, M: Mujeres. AHA/NHLBI: [American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute](#); DM2: diabetes mellitus tipo 2, NCEP/ATP III: [National Cholesterol Education Program /Adult Treatment Panel III](#), EGIR: [European Group for the study of Insulin Resistance](#), IDF: [International Diabetes Federation](#), OMS: Organización Mundial de la Salud. GAA: glucemia alterada en ayunas; TGA: tolerancia a la glucosa alterada; TAG: triacilglicéridos. RCC: relación cintura/cadera, CC: circunferencia de la cintura. Fuente: tomado de Grundy

CAUSAS DEL SÍNDROME METABÓLICO



FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME METABÓLICO

La hipótesis más aceptada y unificadora para describir los aspectos fisiopatológicos del síndrome incluye la resistencia a la insulina (RI). El incremento de la adiposidad visceral que se traduce en obesidad abdominal es el más importante de los factores de riesgo que provoca la RI.



ICBG: Inflamación Crónica de Bajo Grado

RESISTENCIA A LA INSULINA

Estado en que cantidades normales de insulina producen una respuesta biológica insuficiente para incrementar la entrada y utilización de la glucosa por los tejidos periféricos.

El comienzo es antecedido de hiperinsulinemia posprandial seguido de hiperinsulinemia en el ayuno (hiperinsulinemia compensatoria) y por último hiperglucemia posprandial (disminución en la utilización de glucosa por los tejidos sensibles a la insulina) seguida de hiperglucemia en ayuna (aumento en la producción hepática de glucosa) .

Hiperinsulinemia compensatoria

Los tejidos sometidos al hiperinsulinismo sufren la inadecuada acción lipogénica y aterogénica de la insulina, favoreciendo la obesidad abdominal, la producción de lipoproteínas de muy baja densidad o VLDL y la arterosclerosis.

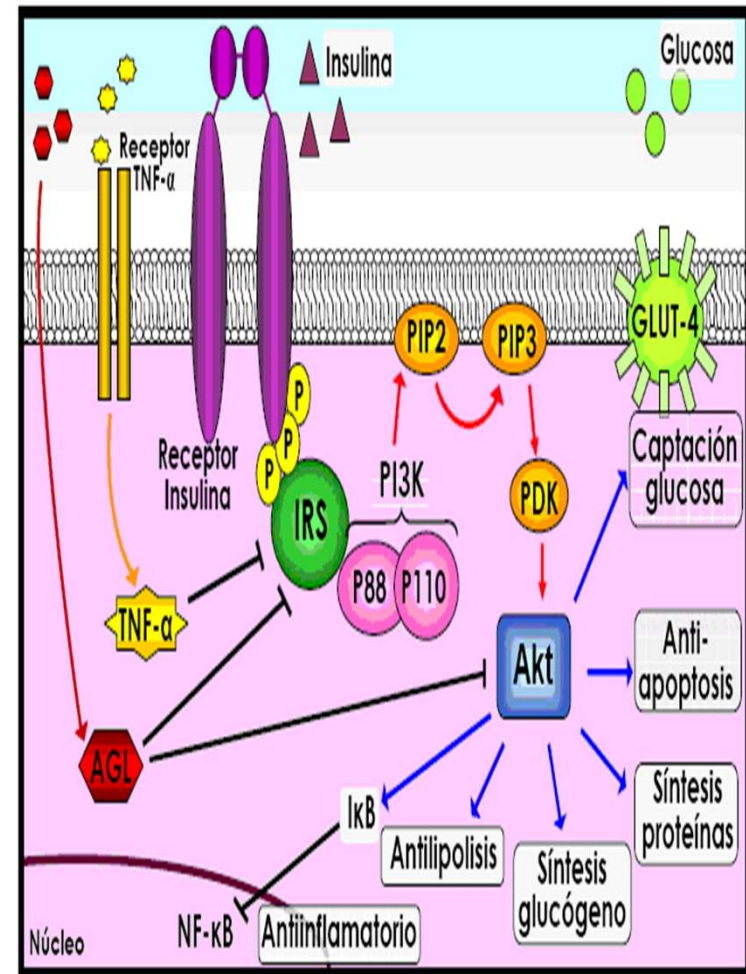
En el estado de hiperinsulinemia compensatoria existe una franca inhibición de la ruta metabólica del Fosfatidilinositol quinasa (PI3K), sin embargo, la vía de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAP-K) se encuentra sobre estimulada, lo que justifica que se exacerben todos los efectos no metabólicos que tiene la hormona.

La RI e hiperinsulinemia compensatoria conducen a:

- ❑ Exceso de ácidos grasos libres (AGL) dentro de la célula. Por tanto, se incrementan metabolitos como las ceramidas y diacilgliceroles que modifican las señales correspondientes a la unión insulina-receptor, evitando la migración del GLUT 4 en miocitos y adipocitos.
- ❑ Sobreproducción de partículas VLDL.
- ❑ Disminución del aclaramiento de triacilglicéridos en ayunas y posprandiales (deficiencia relativa de lipasalipoproteínica, enzima sensible a la insulina).
- ❑ Disminución en la producción de partículas HDL.
- ❑ Incremento de las LDL pequeñas y densas.

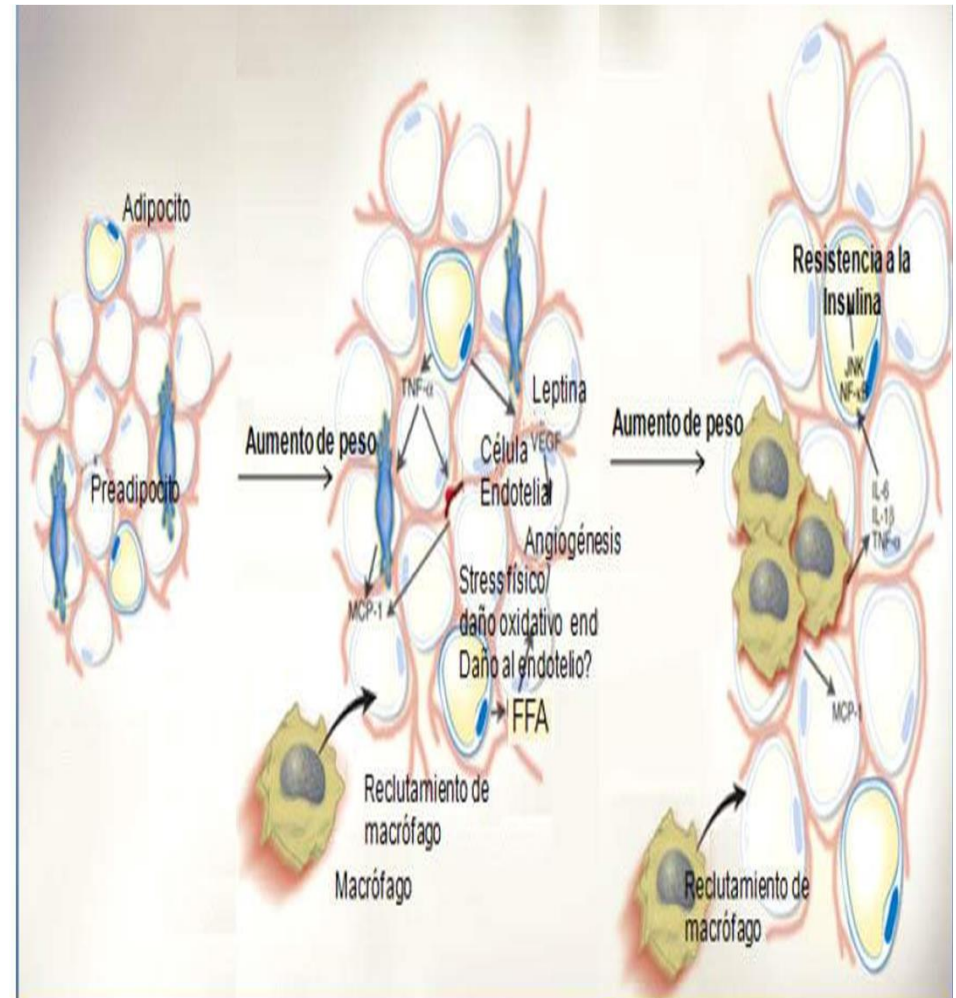
MECANISMO MOLECULAR DE LA RI

Inhibición de la autofosforilación del receptor de la insulina. Fosforilación de los residuos de serina del sustrato del receptor insulínico (IRS) en lugar de los residuos de tirosina, lo cual provoca interrupción en la cascada de señalización de la insulina y consecuentemente de la actividad PI3K y la activación de la proteína quinasa B (PKB o Akt)

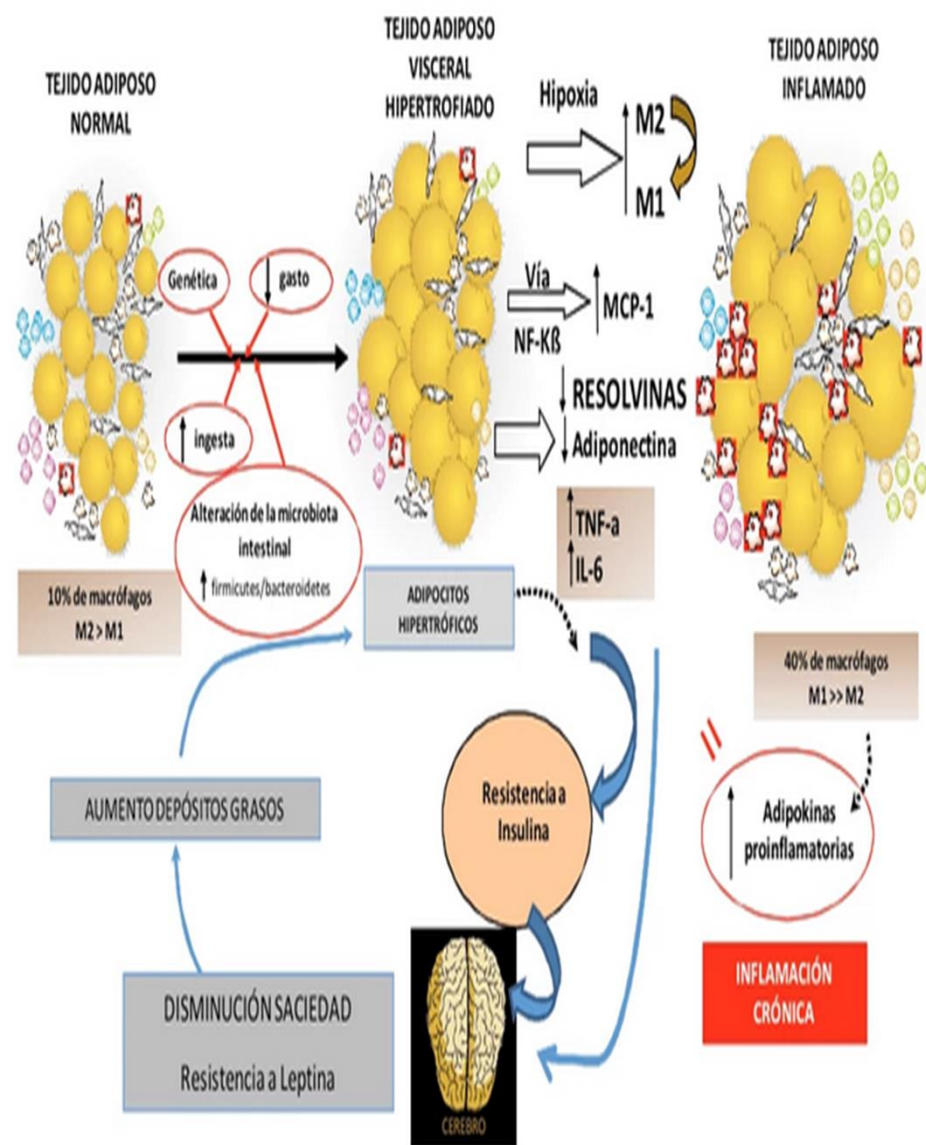


La hiperplasia e hipertrofia del tejido adiposo, sobre todo esta última que se observa en la obesidad central o visceral, se asocia a una afección inflamatoria de bajo grado, con reclutamiento de macrófagos, estrés oxidativo e incremento de citoquinas proinflamatorias.

La lipotoxicidad del adipocito provoca su necrosis, lo cual recluta macrófagos que secretan mediadores inflamatorios adicionales, los cuales interactúan con sus receptores en la superficie de células grasas cercanas y provocan la activación del Factor nuclear kappa B (NF-κB) adicional, generándose las respuestas inflamatorias del sistema inmune innato.



La activación del factor de transcripción genético pro-inflamatorio NF-κB en el adipocito, propicia la supresión genética de hormonas antiinflamatorias y se impulsa la expresión genética de citocinas inflamatorias (IL-1, IL-6, TNFα) que están implicadas en discontinuar la señalización de la insulina y activar las ciclooxigenasas 2 (COX-2) que pueden amplificar la conversión de Ácido Araquidónico en eicosanoides inflamatorios (prostaglandinas y leucotrienos).



En este escenario se acentúa la RI con la consiguiente resistencia a la leptina, lipólisis y propagación a nivel sistémico de un estado crónico inflamatorio de bajo grado y un incremento concomitante de las EROs.

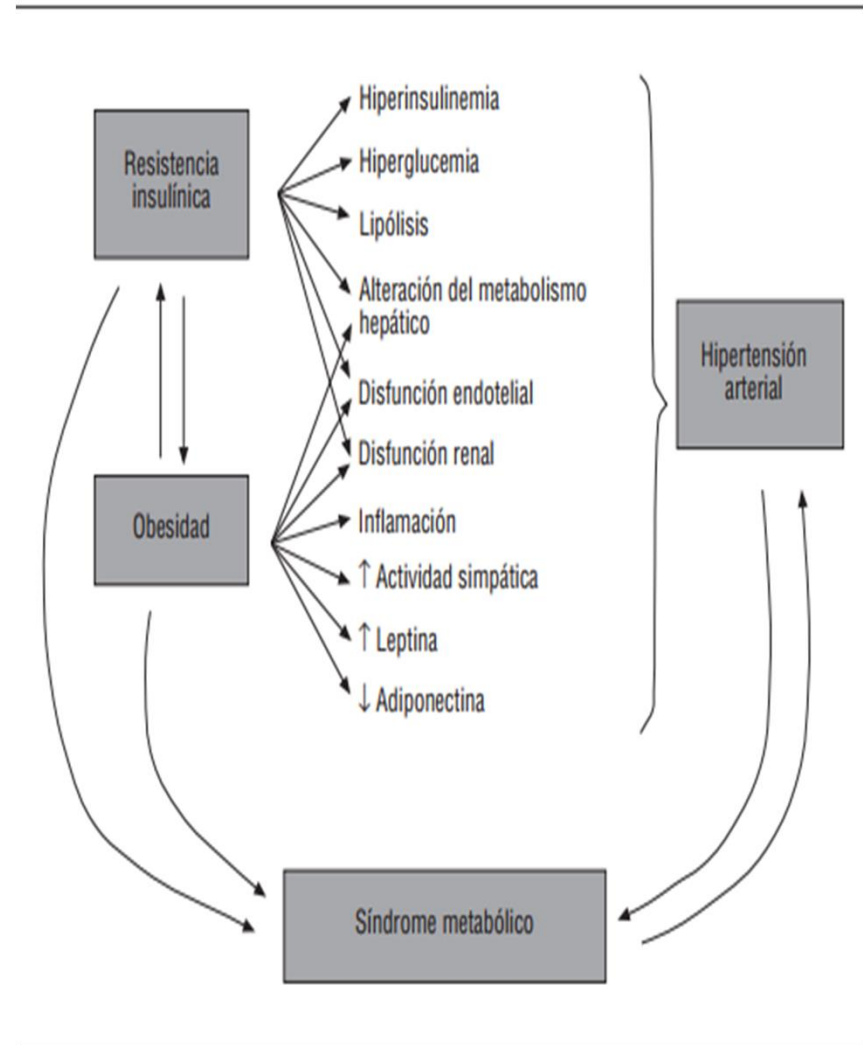
En el SM está incrementada la síntesis de lípidos, principalmente a nivel hepático. Esto ocurre a partir del incremento de la expresión de genes implicados en la síntesis de los ácidos grasos, como la estearil coa desaturasa o la sintasa ácido graso. La expresión de estos genes pueden regularla dos factores de transcripción: SREBP sterol regulatory element binding protein 1c) y CHRE carbohydrate response element binding protein).

Por otra parte, se encuentra disminuída la expresión del receptor activado por proliferadores peroxisómicos alfa (PPAR α), que regula la expresión hepática de los genes implicados en el catabolismo de ácidos grasos.

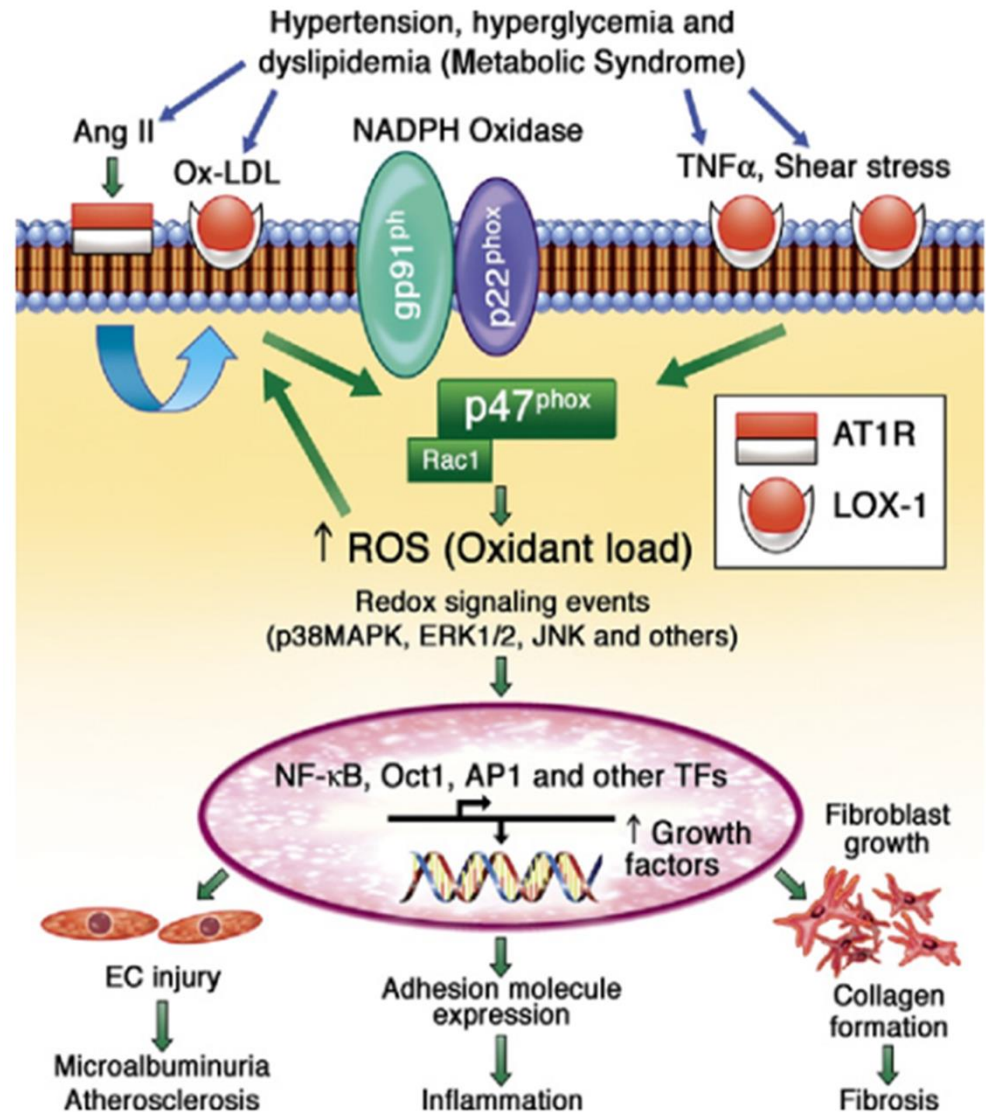
Estos factores de transcripción genética son diana para hormonas como insulina y leptina, factores de crecimiento y señales de inflamación.

LA RI QUE SE ESTABLECE EN EL SM PROVOCA HIPERTENSIÓN ARTERIAL COMO RESULTADO DE LA:

- ❑ Hiperactividad del eje hipotálamo-hipofisario adrenal con aumento del intercambio Na^+ / H^+ y aumento en la reabsorción tubular de Na .
- ❑ Hipertrofia del músculo liso vascular secundaria a la acción mitógena de la insulina.
- ❑ Modificación del transporte de iones a través de las membranas celulares que aumenta potencialmente los niveles citosólicos de calcio.

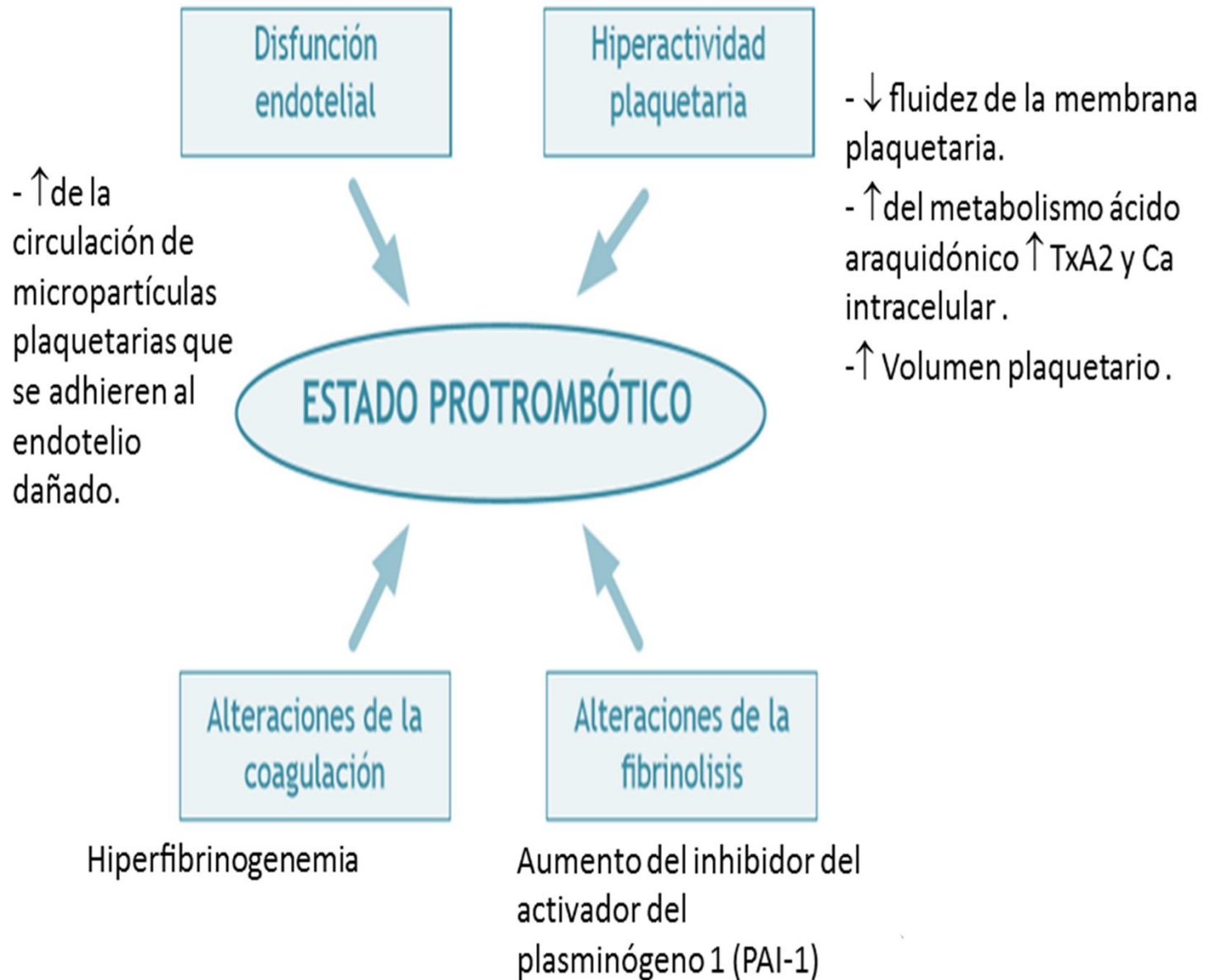


En el SM se puede provocar la activación del receptor de la Angiotensina II. La interacción de este con las LDL oxidadas, provoca el incremento del ambiente oxidativo y la inflamación a nivel renal y vascular. En este escenario la microalbuminuria es un excelente marcador de daño renal.



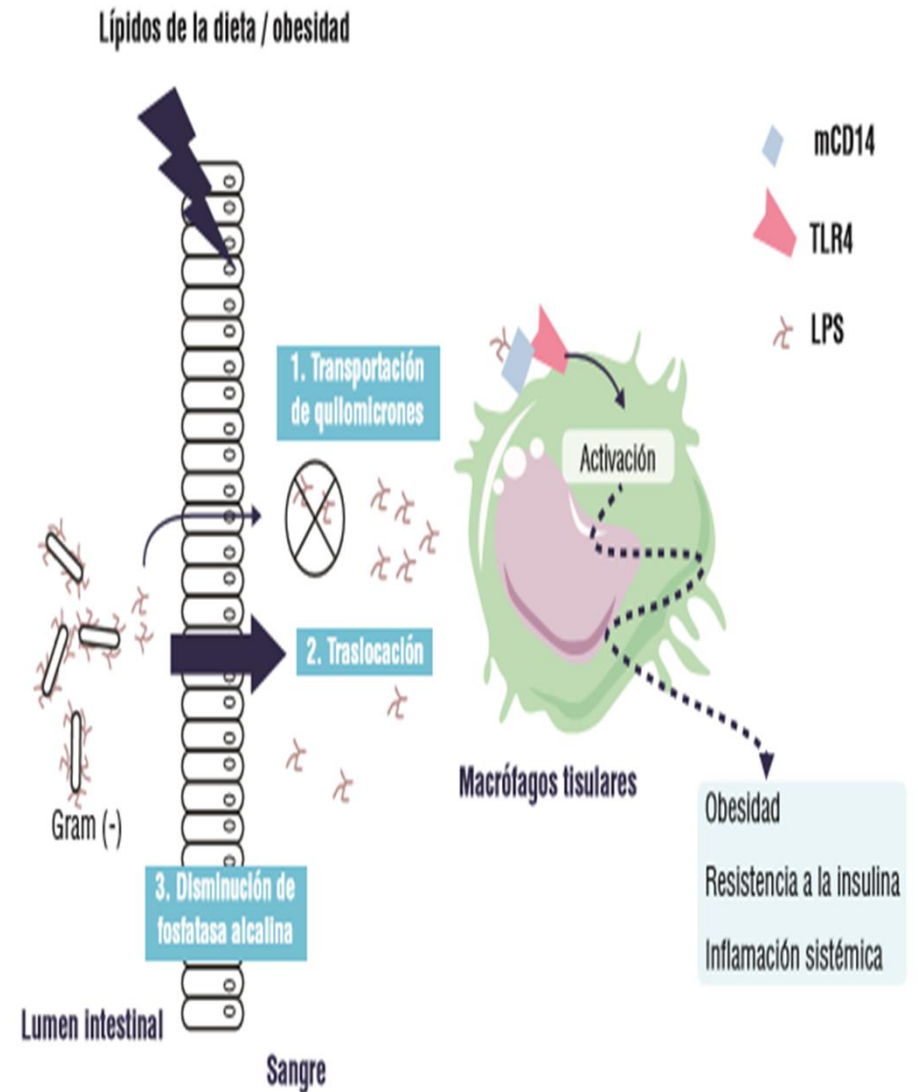
La hiperinsulinemia anula la vasodilatación dependiente del endotelio en las grandes arterias, probablemente por incremento del estrés oxidativo. En la obesidad, principalmente visceral, los adipocitos aumentan la producción de angiotensinógeno (AGE) lo que provoca el incremento de angiotensina II (ANG II), molécula que favorece la disfunción endotelial porque:

- ❑ Estimula la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1 MCP-1 en las células del endotelio vascular a través de la activación de genes que regulan la molécula NF- κ B.
- ❑ Promueve la formación de radicales libres de oxígeno a partir del óxido nítrico (NO), disminuyendo así la disponibilidad del NO y favoreciendo el daño sobre el tejido vascular.
- ❑ Favorece la angiogénesis y el desarrollo de hipertensión.



La alteración de la composición y actividad de la microbiota intestinal se conoce como disbiosis. Ocurren cambios cualitativos o cuantitativos en la composición de la microbiota, acompañándose además de la pérdida de especies beneficiosas y de un aumento de los patógenos oportunistas. Se produce endotoxemia metabólica con ruptura de la integridad de la barrera intestinal.

↑ de los niveles de polisacáridos (LPS) procedentes de la muerte de las bacterias gram-negativas, reconocimiento de ellos por el receptor CD14/TLR4 de los macrófagos, y la consiguiente síntesis y liberación de citoquinas proinflamatorias TNF- α , IL-1 e IL-6 al torrente sanguíneo, conduciendo a un estado de inflamación crónica.



ACTUALIDAD EN LAS INVESTIGACIONES SOBRE SM

- ❑ Nuevas perspectivas en el diagnóstico precoz
- ❑ Clasificación de nuevos biomarcadores
- ❑ Descubrimiento de posibles dianas para intervenciones terapéuticas.

FETUINA-A (FET-A): glicoproteína sintetizada principalmente en hígado

Se ha correlacionado fuertemente con parámetros relacionados con la desregulación de la homeostasis metabólica.

- Sensibilidad a la insulina
- Tolerancia a la glucosa
- Niveles circulantes de lípidos (ácidos grasos libres no esterificados y TAG)
- Niveles circulantes de factores pro e inflamatorios (proteína C reactiva, factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) e interleucina (IL)-6).

DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL Y PGC-1A

El coactivador del receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas -1 α (PGC-1 α) es un activador transcripcional esencial y regulador maestro de la biogénesis y la función mitocondrial, en particular la fosforilación oxidativa y la detoxificación de EROS.

El PGC-1 α puede ser un objetivo terapéutico potencial en el SM, si conocemos que la RI contribuye a la disfunción mitocondrial

ESTUDIOS GENÉTICOS

A partir del conocimiento de los genes asociados a la obesidad y el metabolismo de lípidos, el diseño de puntuaciones de riesgo poligénico para el SM, que incluyan las variantes genéticas asociadas podría ser útil para identificar grupos de alto riesgo en niños y adultos.

Las alteraciones epigenéticas de los padres podrían transferirse a la siguiente generación y, de este modo, programar el metabolismo lipídico hepático de la descendencia, e incrementar el riesgo de desarrollo de SM.

CONSIDERACIONES FINALES

El SM es consecuencia de un desbalance energético originado por estilos de vida inadecuados, en combinación con aspectos genéticos y epigenéticos de la población. La grasa abdominal o visceral presenta un peso definitivo en el desarrollo del SME.

Junto a la RI, constituye piedra angular en la etiopatogenia de este desbalance metabólico y presenta una elevada correlación con su instauración.

La inflamación local, referida al adipocito y la sistémica que se establece como consecuencia de esta, justifica el incremento de citoquinas inflamatorias que establecen un estado de inflamación crónico de bajo grado, responsable de la disrupción de la señal de la insulina y desarrollo del resto de las alteraciones metabólicas.

Nuevos marcadores proteicos, el estudio de la disfunción mitocondrial y la programación metabólica a partir de la descendencia parental, son aspectos que están siendo abordados en el contexto actual del SM.

FUENTES BIBLIOGRÁFICAS

- ❑ Martínez MP y col. Síndrome metabólico en adultos: Revisión narrativa de la literatura. Arch. de Medicina. 2021; 17(2): 4.
- ❑ Wang H y col. Novel Insights into the Pathogenesis and Management o the Metabolic Syndrome. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2020;
- ❑ 23(3):189-230
- ❑ Marín JSM y col. Adiposidad, resistencia a la insulina, tensión arterial y geometría ventricular en niños y adolescentes. 2015; 26(3)
- ❑ Gugliucci A, Rodríguez-Mortera R. Fructosa, un factor clave modificable en la patogenia del síndrome metabólico, la esteatosis hepática y la obesidad. Rev Méd Urug . 2020 ; 36(4):418-430.
- ❑ Fahed, G et al. Metabolic syndrome: updates on pathophysiology and management in 2021. International journal of molecular sciences. 2022 23(2), 786.