

¿El Síndrome Metabólico es originado en el tejido adiposo?

¿The metabolic syndrome is originated in adipose tissue?

Fernando Rodríguez Sanabria¹.

Palabras clave: Esteatosis, LDL-KO, ApoE-KO, síndrome metabólico, factores de transcripción

INTRODUCCIÓN

La obesidad es actualmente considerada un problema de salud en el mundo, por lo menos un billón de personas sufren de sobrepeso, de estas por lo menos 400 millones son obesas y un 25% de ellas sufren del SÍNDROME METABÓLICO. Se considera síndrome metabólico cuando en un mismo individuo se presenta obesidad unida a dos de las siguientes patologías: Dislipidemia, Aterosclerosis, Hígado Graso, Hipertensión Arterial y resistencia a la insulina. Por otra parte es sabido desde hace varios años que en la obesidad se presenta inmunoactivación, aumento en la oxidación celular e inflamación. ¿Dónde reside la relación entre obesidad, metabolismo y sistema inmune? Parece que el origen de la vida tiene respuestas a este interrogante y es que lo mínimo para sobrevivir que seguramente necesitaron los primeros organismos vivos fue un sistema metabólico que les permitiera acceder a fuentes energéticas de manera eficiente y un sistema inmune que utilizara esa energía para luchar contra posibles patógenos. Más tarde en la evolución se ha evidenciado que por ejemplo insectos como la *Drosophila* posee una unidad funcional llamada “el cuerpo graso” en donde hay células responsables del metabolismo, células de reserva energética y células del sistema inmune. Después de 600 años de evolución el ser humano tiene las mismas células pero en órganos diferentes.

Así, moléculas producidas en el tejido adiposo como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), y la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), están involucradas en la activación de vías de señalización que perpetúan un estado inflamatorio crónico mientras se mantenga un consumo excesivo de alimentos ricos en energía. Estas vías de señalización involucran la vía de señalización de las proteínas MAPK entre las que están la c-junk y la IKK que a su vez activan en el núcleo factores de transcripción que tienen que ver con la regulación de genes que producen proteínas que causan resistencia a la insulina en todo el organismo. Entre los órganos más afectados está el hígado, el páncreas y el músculo. Queda clara la relación molecular entre obesidad, sistema inmune y resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina condiciona un aumento de ácidos grasos provenientes del tejido adiposo y un aumento plasmático de la glucosa que serán tomados por el hígado. Si hay un continuo y exagerado consumo de alimentos ricos en energía el hígado capta esa glucosa y los ácidos grasos que en condiciones normales son sustratos convertidos finalmente en triacilglicérols y sacados fuera de este órgano por medio de las lipoproteínas de muy baja densidad hasta el punto en que el hígado agota la capacidad de sacar los lípidos en exceso e inicia entonces un proceso de acumulación exagerada de grasa en este órgano originándose lo que se conoce como el hígado graso o esteatosis hepática. Por otra parte

1. Facultad de Salud. Departamento de Ciencias Básica. Escuela de Medicina. Universidad Industrial de Santander.

Correspondencia: Fernando Rodríguez Sanabria. Biólogo, MSc, PhD. Docente del Departamento de Ciencias Básicas de la Escuela de Medicina, UIS. Carrera 32 N°29-31. Teléfono: 6344000, extensión: 3159. E-mail: frodrig@uis.edu.co

Resúmenes del congreso

el exceso de glucosa ocasionada por la resistencia a la insulina hace que a nivel del endotelio se produzca menos óxido nítrico que condiciona un aumento de la aterosclerosis.

En el artículo presentado partimos de la hipótesis de que modelos animales diferentes utilizados para el estudio de la aterosclerosis como los ratones deficientes en el gen que traduce para el receptor de las LDL (LDLr KO), y los ratones deficientes en la apolipoproteína E (ApoE KO), cuando se alimentan con una dieta rica en grasa y colesterol presentan una respuesta hepática diferente a este estímulo nutricional.

Objetivo

Evaluar la respuesta inflamatoria hepática a una dieta rica en grasa y colesterol en dos modelos animales con diferente carga genética y defecto metabólico.

METODOLOGÍA

Ratones LDL-KO Y ApoE-KO de la cepa C57BL/6J sometidos a una dieta rica en grasa y colesterol (dieta con 20% en grasa saturada y 0,25% de colesterol) durante 4 meses, al cabo de los cuales son sacrificados, la sangre total y el hígado fueron almacenadas en congelador a -40°C hasta el momento de hacer los análisis correspondientes. En el plasma fue determinada la concentración de glucosa, Triglicéridos, e insulina siempre comparándolos contra unos controles de los mismos animales sin dieta. En el hígado se analizaron la expresión de genes involucrados con el metabolismo del colesterol utilizando Kits para expresión génica de Quiagen, y la expresión de factores de transcripción nucleares como el ATF-2, c- myc, STAT-1 y c-Jun por medio de la técnica tipo ELISA de unión al DNA llamada TransAM. La Esteatosis fue evaluada mediante técnicas de tinción de cortes de tejido hepático utilizando la técnica de hematoxilina-eosina y la determinación de la presencia de los macrófagos hepáticos fueron analizados utilizando anticuerpos contra la proteína F4/80, una proteína de la superficie de los macrófagos en el ratón.

RESULTADOS

Los ratones LDL-KO aumentan de peso significativamente más que los ApoE- KO y además estos mismos presentaron más glucosa en el plasma y una mayor resistencia a la insulina. En cuanto a los factores de transcripción, los LDL-KO presentaron aumento de factores de transcripción involucrados en vías metabólicas que tienen que ver con lipogénesis como el ATF-2 mientras que los ratones ApoE-KO presentaron aumento en la expresión de factores de transcripción que tienen que ver con procesos inflamatorios y gasto energético como el c-myc, STAT-1, y el c-jun.

CONCLUSIONES

En respuesta a un mismo estímulo nutricional el modelo LDLr KO es más susceptible a desarrollar obesidad y esteatosis hepática, mientras el modelo animal ApoE-KO es más susceptible a desarrollar inflamación hepática. Si se quiere extrapolar este resultado al ser humano podríamos decir que ante consumo exagerado en alimentos ricos en energía la respuesta hepática será diferente pues al parecer esta depende de la carga genética involucrada en cada individuo.

REFERENCIAS

1. Capeau J. Insulin resistance and steatosis in humans. *Diabetes and Metabolism* 2008; 34:649-457.
2. Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M., Iwaki M. and Yamada Y. Increased oxidative stress in obesity and impact on metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation* 2004;114(12):1752-1761.
3. Rull A., Rodríguez-Sanabria F., Aragonés G., Marsillach J., Beltrán R., Alonso-Villaverde C., Camps J. and Joven J. Hepatic monocyte chemoattractant protein-1 is upregulated by dietary cholesterol and contributes to liver steatosis. *Cytokine* 2009;48:273-279.
4. Schug T. and Li X. Sirtuin 1 in Lipid metabolism

Resúmenes del congreso

- and obesity. *AnnMed*2011;43 (3)198-211.
5. Matthieu P., Lemieux I. and Després J-P. Obesity, inflammation and cardiovascular risk. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*2010;87(4):407-416.
 6. Kaneto H., Katakami N., Matsuhisa M., Matsuoka T. Role of reactive oxygen species in the progression of Type 2 Diabetes and Atherosclerosis. *Mediators of Inflammation*2009;2010.
 7. Wellen K. and Hotamisligil G. Inflammation, stress and diabetes. *The Journal of Clinical Investigation*2005;115(5):1111-1119.
 8. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*.2006;14:444:860-7.
-