



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

MEMORIA TRABAJO FIN DE MÁSTER

INFLUENCIA DEL SISTEMA INMUNITARIO EN EL SÍNDROME METABÓLICO

MÁSTER INTERUNIVERSITARIO DE NUTRICIÓN Y

METABOLISMO

CURSO 2023-2024

Presentado por: Paula Jarquín Salas

Supervisado por: Carme Pelegrí Gabaldà

Tutora URV: Francisca Bravo Vazquez

Abreviaturas

ACC	Acetil-CoA Carboxilasa
ChREBP	Carbohydrate-Responsive Element-Binding Protein
DAG	Diacilglicerol
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
eNOS	Óxido Nítrico Sintasa Endotelial (Endothelial Nitric Oxide Synthase)
FAS	Ácido Graso Sintasa (Fatty Acid Synthase)
HDL	Lipoproteínas de Alta Densidad (High-Density Lipoproteins)
IL-6	Interleucina 6
LDL	Lipoproteínas de Baja Densidad (Low-Density Lipoprotein)
LPS	Lipopolisacáridos
NAFLD	Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
NASH	Esteatohepatitis No Alcohólica (Non-Alcoholic SteatoHepatitis)
NO	Óxido Nítrico
NOX	NADPH Oxidasa
PUFA	Ácidos Grasos Poliinsaturados (Polyunsaturated Fatty Acids)
RE	Retículo Endoplásmico
ROS	Especies Reactivas de Oxígeno (Reactive Oxygen Species)
SIRD	Severe Insulin-Resistant Diabetes
SM	Síndrome Metabólico
SREBP-1c	Sterol Regulatory Element-Binding Protein-1c
TNF-α	Factor de Necrosis Tumoral Alfa
UPR	Respuesta de la Proteína Desplegada (Unfolded Protein Response)

Índice

Resumen	1
1. Introducción	2
2. Objetivos	5
3. Metodología	6
4. Resultados y Discusión	7
4.1 Factores fisiopatológicos y dietéticos que contribuyen al desarrollo del síndrome metabólico	7
4.1.1 Resistencia a la insulina	7
4.1.2 Disfunción endotelial	9
4.2 Impacto de la dieta en la producción de ácidos grasos, lipotoxicidad y regulación de la homeostasis de la glucosa y los lípidos	11
4.2.1 Mecanismos moleculares de la lipogénesis de novo	12
4.2.2 Lipotoxicidad	12
4.2.3 Mecanismos de lipotoxicidad	13
4.2.4 Impacto de la dieta	14
4.3 Interacción entre el síndrome metabólico y el sistema inmunitario	15
4.3.1 Inflamación y síndrome metabólico	15
4.4 Mecanismos moleculares y celulares	17
4.5 Nuevas tendencias en nutrición de precisión y terapias para el síndrome metabólico	18
5 Conclusiones	21
6 Bibliografía	23

Resumen

El Síndrome Metabólico (SM) es una condición compleja que incluye resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión y obesidad central, factores que aumentan el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2. Este trabajo estudia la relación entre el SM y el sistema inmunitario, con un enfoque particular en la inflamación crónica de bajo grado, que se ha identificado como un elemento clave en la progresión de esta enfermedad.

La inflamación crónica, impulsada por citoquinas y adipocinas proinflamatorias como el TNF- α y la IL-6, afecta la señalización de la insulina, perjudicando y agravando la resistencia a la insulina, y altera el equilibrio glucémico. Además, se analizó como la dieta influye en la producción de ácidos grasos y en la acumulación de lípidos en el cuerpo, un proceso que contribuye significativamente al desarrollo del SM. En particular, dietas altas en grasas saturadas y azúcares simples se asocian con un aumento de lipogénesis en el hígado y la acumulación de lípidos en otros tejidos, lo que agrava el estado inflamatorio y la resistencia a la insulina.

La disfunción endotelial, característica del SM, se ve aumentada por el estrés oxidativo, que daña las células y agrava la resistencia a la insulina. Este trabajo también revisa nuevas estrategias terapéuticas, como la nutrición personalizada y el uso de agonistas del receptor GLP-1, que han mostrado beneficios en la mejora del control glucémico, la reducción de la inflamación y la pérdida de peso.

En conclusión, es fundamental seguir investigando para entender mejor los mecanismos que vinculan el SM con el sistema inmunitario, lo que permitirá desarrollar tratamientos más efectivos y personalizados que mejoren la salud de quienes padecen esta condición.

1. Introducción

El síndrome metabólico (SM) es una red compleja de riesgos cardiometabólicos que aumentan la posibilidad de desarrollar enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y una mayor tasa de mortalidad.

La prevalencia del SM varía según la región y los criterios utilizados, pero se ha estimado que se encuentra entre el 20% y el 25% de la población. Además, la enfermedad de hígado graso no alcohólico, con una prevalencia del 24%, está estrechamente relacionada con el desarrollo de DM2 y otras características del SM (Ford y Dietz, 2005).

Diversos factores fisiopatológicos contribuyen al SM, siendo la dieta un elemento crucial en la producción de ácidos grasos, la lipotoxicidad y la regulación de la homeostasis de la glucosa y los lípidos (Trauner y col., 2010). El control de estos procesos mediante intervenciones dietéticas es esencial para el manejo efectivo del SM. Los criterios diagnósticos de este síndrome incluyen: un perímetro abdominal mayor a 90 cm en hombres y 80 cm en mujeres; niveles de triglicéridos superiores a 150 mg/dL; niveles de HDL menores de 40 mg/dL en hombres y 50 mg/dL en mujeres; una presión arterial sistólica superior a 130 mm Hg y/o diastólica superior a 85 mm Hg; y niveles de glucosa en ayunas superiores a 100 mg/dL. Para diagnosticar el SM, se deben cumplir al menos tres de estos cinco criterios (Samson y col., 2014).

Además de los criterios diagnósticos, es importante considerar los factores de riesgo y las causas principales del SM, entre los que se incluyen la obesidad, la diabetes tipo 2 y el sedentarismo, junto con cambios en la oferta y preferencias alimentarias hacia dietas altas en calorías y bajas en nutrientes. Sin embargo, los datos de prevalencia sugieren que no se trata solo de estas variables. Hay factores adicionales, como polimorfismos genéticos y factores socioculturales, que afectan de manera diferente a diversos grupos étnicos (Moore y col., 2017).

Hasta ahora, se pensaba que estos eran los factores de riesgo principales. Sin embargo, sabemos que el sistema inmunitario también juega un papel crucial. Este factor inmunológico no se ha incluido en los modelos actuales, pero su impacto es significativo y se ha descrito que una deficiencia en el sistema inmunitario puede alterar la sensibilidad al consumo de grasa (Bai y col., 2019).

El sistema inmunitario, tradicionalmente conocido por su papel en la defensa contra infecciones, ha demostrado tener una participación crucial en la fisiopatología del SM. La inflamación crónica de bajo grado, característica de esta condición, se considera un vínculo fundamental entre el SM y diversas patologías asociadas. Los adipocitos, células del tejido adiposo, no solo actúan como depósitos de energía, sino también como órganos endocrinos que secretan diversas citoquinas y adipocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina 6 (IL-6), que contribuyen a la inflamación sistémica (Hotamisligil, 2006).

Estudios recientes han revelado que la obesidad, un componente central del SM, induce un estado proinflamatorio que altera la función inmunitaria. La acumulación de tejido adiposo visceral desencadena la infiltración de macrófagos y otras células inmunitarias en el tejido adiposo, promoviendo la secreción de citoquinas inflamatorias. Este ambiente inflamatorio crónico perpetúa la resistencia a la insulina, exacerbando el riesgo de diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares (Lumeng y Saltiel, 2017).

Además, la disfunción inmunitaria asociada al SM no se limita al tejido adiposo. Diversas evidencias sugieren que el hígado, el músculo esquelético y el páncreas también sufren inflamación crónica y disfunción inmunitaria, contribuyendo al desarrollo y la progresión del SM. La inflamación hepática, conocida como esteatohepatitis no alcohólica (Non-Alcoholic SteatoHepatitis, NASH), está estrechamente relacionada con la resistencia a la insulina y la progresión a cirrosis y cáncer hepático (Musso y col., 2020).

El entendimiento de la relación entre el SM y el sistema inmunitario ha evolucionado significativamente, con investigaciones actuales enfocadas en desentrañar los mecanismos moleculares y celulares subyacentes. La identificación de estos mecanismos abre nuevas perspectivas para el desarrollo de estrategias terapéuticas que no solo aborden los factores de riesgo metabólico, sino que también modulen la respuesta inmunitaria para reducir la inflamación crónica y mejorar los resultados clínicos en pacientes con SM (Olefsky y Glass, 2021).

El síndrome metabólico y su relación con el sistema inmunitario es un área de investigación dinámica y crucial para la medicina moderna. Comprender esta interacción

compleja es esencial para desarrollar intervenciones efectivas que puedan mitigar el impacto de esta condición en la salud global (Esser y col., 2021).

Este trabajo de fin de máster se enfoca en hacer una revisión bibliográfica para estudiar la interacción entre el SM y el sistema inmunitario.

2. Objetivos

Los objetivos del presente trabajo son los siguientes:

1. Analizar los factores fisiopatológicos y dietéticos que contribuyen al desarrollo del SM.
 - Evaluar el impacto de la dieta en la producción de ácidos grasos, la lipotoxicidad y la regulación de la homeostasis de la glucosa y los lípidos.

2. Estudiar el papel del sistema inmunitario en la fisiopatología del SM.
 - Investigar cómo la inflamación crónica de bajo grado mediada por citoquinas y adipocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6) contribuye al desarrollo del SM.
 - Estudiar la infiltración de macrófagos y otras células del sistema inmunitario en el tejido adiposo y su relación con la resistencia a la insulina y otras complicaciones metabólicas.

3. Metodología

Este trabajo es una revisión bibliográfica con el propósito de analizar y entender la relación entre los factores fisiopatológicos, dietéticos y el sistema inmunitario en el desarrollo del SM. Para lograr los objetivos propuestos, se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva y sistemática de literatura científica reciente y relevante en bases de datos reconocidas.

En primer lugar, se recopiló información general sobre el síndrome, incluyendo sus características fisiopatológicas y la interacción con el sistema inmunitario. Se consultaron definiciones y conceptos básicos en diccionarios médicos en línea. Esta primera fase permitió una comprensión básica de los aspectos esenciales del SM y su relación con la inflamación crónica y la resistencia a la insulina.

En segundo lugar, se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando la plataforma PubMed, desarrollada por el NCBI, que proporciona acceso a diversas bases de datos, incluida Medline, fundamental en el ámbito de la salud. Los términos de búsqueda empleados incluyeron combinaciones como "metabolic syndrome OR adipokines," "metabolic syndrome AND immune system," "metabolic syndrome AND chronic inflammation," "metabolic syndrome OR precision nutrition," and "metabolic syndrome AND therapeutic approach."

La mayoría de la documentación obtenida provino de artículos científicos, revisiones clínicas y estudios recientes que abordan los factores dietéticos y la respuesta inmunitaria en el SM. Se priorizó la literatura publicada en los últimos cinco años para asegurar que los datos fueran actuales y relevantes. Sin embargo, debido a la complejidad del tema, también se incluyeron estudios fundamentales previos que aportan una base sólida para la comprensión de los mecanismos involucrados.

4. Resultados y Discusión

4.1 Factores fisiopatológicos y dietéticos que contribuyen al desarrollo del síndrome metabólico

Los factores fisiopatológicos y dietéticos desempeñan un papel crucial en el desarrollo del SM. Dentro de este marco, el sistema inmunitario también está implicado en la patogénesis de este síndrome. A continuación, se detallan algunos de los mecanismos claves involucrados.

4.1.1 Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina es un factor central en el desarrollo del síndrome metabólico (SM). Esta condición se caracteriza por una disminución en la capacidad de las células para responder a la insulina, lo que lleva a hiperglicemia y eventualmente a diabetes tipo 2. Un contribuyente significativo a esta condición es la inflamación crónica de bajo grado, mediada por el sistema inmunitario. Adipocinas inflamatorias como el TNF- α y la IL-6, producidas por el tejido adiposo, están elevadas en individuos con SM y se asocian con una reducción en la sensibilidad a la insulina (Saltiel y col., 2021).

Sin embargo, es importante considerar que, aunque la resistencia a la insulina es claramente un biomarcador de mala salud metabólica, también debe considerarse un mecanismo de defensa utilizado por los tejidos críticos contra la hiperinsulinemia y la sobrecarga de nutrientes. En este sentido, se presenta un nuevo marco conceptual que reevalúa el papel de la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina dentro del síndrome metabólico en cual se presenta en la Figura 1 (Nolan y Prentki, 2019).

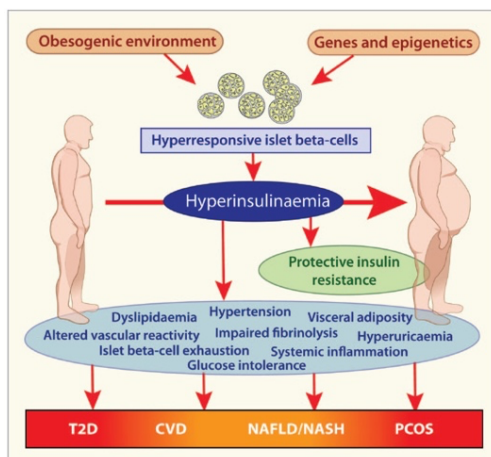


Figura 1. Relación entre la hiperinsulinemia, la resistencia a la insulina y el SM. Este marco conceptual presentado sugiere que la hiperinsulinemia, causada por una hiperreactividad de las células β en individuos con predisposición genética o epigenética, es el principal motor del SM y sus complicaciones asociadas, como la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares. La resistencia a la insulina, en lugar de ser la causa directa de estas patologías, actúa más como un mecanismo de defensa frente al estrés metabólico.

Dentro de este nuevo marco conceptual, se considera que la hiperinsulinemia precede y provoca la resistencia a la insulina. Factores como la genética, la epigenética y las exposiciones ambientales tempranas pueden predisponer a un individuo a la hiperreactividad de las células β . Una vez que la hiperinsulinemia se establece, provoca una serie de respuestas adaptativas en los tejidos periféricos, que incluyen el hígado, los músculos y el tejido adiposo, lo que lleva a la resistencia a la insulina como un mecanismo protector para evitar la sobrecarga de nutrientes y el daño celular (Nolan y Prentki, 2019).

Además, en el hígado, la hiperinsulinemia estimula la síntesis de lípidos y la gluconeogénesis, lo que contribuye a la acumulación de grasa hepática y a la resistencia a la insulina hepática. En el músculo esquelético, la resistencia a la insulina reduce la captación de glucosa, lo que contribuye a la hiperglucemia. Esto es visto como un mecanismo para proteger el tejido del estrés metabólico causado por niveles excesivos de insulina y nutrientes. En el tejido adiposo, la hiperinsulinemia favorece la lipogénesis, lo que lleva a la expansión del tejido adiposo y a la liberación de ácidos grasos libres, que

exacerban la resistencia a la insulina en otros tejidos. La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina también provoca un estado proinflamatorio, donde las citoquinas inflamatorias como TNF- α e IL-6 juegan un papel clave en la exacerbación de la resistencia a la insulina en la progresión del SM (Nolan y Prentki, 2019).

Por lo tanto, este marco conceptual tiene importantes implicaciones para el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos dirigidos al SM y, en particular, al subgrupo de diabetes tipo 2 conocido como SIRD (Severe Insulin-Resistant Diabetes). Estos enfoques deben centrarse en la prevención o supresión de la hipersecreción de las células β , en lugar de simplemente tratar de reducir los niveles elevados de glucosa y otros nutrientes en la sangre, ya que tales enfoques puede anular el papel protector de la resistencia a la insulina (Nolan y Prentki, 2019).

Finalmente, aunque la investigación sobre los mecanismos del fallo de las β y la resistencia a la insulina sigue siendo crucial, se requiere un enfoque mayor en los mecanismos que impulsan la hipersecreción de insulina, tanto desde una perspectiva genética como epigenética, incluyendo factores que se adquieren durante las etapas tempranas de la vida.

4.1.2 Disfunción endotelial

La disfunción endotelial es otra característica fundamental del SM y se manifiesta como la incapacidad del endotelio para realizar funciones normales como la regulación de la vasodilatación, la homeostasis vascular y la respuesta inflamatoria. Esta disfunción es un precursor como la aterosclerosis y otras enfermedades cardiovasculares comunes en pacientes con SM (Kabwe y col., 2023)

Entre los mecanismos que subyacen a la disfunción endotelial se encuentran:

- Reducción de la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO): El NO es crucial para la vasodilatación, y su producción disminuida es una característica del SM. Esta reducción puede ser causada por factores como la hiperglucemia, la resistencia a la insulina y niveles elevados de ácidos grasos libres, que aumentan el estrés oxidativo, inactivando el NO y reduciendo la expresión de eNOS (Karam y col., 2020).

- Aumento del estrés oxidativo: Las especies reactivas de oxígeno (Reactive oxygen species, ROS) desempeñan un papel crucial tanto en procesos fisiológicos normales como en respuestas patológicas que contribuyen al desarrollo y progresión del SM. En condiciones normales, las ROS participan en la señalización celular y la regulación de funciones biológicas, como la modulación de factores de transcripción y la activación de vías celulares relacionadas con la proliferación y supervivencia celular. Las principales fuentes intracelulares de ROS son las mitocondrias, a través de la fosforilación oxidativa, y las enzimas NADPH oxidasa (NOX), particularmente NOX2 y NOX3, que están implicadas en condiciones patológicas (DeVallance y col., 2019).

Sin embargo, en el contexto del SM, la sobreproducción de ROS, estimulada por factores como la hiperglucemia, la dislipidemia y la inflamación crónica, conduce a un estado de estrés oxidativo (Touyz y col., 2020). Este estrés oxidativo resulta en daño celular mediante la peroxidación lipídica, la modificación oxidativa de proteínas y el daño al ADN, lo que perpetúa la disfunción metabólica y la inflamación. Además, la acumulación de ROS interfiere con la señalización redox normal, promoviendo vías proinflamatorias y profibróticas, lo que exacerba la resistencia a la insulina, la disfunción endotelial y el daño a órganos diana (Scioli y col., 2020).

Los mecanismos de las ROS y su papel en el desarrollo del síndrome metabólico se muestran en la Figura 2.

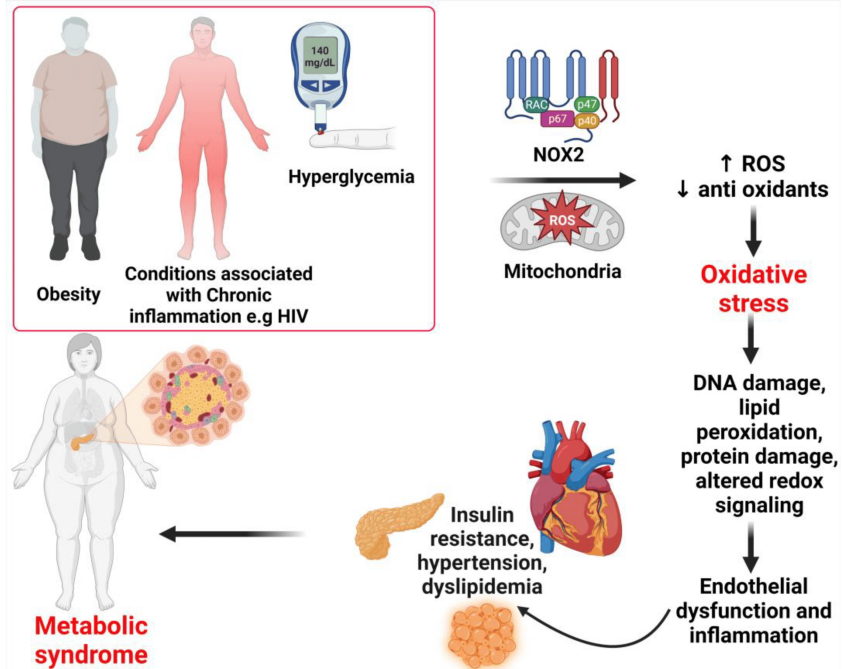


Figura 2. Mecanismos del SM. En condiciones patológicas como la obesidad, la inflamación crónica y la hiperglucemia, se genera un exceso de especies reactivas de oxígeno (ROS) a través de la activación de enzimas en el citosol, la membrana y las mitocondrias. Este aumento en ROS, junto con el agotamiento de antioxidantes, causa estrés oxidativo, que daña las células y altera los procesos de oxidación-reducción. Esto conduce a la disfunción endotelial, que promueve la resistencia a la insulina, hipertensión, dislipidemia y el desarrollo del SM (Scioli y col., 2020).

4.2 Impacto de la dieta en la producción de ácidos grasos, lipotoxicidad y regulación de la homeostasis de la glucosa y los lípidos

La producción de ácidos grasos en el organismo, particularmente en el hígado, está fuertemente influenciada por la dieta. Este proceso conocido como lipogénesis de novo, se refiere a la síntesis de ácidos grasos a partir de precursores no lipídicos, principalmente carbohidratos. La calidad y cantidad de nutrientes consumidos pueden modificar significativamente este proceso, contribuyendo así al desarrollo del SM (Dentin y col., 2019).

4.2.1 Mecanismos moleculares de la lipogénesis de novo

La lipogénesis de novo es un proceso regulado por varios factores de transcripción y enzimas clave. Entre los más importantes están el SREBP.1c (Sterol Regulatory Element-Binding Protein- 1c) y el ChREBP (Carbohydrate- Responsive Element-Binding Protein), que juegan papeles cruciales en la regulación de genes que codifican enzimas lipogénicas, como la acetil-CoA carboxilasa (ACC) y la ácido graso sintasa (Fatty Acid Synthase, FAS) (Postic y Girard, 2008).

- **SREBP-1c:** este factor de transcripción se activa en respuesta a niveles elevados de insulina y glucosa. La insulina, como bien sabemos, es una hormona clave en el metabolismo de los carbohidratos, promueve la translocación de SREBP-1c desde el retículo endoplasmático hasta el núcleo, donde activa la expresión de genes que facilitan la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos (Horton y col., 2002). Según un estudio de Shimano y col., (2018), una dieta alta en carbohidratos, especialmente azúcares simples, incrementa significativamente la activación de SREBP-1c, aumentando así la lipogénesis en el hígado y contribuyendo a la acumulación de grasa hepática.

- **ChREBP:** otro factor de transcripción que se activa en respuesta a altos niveles de glucosa. Este factor es particularmente sensible a la concentración de glucosa en las células hepáticas (Uyeda y Repa, 2006). Un estudio de Dentin y col., (2019) demostró que dietas ricas en fructosa, un tipo de azúcar simple, activan de manera importante a ChREBP, llevando a una mayor producción de ácidos grasos. La fructosa se metaboliza principalmente en el hígado y es un potente inductor de la lipogénesis, incrementando la síntesis de triglicéridos y contribuyendo al desarrollo de hígado graso no alcohólico y resistencia a la insulina (Softic y col., 2019).

4.2.2 Lipotoxicidad

La lipotoxicidad se refiere el daño celular inducido por la acumulación de lípidos en tejidos no adiposos como el hígado, el músculo esquelético, el páncreas y el corazón. Este fenómeno no solo afecta solo a los tejidos periféricos, sino que también tiene implicaciones sistémicas que contribuyen al desarrollo y la progresión del SM que sabemos que se caracteriza por una condición compleja caracterizada por la presencia de resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión arterial y obesidad central y que

todas ellas están vinculadas a un riesgo elevado de enfermedades cardiovasculares (Rochlani y col., 2017).

4.2.3 Mecanismos de lipotoxicidad

- **Acumulación de Intermediarios lipídicos:** En condiciones normales, los ácidos grasos son almacenados de manera segura en el tejido adiposo. Sin embargo, en estados de sobrealimentación o disfunción adiposa, los lípidos se desvían hacia otros tejidos (Figura 3). La acumulación de intermediarios lipídicos tóxicos, como diacilgliceroles (DAG) y ceramidas, en el músculo y el hígado se ha identificado como un factor clave en la inducción de resistencia a la insulina. Estos lípidos afectan las vías de señalización de la insulina, reduciendo su eficacia y promoviendo la inflamación y la apoptosis celular. Según un estudio reciente, la acumulación de ceramidas juega un papel crucial en la exacerbación de la lipotoxicidad en el contexto del SM (Chaurasia y col., 2021)

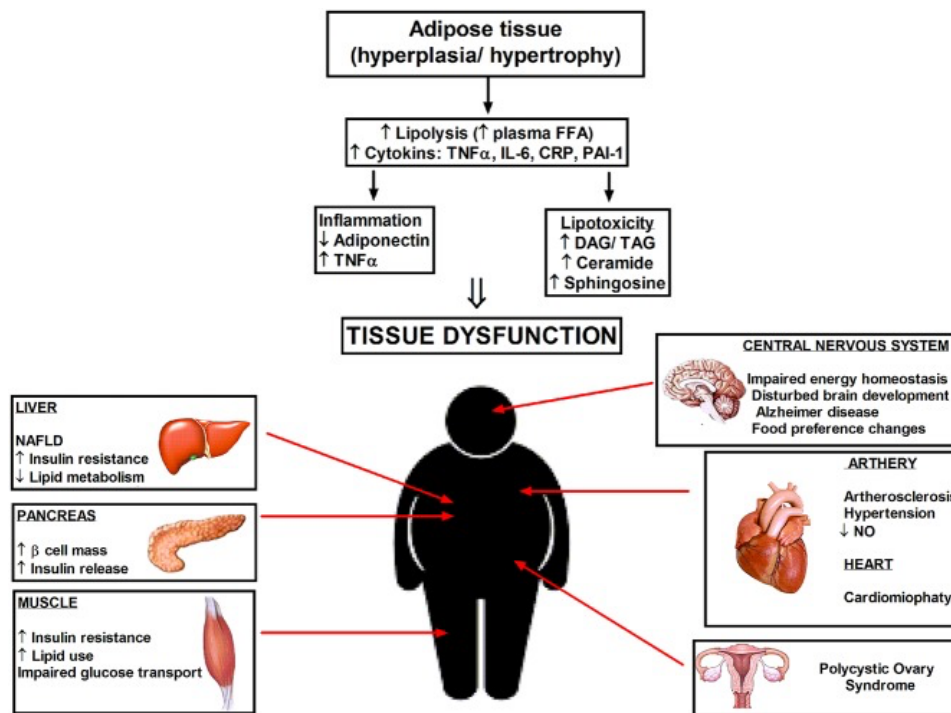


Figura 3. Efectos de la acumulación de lípidos en diversos tejidos. La hiperplasia e hipertrofia del tejido adiposo inducen inflamación sistémica y lipotoxicidad debido al aumento de citoquinas y la acumulación de metabolitos lipídicos en tejidos no aptos para almacenar grasa. Los niveles elevados de ceramidas en adipocitos agrandados provocan disfunciones en varios órganos contribuyendo a la resistencia a la insulina y a la NAFLD (Sokolowska y col., 2019).

- **Estrés del retículo endoplasmático:** La acumulación de lípidos puede inducir estrés en el retículo endoplasmático, y este estrés del RE activa la respuesta de una proteína desplegada (nombre completo, UPR), que intenta restaurar la homeostasis celular. Sin embargo, una activación crónica de esta proteína puede llevar a la apoptosis y disfunción celular, contribuyendo a la progresión del SM (Han y col., 2016).

- **Disfunción mitocondrial:** La oxidación de ácidos grasos en las mitocondrias es crucial para mantener el equilibrio energético celular. No obstante, una sobrecarga de ácidos grasos puede llevar a una disfunción mitocondrial, caracterizada por una disminución en la capacidad de oxidación de ácidos grasos y un aumento en la producción de ROS. Esto no solo exacerba la lipotoxicidad, sino que también promueve la inflamación crónica y la resistencia a la insulina, lo cual como bien se ha dicho es fundamental en el SM (Jheng y col., 2012).

4.2.4 Impacto de la dieta

- **Producción de ácidos grasos y lipotoxicidad:** Estudios recientes han mostrado que la composición de la dieta, específicamente el tipo de grasas consumidas, es fundamental en la modulación de la producción de ácidos grasos y la prevención de la lipotoxicidad y la producción de ácidos grasos. Por ejemplo, las dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados como el omega 3, pueden disminuir la lipogénesis hepática y mejorar la sensibilidad a la insulina, mientras que dietas ricas en grasas saturadas tienen el efecto contrario (Liu y col., 2017). Además, el consumo excesivo de azúcares refinados, particularmente fructosa, ha sido asociado a un aumento en la síntesis de ácidos grasos y la acumulación de lípidos en el hígado, lo que agrava la lipotoxicidad (Schwarz y col., 2015).

- **Regulación de la homeostasis de la glucosa:** La dieta tiene un impacto significativo en la regulación de la homeostasis de la glucosa. Dietas ricas en hidratos de carbono refinados y bajas en fibra dietética pueden llevar a picos de glucosa en sangre después de las comidas, lo que incrementa la demanda de insulina. A largo plazo, esta hiperinsulinemia compensatoria puede conducir a la resistencia a la insulina, un factor clave en el desarrollo del SM y la diabetes tipo 2 (Slavin, 2013). Por otro lado, una dieta

equilibrada que incluya hidratos de carbono complejos y fibra puede ayudar a mantener niveles estables de glucosa en sangre y mejorar la sensibilidad a la insulina (Slavin, 2013). Alimentos ricos en fibra, como frutas, verduras y granos enteros (cereales?), ralentizan la digestión y absorción de carbohidratos, lo que ayuda a evitar los picos de glucosa y reducir la carga de trabajo del páncreas en la producción de insulina (Ludwig, 2002).

- Regulación de la homeostasis de los lípidos: La homeostasis de los lípidos es crucial para la salud cardiovascular y metabólica. La dieta influye directamente en los niveles de lípidos en sangre, incluidos triglicéridos y colesterol. Las dietas ricas en grasas saturadas y trans están asociadas con un aumento en los niveles de LDL y triglicéridos, lo que aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares (Korakas y col., 2018).

4.3 Interacción entre el síndrome metabólico y el sistema inmunitario

El análisis de la literatura ha demostrado que la interacción entre el SM y el sistema inmunitario es compleja y bidireccional. La inflamación crónica de bajo grado es un componente central de esta interacción, mediada por citoquinas y adipocinas proinflamatorias como el TNF- α y la IL-6, que conecta el SM con varias complicaciones metabólicas y cardiovasculares (Lumeng y Saltiel, 2021).

4.3.1 Inflamación y síndrome metabólico

- Obesidad e inflamación: La obesidad, una característica principal del SM, se asocia con un estado de inflamación crónica. Los adipocitos, además de ser depósitos de energía, actúan como células endocrinas que secretan una variedad de citoquinas y adipocinas proinflamatorias, como el TNF- α y la IL-6. Estas moléculas proinflamatorias juegan un papel crucial en la interferencia con la señalización de la insulina que conduce a la resistencia a la insulina (Hotamisligil, 2020).

En la Figura 4 se ilustra la hipótesis inflamatoria del SM, destacando como la obesidad, junto con factores genéticos y la ingesta de comidas hipercalóricas, conduce a un aumento en la producción de moléculas proinflamatorias como el TNF- α . Este incremento de mediadores inflamatorios genera un ambiente de estrés oxidativo e inflamación, exacerbado por la expansión del tejido adiposo y la hipoxia resultante. Este

estado inflamatorio perpetuado activa rutas que culminan en la fosforilación anormal del sustrato del receptor de insulina, contribuyendo directamente al desarrollo de la resistencia a la insulina (Turnbaugh y col., 2006).

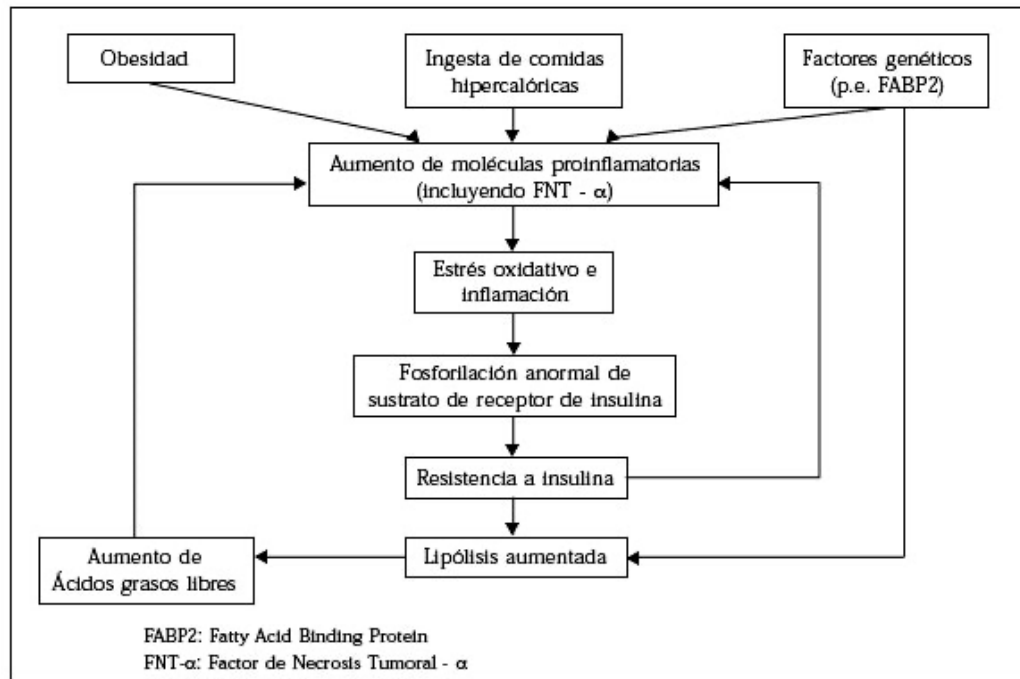


Figura 4. Hipótesis de la inflamación del SM (Turnbaugh y col., 2006).

Además, la figura muestra que la resistencia a la insulina favorece la lipólisis aumentada, lo que incrementa los niveles de ácidos grasos libres. Este exceso de ácidos grasos libres no solo contribuye a la disfunción metabólica, sino que también perpetúa el ciclo inflamatorio, exacerbando aún más el estado de resistencia a la insulina y el desarrollo del SM. Asimismo, la alteración en la composición de la microbiota intestinal, común en personas obesas, podría contribuir al estado inflamatorio crónico que caracteriza al SM (Turnbaugh y col., 2006).

- Infiltración de macrófagos: En individuos con SM se observa una mayor infiltración de macrófagos en el tejido adiposo. Estos macrófagos pueden adoptar fenotipos proinflamatorios M1 o antiinflamatorios M2, los cuales tienen un papel crucial en la inflamación y la resistencia a la insulina. La polarización hacia el fenotipo M2 ayuda a reducir la inflamación crónica asociada con el SM (Chawla y col., 2011). Sin embargo, en

el contexto del SM, los macrófagos tienden a adoptar predominantemente un fenotipo proinflamatorio M1, secretando citoquinas inflamatorias que perpetúan la inflamación y aumentan la resistencia a la insulina. Este proceso es fundamental en el estado inflamatorio crónico que caracteriza el SM (Lumeng y Saltiel, 2021).

4.4 Mecanismos moleculares y celulares

El TNF- α y la IL-6 juegan un papel central en la conexión entre el SM y la inflamación. Estas citoquinas no solo inducen resistencia a la insulina al interferir con las vías de señalización de la insulina, sino que también promueven un estado inflamatorio sistémico que afecta múltiples órganos y sistemas. En este contexto el TNF- α puede activar la serina/treonina quinasa que fosforila el receptor de insulina y sus sustratos, inhibiendo así la señalización de la insulina. Por otro lado, la IL-6 puede inducir la producción de proteínas de fase aguda en el hígado, contribuyendo a la inflamación sistémica. Esta inflamación crónica perpetúa un ciclo de disfunción metabólica y daño tisular, exacerbando las complicaciones del SM (Hotamisligil, 2020). Además, el aumento de estas citoquinas en el plasma está directamente relacionado con el desarrollo de resistencia a la insulina, promoviendo un ambiente inflamatorio que afecta múltiples órganos y sistemas (Rodríguez y col., 2013). Las vías de señalización activadas por estas citoquinas también pueden afectar la función de otros tipos celulares, como los hepatocitos y las células endoteliales, contribuyendo a la progresión de la aterosclerosis y la enfermedad hepática grasa no alcohólica.

Las adipocinas, hormonas derivadas del tejido adiposo, están involucradas en la regulación de la inflamación y el metabolismo. Adipocinas como la adiponectina tienen efectos antiinflamatorios y sensibilizantes a la insulina, promoviendo la captación de glucosa y mejorando la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos (Achari y Jain, 2017).

Por otro lado, adipocinas como la resistina tienen efectos proinflamatorios y pueden contribuir a la resistencia a la insulina (Filkova y col., 2009). La resistina, producida principalmente por macrófagos en el tejido adiposo, puede aumentar la producción de citoquinas proinflamatorias y promover la inflamación sistémica. Esta inflamación crónica

no solo afecta la señalización de la insulina, sino que también puede conducir a disfunciones en órganos clave como el hígado y los músculos (McTernan y col., 2006).

La modulación de las adipocinas podría ser una estrategia terapéutica potencial para reducir la inflamación y mejorar los resultados metabólicos en pacientes con SM. Por ejemplo, aumentar los niveles de adiponectina o inhibir la acción de la resistina podría mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir el riesgo de complicaciones metabólicas. Investigaciones futuras podrían centrarse en el desarrollo de fármacos o intervenciones dietéticas que modulen estas adipocinas para tratar eficazmente el SM (Kadowaki et al., 2020).

4.5 Nuevas tendencias en nutrición de precisión y terapias para el síndrome metabólico

En vista de todo lo mencionado, es importante ir más allá de centrarnos únicamente en patrones dietéticos estándar. Las diferencias individuales en la genética, la microbiota intestinal y el metabolismo requieren un enfoque más personalizado en la nutrición, conocido como nutrición de precisión. Por ejemplo, la microbiota de la población occidental difiere significativamente de la de las otras regiones, lo que nos obliga a considerar características genéticas, metabólicas y fenotípicas específicas de cada población (Zhao y col., 2018). La nutrición de precisión nos permite estratificar a las personas según sus necesidades individuales. Habrá quienes necesiten un mayor consumo de proteínas debido a una menor absorción o una mayor degradación, mientras que otros pueden requerir más o menos carbohidratos dependiendo de su predisposición genética o condicionantes fenotípicos (Ordovas y col., 2018). Esto nos lleva a un enfoque más individualizado para abordar la severidad de cada caso, logrando un mayor impacto en la salud.

Para implementar esta nutrición dirigida, se utilizan técnicas ómicas, como la genómica, la proteómica y la metabolómica, que permiten identificar y abordar necesidades específicas, como la respuesta a un receptor TLR (Toll-like Receptor) o a un polimorfismo genético particular (Wu y col., 2019). Estas técnicas brindan la capacidad de personalizar la nutrición de manera precisa, adaptándola a las características individuales de cada persona.

Además de la nutrición de precisión, nuevas tendencias en dietas específicas y terapias emergentes están ganando atención en la prevención y tratamiento del SM. Entre éstas, se encuentran las dietas bajas en carbohidratos o cetogénicas que han mostrado efectos beneficiosos en la reducción de la resistencia a la insulina y en la mejora del perfil lipídico, lo que puede ser particularmente efectivo para ciertos subgrupos de pacientes con SM (Imdad y col., 2022)

Otro enfoque es el uso de fármacos basados en incretinas, como los agonistas del receptor GLP-1 (glucagón-like péptido-1), que no solo ayudan en el control glucémico sino que también tiene efectos beneficiosos sobre el peso y la inflamación, lo cual es muy importante en el manejo del SM (Davies y col., 2015). Los agonistas del receptor GLP-1, como la liraglutida, han mostrado ser efectivos no solo en la mejora de la regulación de la glucosa a través de la estimulación de la secreción de insulina y la inhibición del glucagón, sino también en la reducción del peso corporal. Esto se debe a su capacidad para retardar el vaciamiento gástrico y aumentar la sensación de saciedad, lo que contribuye a una menor ingesta calórica y, por ende, a una pérdida de peso sostenida en pacientes con obesidad, un componente clave del SM.

Además, estos fármacos tienen propiedades antiinflamatorias que pueden influir positivamente en la reducción de la inflamación sistémica característica del SM, mediada por la disminución de citocinas proinflamatorias como el TNF- α y la IL-6. La reducción de la inflamación y la mejora de la función endotelial a través de los agonistas del receptor GLP-1 también se asocian con un menor riesgo de eventos cardiovasculares adversos, lo que es particularmente relevante dado al alto riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con SM (Marso y col, 2016)

Un área de investigación interesante que se ha desarrollado recientemente es el uso de lipopolisacáridos (LPS) para estudiar la activación del receptor TLR4, que juega un papel crucial en la respuesta inflamatoria innata. Los LPS, componentes de la membrana externa de bacterias Gram-negativas, son conocidos por su capacidad para activar TLR4, lo que desencadena una cascada inflamatoria a través de la liberación de citocinas como el TNF- α y la IL-6. Este proceso es relevante en el contexto del SM, ya que la inflamación crónica mediada por TLR4 puede contribuir al desarrollo de resistencia a la insulina y

otras complicaciones metabólicas. Comprender como los LPS y TLR4 interactúan en el contexto del SM abre la puerta a nuevas estrategias terapéuticas que podrían mitigar la inflamación crónica y mejorar los resultados clínicos en estos pacientes (Mazgaen y Gurung., 2020).

5 Conclusiones

Este trabajo de fin de máster ha estudiado en profundidad la relación entre el SM y el sistema inmunitario, destacando cómo los factores fisiopatológicos, dietéticos e inflamatorios contribuyen en conjunto al desarrollo y progresión de esta condición. A través de una revisión de la literatura científica, se han alcanzado las siguientes conclusiones:

1. La inflamación crónica de bajo grado, mediada principalmente por citoquinas y adipocinas proinflamatorias como el TNF- α y la IL-6, se han confirmado como un factor determinante en la patogénesis del SM.
2. Este estado inflamatorio está ligado a la disfunción de los adipocitos, que actúan como reservas de energía y como órganos endocrinos que secretan mediadores inflamatorios.
3. Los mediadores inflamatorios afectan negativamente la señalización de la insulina, empeorando la resistencia a la insulina y la homeostasis de la glucosa.
4. La composición y calidad de la dieta juegan un papel fundamental en la modulación de la producción de ácidos grasos, la lipotoxicidad y la regulación de la homeostasis de la glucosa y los lípidos.
5. Las dietas ricas en grasas saturadas y azúcares simples, como la fructosa, aumentan significativamente la lipogénesis hepática y favorecen la acumulación de lípidos en tejidos no adiposos, aumentando la lipotoxicidad y contribuyendo al desarrollo de complicaciones metabólicas.
6. Las dietas que incluyen ácidos grasos poliinsaturados, especialmente omega-3, y fibra dietética, pueden mejorar la sensibilidad a la insulina, reducir la inflamación sistémica, y proteger contra la acumulación de lípidos en el hígado y otros órganos.
7. La disfunción endotelial se destaca como una característica clave del SM, manifestándose como la incapacidad del endotelio para regular la vasodilatación, mantener la homeostasis vascular y responder adecuadamente a los estímulos inflamatorios.
8. El exceso de ROS, derivado de la hiperglucemia, la dislipidemia y la inflamación crónica, provoca daño celular a través de la peroxidación lipídica y la modificación

oxidativa de proteínas, lo que a su vez empeora la resistencia a la insulina y las complicaciones cardiovasculares asociadas.

9. La comprensión de los mecanismos moleculares que vinculan el SM con el sistema inmunitario ha abierto nuevas perspectivas terapéuticas.
10. La nutrición de precisión, que tiene en cuenta las diferencias individuales en genética, microbiota intestinal y metabolismo, ofrece un enfoque más personalizado para el manejo dietético del SM.
11. Las terapias basadas en los agonistas del receptor GLP-1 han demostrado no solo mejorar el control glucémico, sino también reducir la inflamación sistémica y favorecer la pérdida de peso en pacientes con SM.
12. La integración de tecnologías ómicas, como la genómica y la metabolómica, es prometedora para el desarrollo de estrategias terapéuticas más precisas y efectivas.
13. En base a los conocimientos actuales, la modulación del sistema inmunitario puede integrarse en el manejo global del SM, con el objetivo de reducir la inflamación crónica y mejorar los resultados a largo plazo.

6 Bibliografía

- Bueno NB, de Melo ISV, de Oliveira SL, da Rocha Ataíde T. Very-low-carbohydrate ketogenic diet vs. low-fat diet for long-term weight loss: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2013;110:1178-1187.doi:10.1017/S0007114513000548.
- Castro-Barquero S, Ruiz-León AM, Sierra-Pérez M, Estruch R, Casas R. Dietary strategies for metabolic syndrome: a comprehensive review. *Nutrients.* 2020;12:2983.doi:10.3390/nu12102983.
- Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, Andreasen AH, Jensen CB, DeFronzo RA; NN8022-1922 Study Group. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314:687-699. doi:10.1001/jama.2015.9676. Erratum in: *JAMA.* 2016;315:90.doi:10.1001/jama.2015.17311.
- Dentin R, Benhamed F, Pégrier JP, Fougère F, Ferré P, Girard J, Postic C. ChREBP and carbohydrate metabolism: integration of hepatic lipogenesis and gluconeogenesis. *Endocrinology.* 2019;160:168-183.doi:10.1210/en.2018-00745.
- DeVallance E, Li Y, Jurczak MJ, Cifuentes-Pagano E, Pagano PJ. El papel de las oxidasas de NADPH en la etiología de la obesidad y el síndrome metabólico: Contribución de las isoformas individuales y la biología celular. *Antioxid Redox Signal.* 2019;31:687-709.doi:10.1089/ars.2018.7674.
- Esser N, Paquot N, Scheen AJ. Inflammatory markers and cardiometabolic diseases. *Acta Clin Belg.* 2015;70:193-199.doi:10.1179/2295333715Y.0000000004.
- Hachiya R, Tanaka M, Itoh M, Suganami T. Molecular mechanism of crosstalk between immune and metabolic systems in metabolic syndrome. *Inflamm Regen.* 2022;42:13.doi:10.1186/s41232-022-00198-7.
- Han J, Kaufman RJ. The role of ER stress in lipid metabolism and lipotoxicity. *J Lipid Res.* 2016;57:1329-1338.doi.org/10.1194/jlr.R067595.
- Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest.* 2002;109:1125-1131.doi:10.1172/JCI15593.
- Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006;444:860-867.doi:10.1038/nature05485.
- Imdad K, Abualait T, Kanwal A, AlGhannam ZT, Bashir S, Farrukh A, Khattak SH, Albaradie R, Bashir S. The metabolic role of ketogenic diets in treating epilepsy. *Nutrients.* 2022;14:5074.doi.org/10.3390/nu14235074.
- Jheng HF, Tsai PJ, Guo SM, Kuo LH, Chang CS, Su IJ, Chang CR, Tsai YS. Mitochondrial fission contributes to mitochondrial dysfunction and insulin resistance in skeletal muscle. *Mol Cell Biol.* 2012;32:309-319.doi:10.1128/MCB.05603-11.
- Korakas E, Dimitriadis G, Raptis A, Lambadiari V. Dietary Composition and Cardiovascular Risk: A Mediator or a Bystander?. *Nutrients.* 2018;10:1912.doi:10.3390/nu10121912.
- Ludwig DS. The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA.* 2002;287:2414-2423.doi:10.1001/jama.287.18.2414.
- Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest.* 2011;121:2111-2117.doi:10.1172/JCI57132.

Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311-322.doi:10.1056/NEJMoa1603827.

Martínez Sámano J, Torres Durán PV, Juárez Oropeza MA. Los ácidos grasos y la lipotoxicidad: implicaciones metabólicas. *Rev Fac Med UNAM*. 2013;56:55-74.

Masenga SK, Kabwe LS, Chakulya M, Kirabo A. Mechanisms of oxidative stress in metabolic syndrome. *Int J Mol Sci*. 2023;24:7898.doi.org/10.3390/ijms24097898.

Mazgaeen L, Gurung P. Recent Advances in Lipopolysaccharide Recognition Systems. *Int J Mol Sci*. 2020;2:379.doi:10.3390/ijms21020379.

Moore JX, Chaudhary N, Akinyemiju T. Metabolic Syndrome Prevalence by Race/Ethnicity and Sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-2012. *Prev Chronic Dis*. 2017;14:E24.doi:10.5888/pcd14.160287.

Nolan CJ, Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diab Vasc Dis Res*. 2019;16:118-127.doi:10.1177/1479164119827611.

Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol*. 2010;72:219-246.doi:10.1146/annurev-physiol-021909-135846.

Ordovas JM, Ferguson LR, Tai ES, Mathers JC. Personalised nutrition and health. *BMJ*. 2018;361.doi.org/10.1136/bmj.k2173.

Postic C, Girard J. Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice. *J Clin Invest*. 2008;118:829-838.doi.org/10.1172/JCI34275.

Ray PD, Huang BW, Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cell Signal*. 2012;24:981-990.doi.org/10.1016/j.cellsig.2012.01.008.

Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017;11:215-225.doi.org/10.1177/1753944717711379.

Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017;127:1-4.doi.org/10.1172/JCI92035.

Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43:1-23.doi:10.1016/j.ecl.2013.09.009.

Schieber M, Chandel NS. ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Curr Biol*. 2014;24:R453-R462.doi:10.1016/j.cub.2014.03.034.

Schwarz JM, Noworolski SM, Erkin-Cakmak A, et al. Effects of Dietary Fructose Restriction on Liver Fat, De Novo Lipogenesis, and Insulin Kinetics in Children With Obesity. *Gastroenterology*. 2017;153:743-752.doi:10.1053/j.gastro.2017.05.043.

Scioli MG, Storti G, D'Amico F, Rodríguez Guzmán R, Centofanti F, Doldo E, Céspedes Miranda EM, Orlandi A. Oxidative stress and new pathogenetic mechanisms in endothelial dysfunction: potential diagnostic biomarkers and therapeutic targets. *J Clin Med*. 2020;9:1995.doi.org/10.3390/jcm9061995.

Softic S, Meyer JG, Wang GX, et al. Dietary Sugars Alter Hepatic Fatty Acid Oxidation via Transcriptional and Post-translational Modifications of Mitochondrial Proteins. *Cell Metab*. 2019;30:735-753.e4.doi:10.1016/j.cmet.2019.09.003.

Wu D, Lewis ED, Pae M, Meydani SN. Nutritional Modulation of Immune Function: Analysis of Evidence, Mechanisms, and Clinical Relevance. *Front Immunol*. 2019;9:3160.doi:10.3389/fimmu.2018.03160.