



# **Síndrome metabólico. Una mirada desde las ciencias básicas.**

**Dra. C. Yisel González Madariaga  
Universidad de Ciencias Médicas VC.**

2024

# SUMARIO

## **Tema2. Biomodelos experimentales de síndrome metabólico**

- Modelos genéticos
- Síndrome metabólico inducido por la dieta

# BIOMODELOS DE SM

El riesgo de desarrollar SM depende de la combinación de factores genéticos y ambientales. Esto determina que exista una amplia variedad de modelos animales.



**Existe analogía entre el genoma humano y el de la rata en más del 90 % del DNA codificable.**

# MODELOS GENÉTICOS

# Ratones ob/ob

- ❑ Mutación que les impide sintetizar la leptina por tanto, tienen hiperfagia y se hacen obesos.
- ❑ Presentan hiperinsulinemia, hiperglucemia e hiperlipidemia.
- ❑ Desarrollan hígado graso espontáneamente cuando se alimentan con dieta normal.
- ❑ No desarrollan hipertensión arterial.



## Ratones db/db

- ❑ Presentan una mutación autosómica recesiva, que altera las células  $\beta$ -pancreáticas.
- ❑ Desarrollan hiperglucemia, cambios de su peso corporal y depleción de los niveles de insulina de manera gradual.



# Ratones Agouti

- ❑ Mutación viable en el gen *agouti* que produce proteína antagonista de los receptores de la hormona estimulante de melanocitos y de la melanocortina, este último implicado en la regulación del peso corporal.
- ❑ Desarrollo de un fenotipo complejo con obesidad y resistencia a la insulina



## RATAS Zucker Diabetic Fatty Rat fa/fa (ZDF)

- ❑ Mutación en el gen para el receptor de la leptina.
- ❑ La obesidad se hereda de modo recesivo.
- ❑ Desarrollo de hiperlipidemia, hipercolesterolemia e hiperinsulinemia.
- ❑ Desarrollan hipertrofia e hiperplasia adipocitaria, semejando la obesidad humana.



# RATAS Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rat (OLETF)



- Presentan mutación para el gen de la colecistoquinina A (CCK-A),
- Desarrollo tardío de la hiperglicemia (tras 18 semanas de edad)
- Curso crónico de la enfermedad
- Discreta obesidad
- Aparición clínica de diabetes principalmente en los machos
- Participación de múltiples genes diabetogénicos recesivos, la transmisión de uno de los cuales (denominado odb-1) se encuentra ligada al cromosoma X)
- Nefropatía diabética, en forma de glomeruloesclerosis difusa y lesiones nodulares.

# RATAS GOTO-KAKIZAKI (GK)



- ❑ ↓ de la tolerancia a la glucosa.
- ❑ Deterioro en la secreción de insulina.
- ❑ ↑ de la resistencia periférica a la insulina  
Alteración en el metabolismo lipídico.
- ❑ Al nacer, la rata GK presenta un número reducido de islotes de Langerhans.

**SM INDUCIDO POR LA DIETA**

**SACAROSA**

**FRUCTOSA**

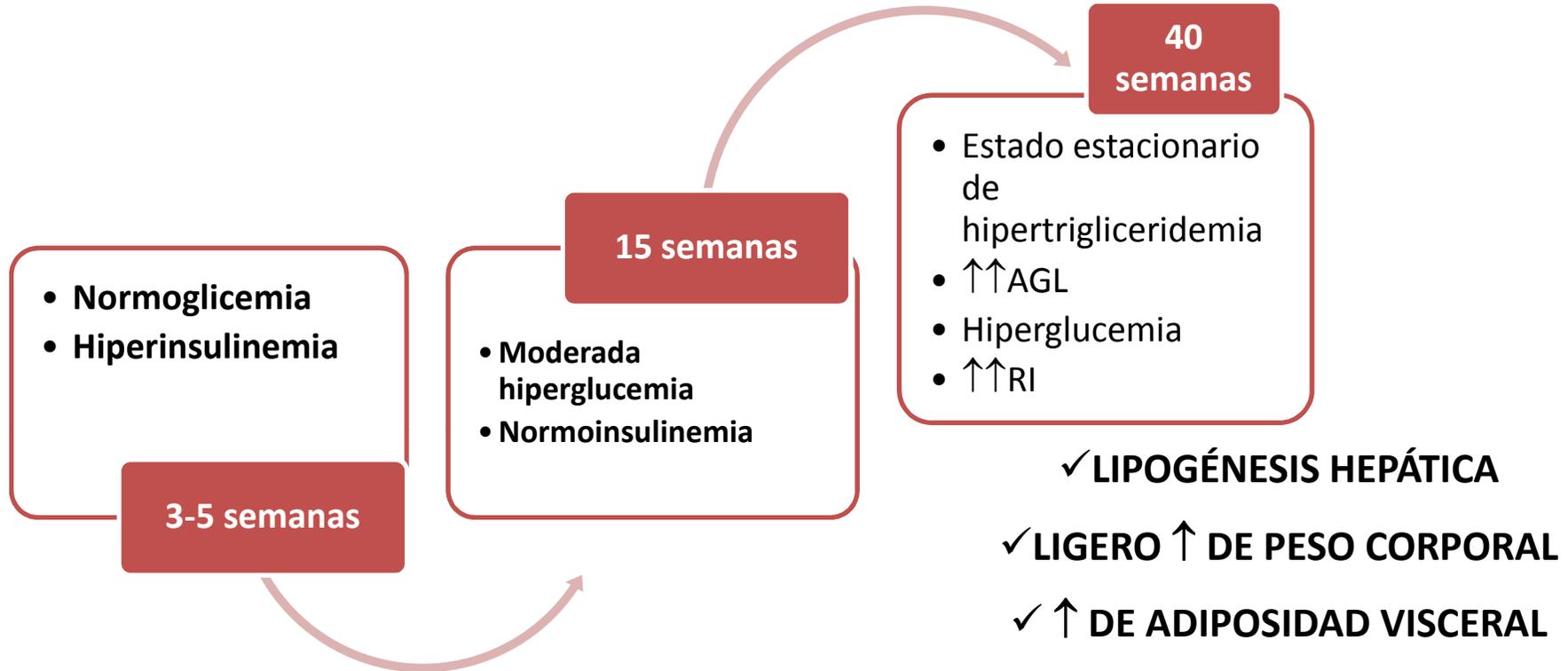
**GRASAS**

**GRASAS + CARBOHIDRATOS**



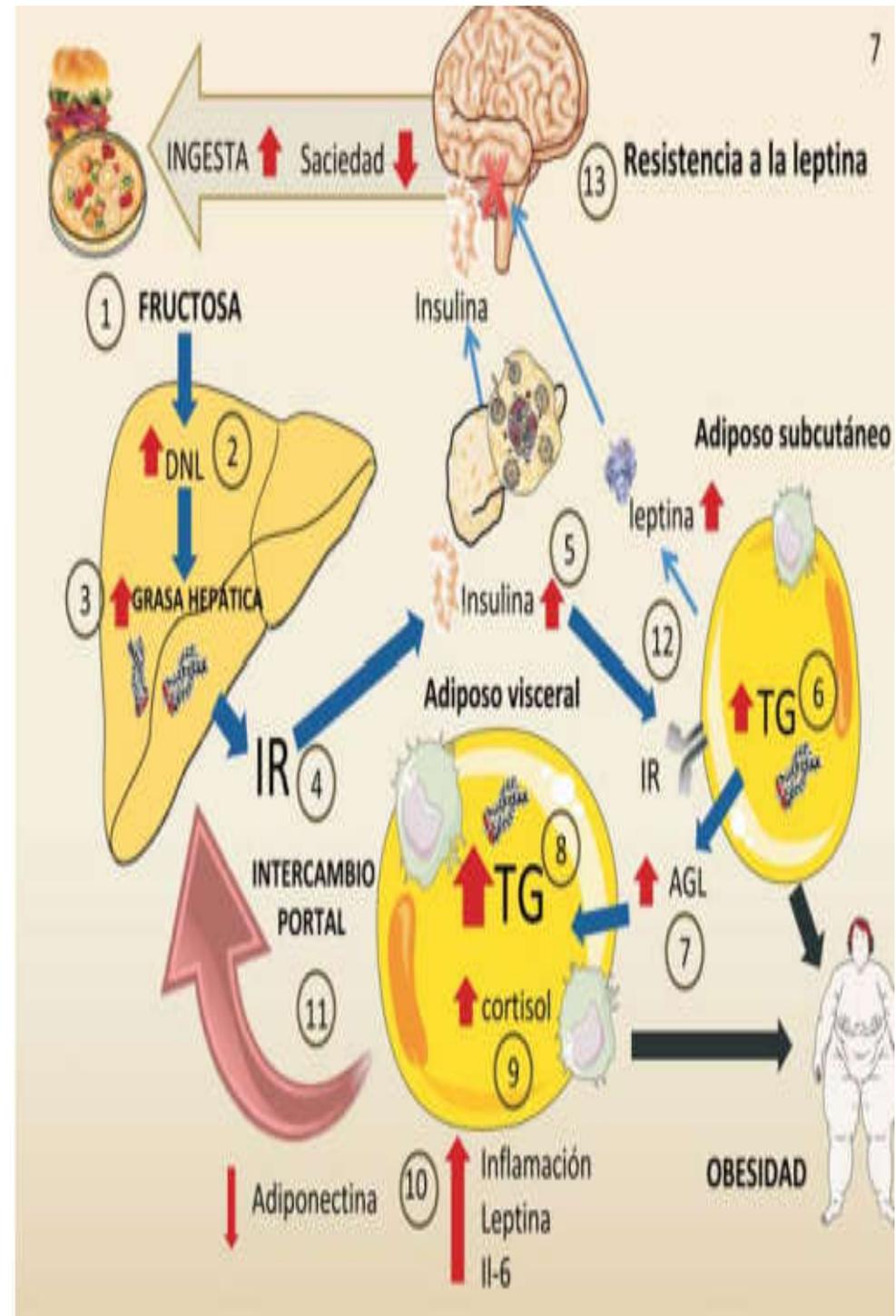
# Dieta rica en Sacarosa

El efecto de la sacarosa se atribuye a su contenido en fructosa.

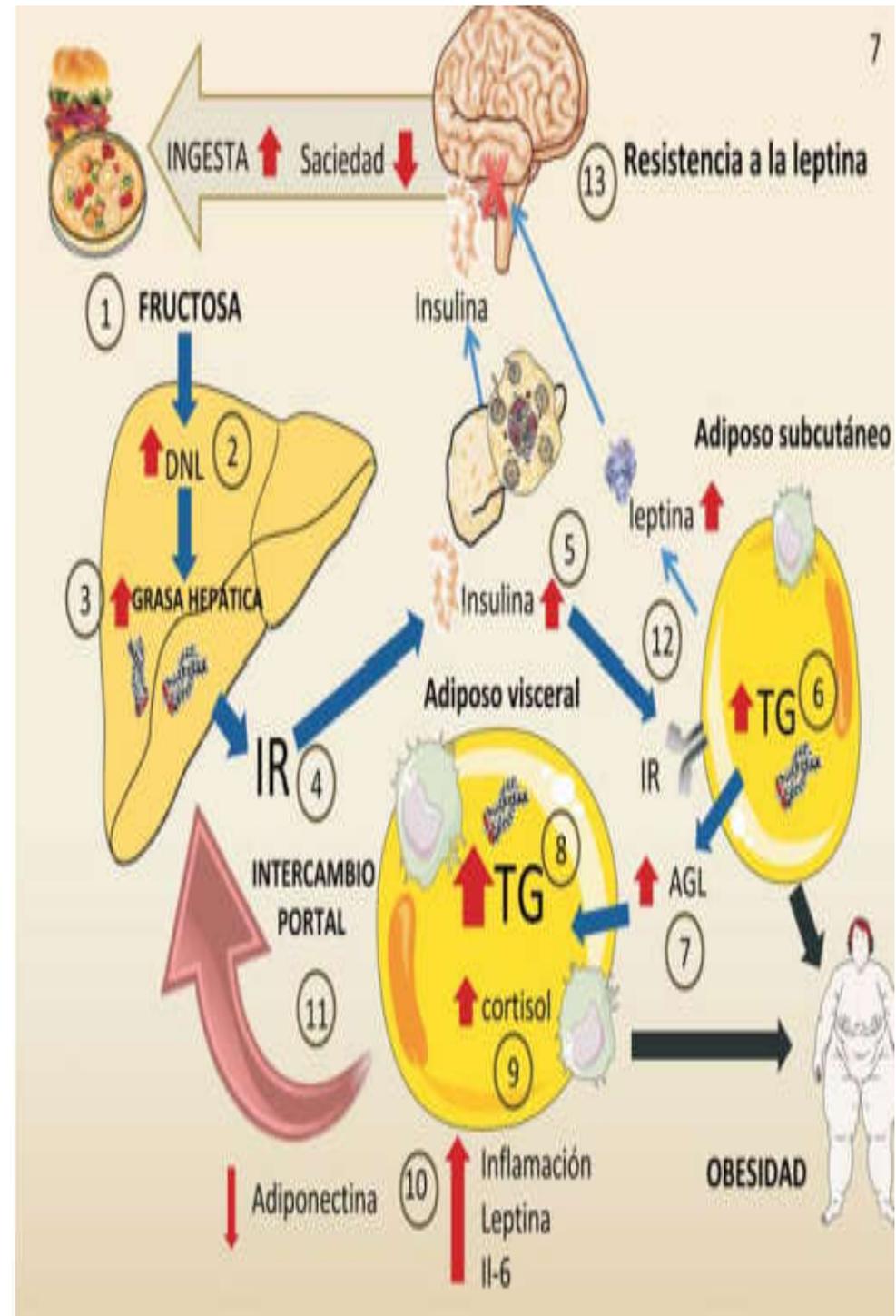


La fructosa promueve la síntesis hepática de triacilgliceroles y su liberación en plasma en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Las ratas macho *Wistar* son muy vulnerables al hígado graso inducido por la fructosa, y se las considera un modelo aceptado de síndrome metabólico.

La fructosa (especialmente en forma líquida) junto con glucosa (principal segretagogo de insulina) aumenta la lipogénesis y la grasa hepática, generando RI hepática e hiperinsulinemia compensatoria. (1-4)  
La grasa subcutánea, menos resistente a la insulina, (5) acumula TG y aumenta la producción de ácidos grasos.(6)



La grasa visceral capta los ácidos grasos y acumula TG, aumentando de tamaño e inflamándose. (7 y 8) La producción *in situ* de cortisol potenciada por la fructosa incrementa este efecto. La inflamación se acompaña de hipoxia, muerte celular, reclutamiento de macrófagos e inflamación local. (9, 10)





# Fuentes bibliográficas

- ❑ Wong SK, y col. **Animal models of metabolic syndrome: a review.** Nutrition & metabolism. 2016; 13: 1-12.
- ❑ Smith JR, y col **The Year of the Rat: The Rat Genome Database at 20: a multi-species knowledgebase and analysis platform.** Nucleic Acids Research. 2020; 48(D1):D731–D742
- ❑ Parasuraman S, y col Animal model for obesity-an overview. Systematic Reviews in Pharmacy. 2015;6(1): 9.
- ❑ Arias-Díaz J, Balibrea J. Modelos animales de intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2. Nutr. Hosp. 2007 ; 22( 2 ): 160-168.
- ❑ Rodríguez-Correa E, *el at.* **Biochemical and nutritional overview of diet-induced metabolic syndrome models in rats: what is the best choice?** *Nutrition & diabetes.* 2020;10(1):24.
- ❑ D'Alessandro M, C *el at.* **Relación lípidos y resistencia insulínica en un modelo experimental de dislipidemia inducido por dieta rica en sacarosa.** Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo. 2006;43 ((1):3-15
- ❑ Gugliucci A, Rodríguez-Mortera,R. Fructosa, un factor clave modificable en la patogenia del síndrome metabólico, la esteatosis hepática y la obesidad. Revista Médica del Uruguay. 2020 36(4), 204-233.