

**Metabolic syndrome**

*Dr. Antonio González Chávez*

Presidente de la Federación  
Mexicana de Diabetes

Jefe del servicio de  
Medicina Interna  
Hospital General de México

Jefe del curso de  
posgrado de Medicina  
Interna

*Dra. Diana Castellanos  
Rodríguez*

Medicina Interna

Síndrome metabólico

Efectos en páncreas  
Efectos en músculo  
Efectos en hígado

Homeostasis metabólica en  
el tejido adiposo



Alteraciones en el tejido  
adiposo en síndrome  
metabólico

Homeostasis metabólica del  
adipocito



Síndrome metabólico en  
el adipocito

Homeostasis metabólica  
macrófago - adipocito



Síndrome metabólico  
Macrófago - adipocito

# SÍNDROME METABÓLICO PANORAMA GENERAL

Definición de la Federación Internacional de Diabetes (IDF)

Obesidad central y 2 de las siguientes:

Triglicéridos séricos >150mg/dL

HDL colesterol <40mg/dL en hombres  
<50mg/dL en mujeres

Elevación de la presión arterial

Sistólica mayor 130mmHg

Glucosa plasmática en ayuno >100mg/dL

Desde el inicio de la  
obesidad

Bajo grado de inflamación sistémica

Estado inflamatorio afecta la homeostasis

Tejido adiposo visceral

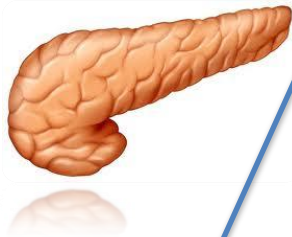
Cerebro no regula la  
cantidad de alimento  
ingerida ni la frecuencia

Ganancia de  
peso

Disfunción orgánica

Eje hipotálamo-hipófisis-  
tiroides es alterado

Cambia la microflora  
intestinal  
Se altera la liberación de  
hormonas intestinales  
Colecistoquinina  
Grelina  
Peptido YY  
Péptido similar a glucagon 1  
Endocannabinoides



Islotes pancreáticos liberan mayor insulina

Islotes pancreáticos agotan su reserva insulínica y muy poca o nada de ella es liberada

Diabetes tipo 2

Hiperinsulinemia

Músculo se vuelve resistente a la insulina, el exceso de glucosa es enviado hacia el hígado.

Resistencia a la insulina en prediabetes

Resistencia a la insulina en el hígado:

Pobre regulación a la baja de la producción hepática de glucosa después de las comidas

El hígado responde a la señalización de insulina hacia las vías de señalización que permiten la producción de lípidos de la glucosa que es tomada del hígado.



Hígado graso

Se liberan VLDL al plasma

Se elevan triglicéridos séricos

Resistencia a la insulina en el tejido adiposo

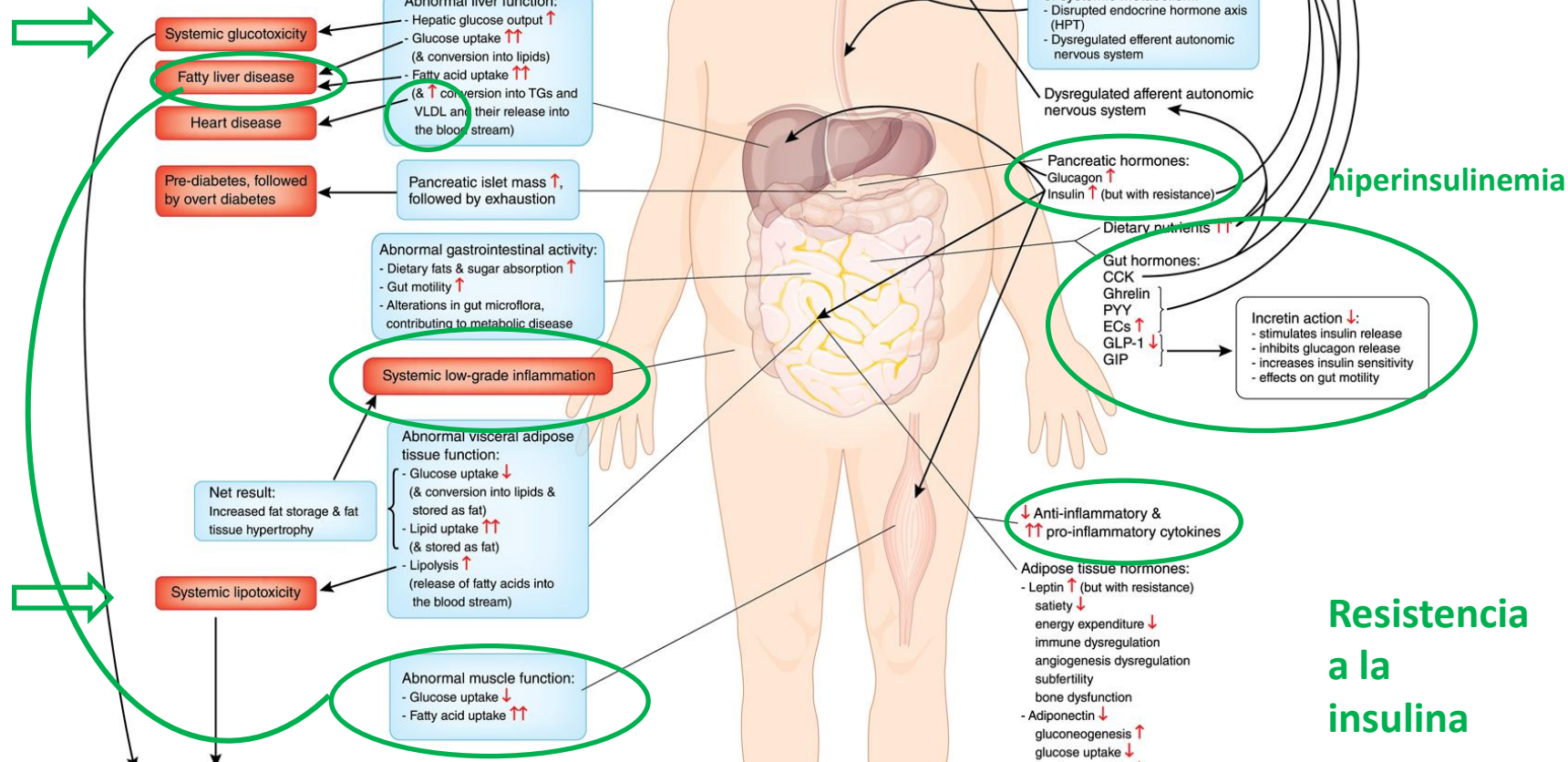
Aumenta la actividad lipolítica

Exceso de glucosa en sangre  
Glucotoxicidad

Lípidos séricos elevados  
Lipotoxicidad

Enfermedad cardiovascular  
Empeora el curso de la diabetes  
Complicaciones: IRC, daño a nervio periférico

**Definition (IDF):**  
Central obesity  
(usually BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>),  
plus 2 of the following:  
- TGs > 150 mg/dL  
- HDL < 40-50 mg/dL  
- ↑ blood pressure  
- hyperglycemia



**Complications of Chronic Diabetes:**  
- chronic kidney disease  
- cardiovascular disease  
- peripheral nerve damage  
- eye disease & blindness  
- non-healing skin ulcers, usually leading to amputations  
- non-alcoholic fatty liver disease, which can lead to cirrhosis

**hiperinsulinemia**

**Resistencia a la insulina**



## HOMEOSTASIS METABÓLICA DEL TEJIDO ADIPOSO

Adipocitos almacenan ácidos grasos libres durante el aporte de energía excesivo y los liberan durante el ayuno y periodos de hambre.

El tejido adiposo es un órgano endocrino con vías de secreción muy activas

Adipocito libera adipocinas :

- La leptina comunica con centros hipotalámicos del cerebro resultando en la regulación apropiada en la ingesta de comida y el gasto de energía.
- Adiponectina contribuye a elevar la sensibilidad a la insulina en tejidos incluyendo el hígado.
- Resistina y la proteína Sfr p5 y las citocinas proinflamatorias se encuentran en niveles muy bajos.

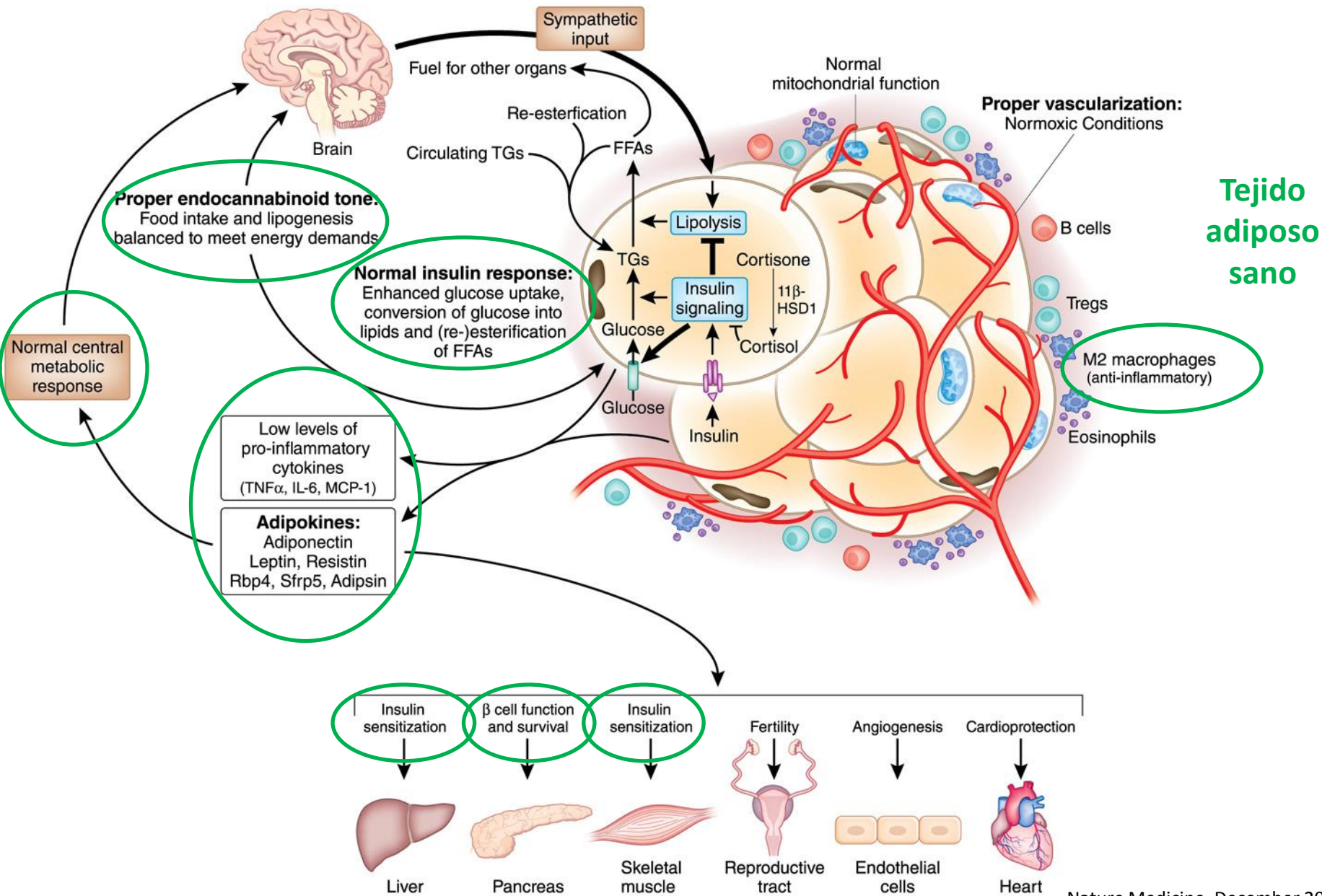
Hay un mayor número de macrófagos anti inflamatorios tipo "M2"

Hay bajos niveles de cortisol local y la función mitocondrial se encuentra preservada.

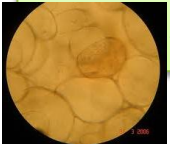
Insulina estimula la captación de glucosa a través de la traslocación del transportador GLUT 4 a la membrana, también estimula la esterificación de ácidos grasos libres a triglicéridos.

Los ácidos grasos libres liberados pueden servir como fuente de energía para otros tejidos

**METABOLIC HOMEOSTASIS**



# SINDROME METABÓLICO Y SUS EFECTOS EN EL TEJIDO ADIPOSO



Exceso en el suplemento de energía



Tejido adiposo se expande:  
Hipertrofia  
Hiperplasia

Aumenta la tasa de necrosis local  
Cambios pro inflamatorios  
Cambios desfavorables en el sistema endocrino



Los adipocitos no tienen función adecuada

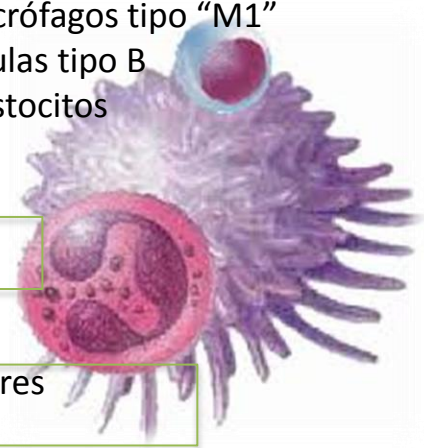
Aumenta apoptosis



Adipocitos muertos



Macrófagos tipo "M1"  
Células tipo B  
Mastocitos



Ambiente local pro inflamatorio



Incrementos sistémicos en marcadores proinflamatorios

Estructuras vasculares no se expanden a la misma velocidad



Hipoxia local  
Respuesta pro fibrótica



Daño a células endoteliales

La maquinaria secretora de los adipocitos se satura



Reducción en la liberación de adipocinas sensibilizantes a la insulina (adiponectina)

Aumentan niveles de cortisol local  
Receptores de citocinas proinflamatorias  
Ácidos grasos libres



Reducción de sensibilidad a la insulina

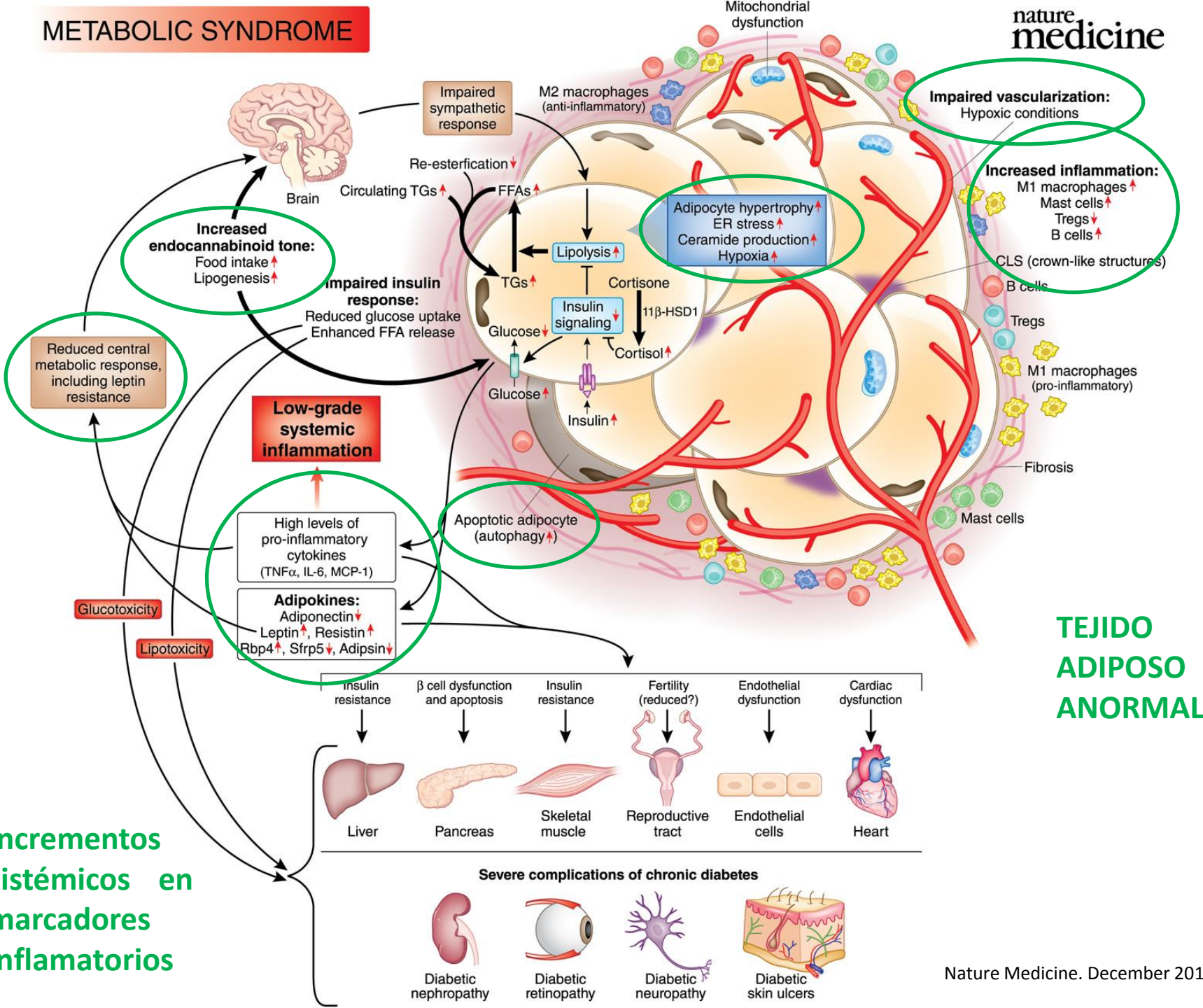


Almacenamiento de lípidos en tejido no adiposo



# METABOLIC SYNDROME

nature  
medicine



Incrementos  
sistémicos en  
marcadores  
inflamatorios

## ADIPOCITO SALUDABLE:

Bajo grado de inflamación

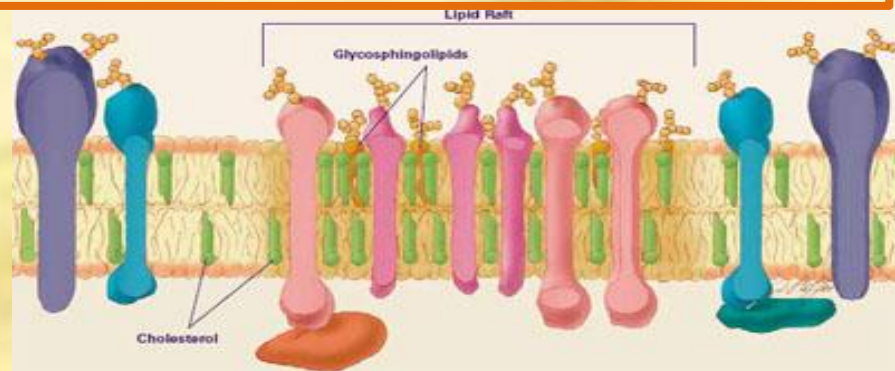
Alto grado de sensibilidad a la insulina

Gotas lipídicas de pequeño tamaño

Captación efectiva de ácidos grasos debido al incremento de niveles de lipoprotein lipasa (en la superficie celular)

## HOMEOSTASIS METABÓLICA DEL ADIPOCITO

Ácidos grasos introducidos a la célula a través de un proceso mediado por la proteína transportadora de ácidos grasos que es probable que tenga lugar en microdominios lipídicos



Insulina reduce la actividad de las lipasas favoreciendo la acumulación de triglicéridos en las gotas lipídicas.

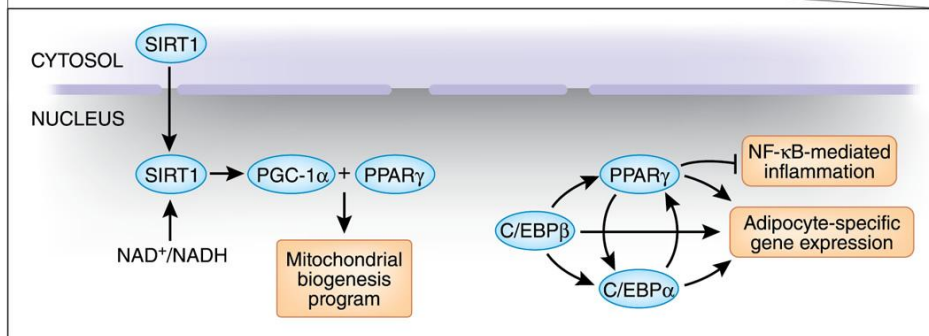
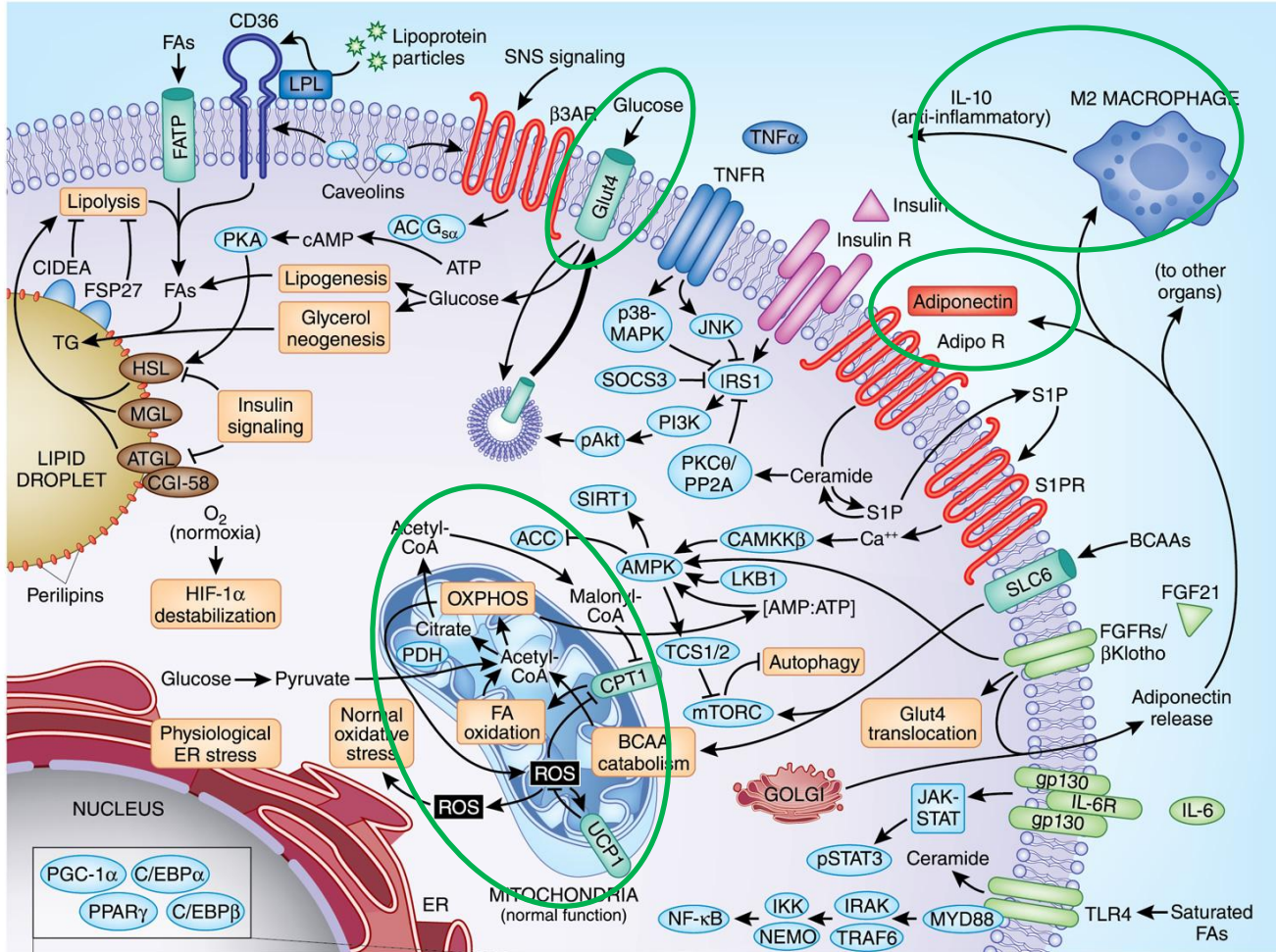
Sensibilidad a la insulina manera efectiva mejora la estabilidad del conjunto de transportador de glucosa GLUT4 de la membrana plasmática, favoreciendo la captación de glucosa

Glucosa es convertida en lípidos vía lipogénesis y eventualmente en triglicéridos via glicerol neogénesis, de esta forma, la energía externa puede ser almacenada para uso posterior.

Adiponectina convierte ceramidas en esfingosinas. Los niveles menores de ceramidas se asocian a mejoramiento de la sensibilidad a la insulina.

La baja inflamación y un alto grado de función mitocondrial desencadena un alto nivel de producción y liberación de adiponectina.





ADIPOCITO SANO

# SINDROME METABÓLICO DEL ADIPOCITO

Adipocitos metabólicamente cambiados:

Alto grado de inflamación y bajo grado de sensibilidad a la insulina

Aumento en el tamaño de las gotas lipídicas

Aumento de adipocitos de gran tamaño dentro de un determinado depósito de grasa

Resistencia a la insulina



Aumenta la tasa de lipólisis

reduce la estabilidad del grupo de transportadores GLUT4 de la membrana plasmática, reduciendo así la captación de la glucosa en el estado postprandial.

Aumentan niveles de ceramidas

Alto grado de inflamación

Alto grado de disfunción mitocondrial



Adiponectina producida a menores niveles



Aumento de especies reactivas de O<sub>2</sub>.



Daño oxidativo de lípidos y proteínas

Aumenta la autofagia



Muerte celular

La rápida expansión de adipocitos da lugar a estrés hipóxico



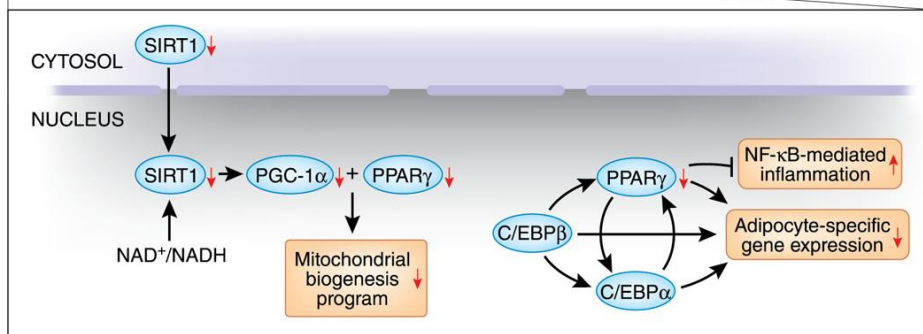
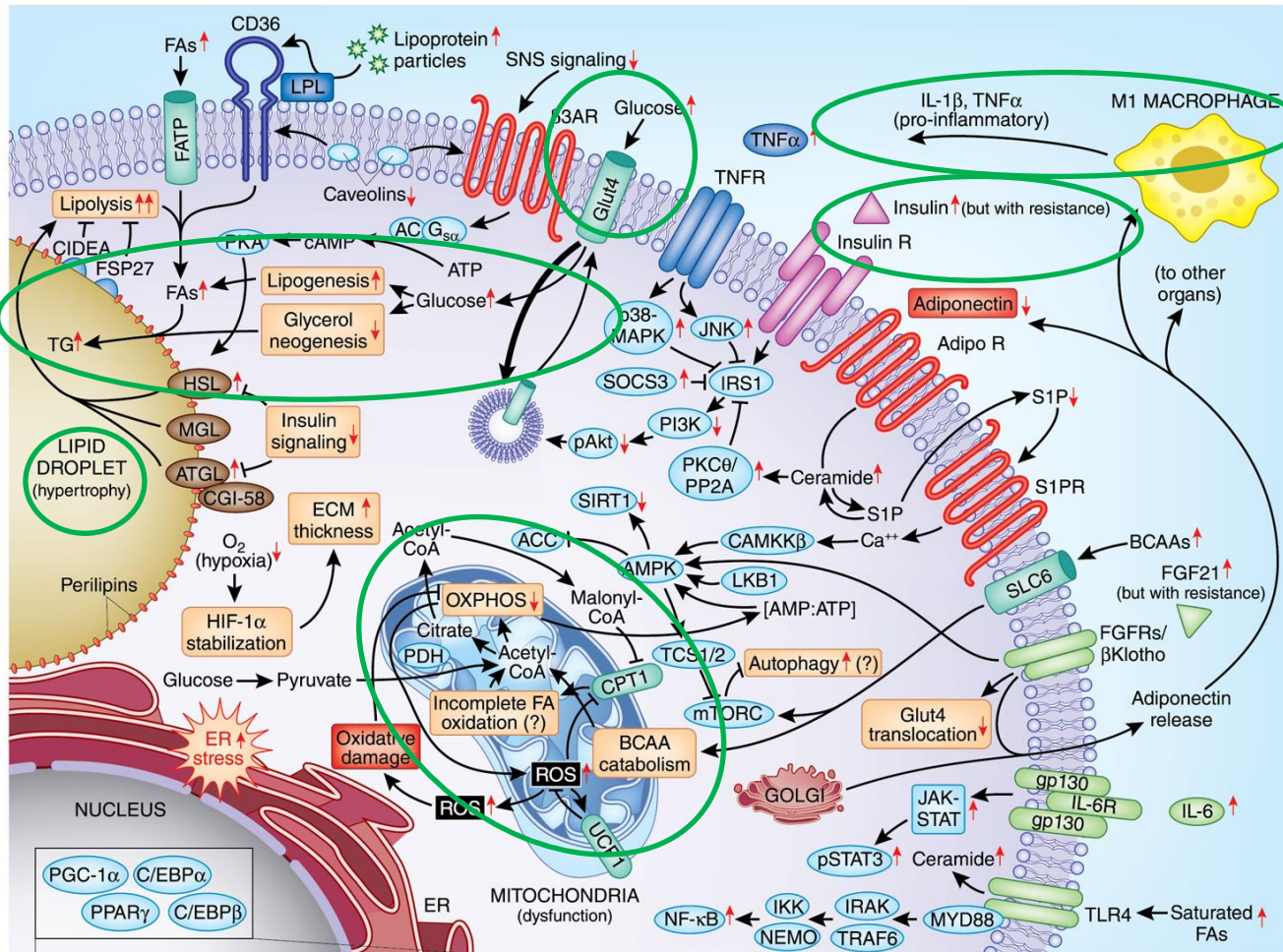
Factor inducible por hipoxia 1 $\alpha$



Estimula fibrosis en el tejido adiposo







## ADIPOCITO ANORMAL



**HOMEOSTASIS  
METABÓLICA  
DIRIGIDA POR LAS  
INTERACCIONES  
DEL MACRÓFAGO  
CON EL TEJIDO  
ADIPOSO**

Interacción entre los macrófagos del tejido adiposo y los adipocitos favorece:  
Inhibición de las vías de inflamación de los adipocitos.  
Mantienen la sensibilidad a la insulina  
Activación de macrófagos "tipo M2"

Inhibición de  $\text{NF-}\kappa\beta$  es mediada por los adipocitos

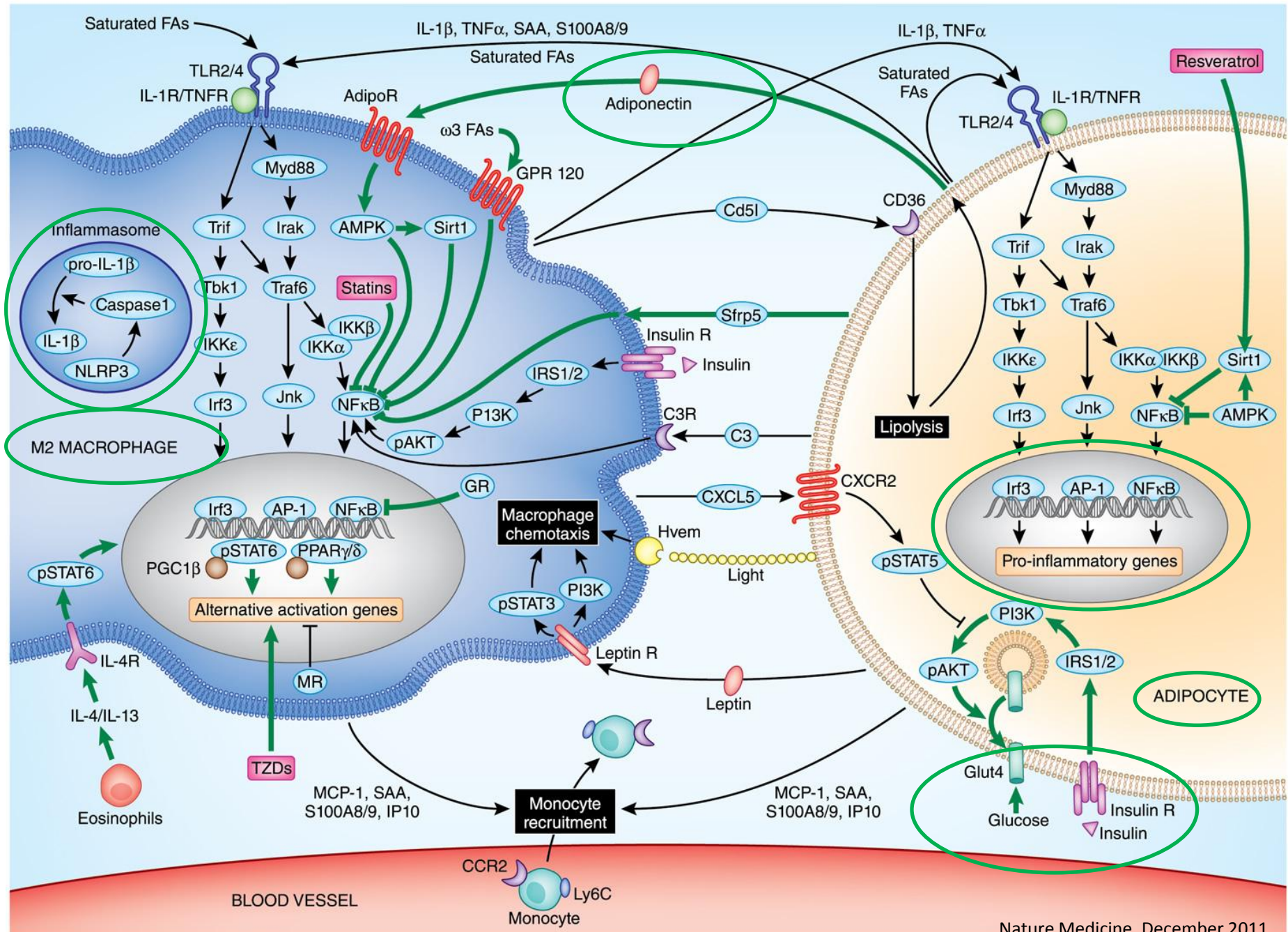
Los descensos en la actividad de  $\text{NF-}\kappa\beta$  disminuye la transcripción de IL-1b

La producción disminuida de ceramidas previene la activación de caspasa-1

Señalización inflamatoria disminuida via receptores Toll like en macrófagos y adipocitos

La producción disminuida de la proteína C3 del complemento por los adipocitos previene la activación de  $\text{NF-}\kappa\text{b}$  en los macrófagos del tejido adiposo

Cambios en los macrófagos del tejido adiposo mantienen:  
La sensibilidad a la insulina en los adipocitos  
Disminuye la producción de factores quimiotácticos  
Disminuye el reclutamiento de monocitos inflamatorios en el tejido adiposo



**SINDROME METABÓLICO DIRIGIDO POR LAS INTERACCIONES DEL MACRÓFAGO CON EL TEJIDO ADIPOSO**

Obesidad:  
Reclutamiento de monocitos inflamatorios en el tejido adiposo  
Inflamación local  
Resistencia a la insulina

Acidos grasos saturados de la dieta activan vías inflamatorias.

Señalización de cascadas inflamatorias y citocinas inflamatorias que causan inhibición de la acción de la insulina en los adipocitos vecinos.

Los macrófagos en el tejido adiposo en la obesidad son "tipo M1"

Los ácidos grasos liberados resultado de un incremento en la lipólisis provoca reclutamiento de más monocitos inflamatorios.

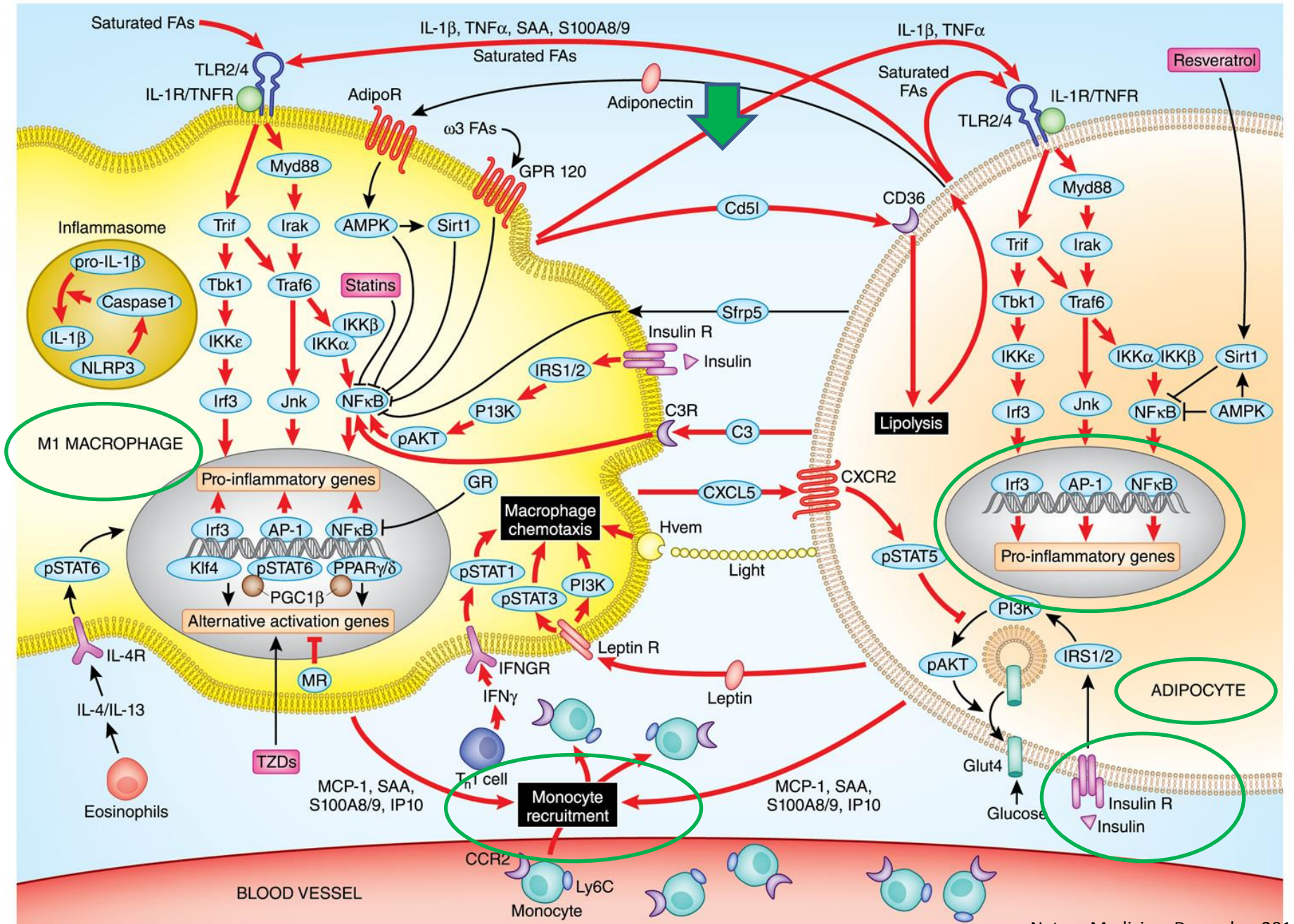
La reducción de adiponectina circulante aumenta la inflamación

La inflamación local derivada de los adipocitos se extiende:

Hígado  
Músculo esquelético

Resistencia a la insulina a nivel sistémico.







*Gracias*



## **Diabetes mellitus tipo 2: (ADA)**

- Glucosa plasmática en ayuno  $>126$ mg/dL
- Glucosa 2h posterior a carga de glucosa 200mg/dL
- Paciente en tratamiento con hipoglucemiantes

## **Intolerancia a la glucosa: (ADA)**

- Glucosa en ayuno entre 100-125 mg/dL (GAA)
- Glucosa 2h posterior a glucosa 140-199mg/dL (ITG)

# CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SÍNDROME METABÓLICO

CRITERIO	OBESIDAD ABDOMINAL	TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	HDL (mg/dL)	PRESIÓN ARTERIAL (mmHg)	NIVEL DE GLUCOSA (mg/dL)
OMS (1998)	Indice C-C >0.9 M >0.85 F	>- 150	<35 hombre <39 mujer	>-160/90 >-140/90 modificado	GAA, ITG DM
NCEP-ATP III >3 de ellos	Cintura >102cm M >88 cm F	>150	<40	>130/85	Gluc en ayuno >110 inicial o DM2
IDF (2005) Obesidad central + 2	Cintura >90cm M >80cm F	>150 o tratamiento hipolipemiante	<40 M <50 F Tratamiento hipolipemiante	>130/85 o tratamiento antihipertensivo	>100  DM2
OMS 2009	Indice C-C Puntos definidos por población	>-150 o tratamiento previo	<40 hombre <50 mujer	>-130/85	100mg/dL , tratamiento para hiperglucemia