



**Universidad del Sureste**



**Escuela de Medicina**

---

**Materia:**

**Medicina física y de rehabilitación**

**Docente:**

**Antonio de Jesús Pérez Aguilar**

**Alumno:**

**Tarsis Andrea Guillén Narváez**

**Semestre:**

**5° "A"**

El síndrome metabólico comprende diversos desórdenes metabólicos, incluyendo la diabetes mellitus, que se caracteriza por un estado de hiperglucemia debido a la deficiencia y/o resistencia a la insulina, con efectos sobre el metabolismo intermedio de carbohidratos, lípidos y proteínas. Esta se produce cuando el páncreas no puede fabricar insulina suficiente o cuando ésta no logra actuar en el organismo porque las células no responden a su estímulo.

Hay dos tipos principales de diabetes:

- **Diabetes mellitus tipo 1**

La diabetes mellitus de tipo1 es frecuente que se diagnostique antes de los 35 años, aunque puede presentarse a cualquier edad. Las células del páncreas encargadas de fabricar insulina se destruyen y dejan de generarla. Suele tener una aparición brusca.

- **Diabetes mellitus tipo 2**

La diabetes mellitus de tipo2 habitualmente se diagnostica en la edad media de la vida (por encima de los 40 años), aunque existen casos infrecuentes en jóvenes. Se produce esencialmente por una progresiva resistencia de las células (especialmente del hígado y los músculos) a la acción de la insulina producida.

También existen dos tipos de de diabetes coyunturales:

- **Diabetes gestacional**

Se diagnostica durante el embarazo y puede desaparecer después del parto.

- **Diabetes inducidas**

Por fármacos (por ejemplo, los corticoides) o por enfermedades genéticas muy poco frecuentes (pancreatitis crónica, etc.).

El estado de hiperglucemia facilita la glicación no enzimática de proteínas y lípidos, conduciendo a la formación de productos finales de glicación avanzada (AGEs). Los AGEs están relacionados con alteraciones metabólicas y daños micro y macrovasculares, que conducen a la nefropatía diabética. Recientemente, los AGEs han sido también relacionados con el daño hepático, en donde se establece una relación entre la esteatohepatitis no alcohólica, el síndrome metabólico y la fibrosis hepática.

Los AGE son un grupo heterogéneo de compuestos generados a través de la glicación no enzimática de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Los cambios químicos estructurales que dan lugar a estos compuestos a menudo tardan meses

o años, por lo que las proteínas y otras sustancias que tienen una vida media larga son más susceptibles a ser modificadas por la exposición a la glucosa; entre estas se incluyen las proteínas de la matriz extracelular, la mielina, el cartílago y las proteínas del cristalino.

La reacción química inicial denominada «glicación temprana» ocurre entre azúcares reductores o sus productos derivados y los grupos amino en proteínas, lípidos o ácidos nucleicos. Los compuestos originados en esta reacción reversible son inestables y se denominan bases de Schiff. Posteriormente se someten a un reordenamiento estructural para formar productos de Amadori, siendo los más conocidos la hemoglobina glucosilada y la fructosamina. Sin embargo, ninguno de estos es AGE; para que esto ocurra, los productos de Amadori deben someterse a una mayor deshidratación, oxidación, reacciones de transposición y de fragmentación. Algunos de los AGE mejor caracterizados son carboximetil, carboximetil-lisina y pentosidina

En el organismo, las 2 fuentes principales de AGE sistémicos provienen del metabolismo anormal de la glucosa y de los alimentos. Del total de AGE ingeridos, aproximadamente el 10% es absorbido y solo un tercera parte se excreta. El contenido de AGE en los alimentos puede aumentar de 10-200 veces dependiendo de las condiciones utilizadas para su preparación

El receptor para productos finales de glicación avanzada (RAGE) es un receptor multiligando perteneciente a la superfamilia de las inmunoglobulinas, que se expresa de manera constitutiva en una amplia gama de células adultas diferenciadas, tales como cardiomiocitos, neuronas, neutrófilos, monocitos/macrófagos, linfocitos, células dendríticas y células endoteliales vasculares, entre otras, y es considerado un receptor de reconocimiento de patrones por su capacidad para detectar estructuras tridimensionales en lugar de secuencias específicas de aminoácidos. Además de los AGE, los ligandos que se han encontrado para ser reconocidos por RAGE son el péptido  $\beta$ -amiloide, las proteínas de alta movilidad del grupo de caja 1 (HMGB1; llamada también anfoterina), proteínas del grupo S100, productos avanzados de oxidación de proteínas, C3a, integrinas- $\beta$ 2 Mac/CD11b, lipopolisacáridos y fosfatidilserina en la superficie de células apoptóticas.

La forma clásica de RAGE, también denominada RAGE de longitud completa, se compone de un único dominio transmembrana, una porción citosólica y una región extracelular. La región extracelular consiste en 2 dominios de inmunoglobulina tipo C (C1 y C2) y un dominio tipo V, considerado como el lugar principal de unión a los ligandos; la eliminación de este dominio da como resultado la forma N-

truncada. La porción citosólica es esencial para la señalización intracelular posterior a la unión del ligando en la región V

### **Estrés oxidativo y disfunción endotelial**

Numerosos estudios han informado de que el estrés oxidativo se incrementa en pacientes diabéticos, jugando un papel importante en la patogénesis de las complicaciones vasculares.

El mecanismo principal por el cual la interacción AGE-RAGE genera estrés oxidativo es mediante la activación de la NADPH oxidasa, provocando un aumento de especies reactivas de oxígeno, llevando así a la oxidación de lípidos, proteínas y ADN. Un factor adicional que contribuye en este proceso es la glicación de antioxidantes como la Cu/Zn superóxido dismutasa.

Además de la interacción AGE-RAGE, otras vías implicadas en el estrés oxidativo son la de los polioles, la de la hexosamina y la de la proteína cinasa C. Es interesante conocer que los AGE también se forman durante el envejecimiento, y que el envejecimiento vascular también se caracteriza por la activación de NF-KB, el aumento de factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , la NADPH oxidasa y la disfunción endotelial.

Se cree que la hiperglucemia afecta la función endotelial reduciendo la producción de óxido nítrico e incrementando la síntesis de vasoconstrictores potentes como la endotelina y la angiotensina II (Ang II). En pacientes con diabetes tipo 2, los niveles de AGE en suero son inversamente proporcionales al grado de vasodilatación endotelial. Un mecanismo evidencia que los AGE reducen la vida media de la sintasa de óxido nítrico endotelial a través del aumento de la tasa de degradación del ARNm. Otro mecanismo propone que los AGE alteran la producción de óxido nítrico a través de la unión de residuos de carboximetil-lisina a receptores de AGE en el endotelio, causando una reducción en la fosforilación de residuos de serina en sintasa de óxido nítrico endotelial, lo que resulta en la desactivación de la enzima

Los mecanismos precisos que conducen a la hiperpermeabilidad vascular observada en la vasculopatía diabética siguen siendo poco claros, sin embargo; se ha demostrado que los AGE pueden inducir y perturbar la barrera fisiológica del endotelio mediante la vía de señalización RAGE/Rho. Los cambios observados por activación de esta vía son pérdida o debilitamiento en las uniones adherentes, redistribución de las uniones focales, reacomodamiento del citoesqueleto y contracción celular.

Neuropatía

La neuropatía diabética se caracteriza por una alteración en la sensibilidad a las vibraciones, a los umbrales térmicos y al dolor. Las lesiones endoteliales ocasionadas por los AGE pueden afectar el flujo de sangre, conducir a un estado de hipoxia, estrés oxidativo y, finalmente, al deterioro de la fibra nerviosa

La interacción AGE-RAGE y la progresión de esta enfermedad se han demostrado por la identificación de RAGE tanto en vasos endoneurales como perineurales.

Además, algunos estudios en modelos experimentales han demostrado que HMGB1, un ligando de RAGE, contribuye al dolor neuropático después de una lesión nerviosa, y la interrupción de la señalización HMGB1/RAGE podría ser una estrategia terapéutica prometedora

## Bibliografías

<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medicina-e-investigacion-353-articulo-productos-finales-glicacion-avanzada-enfermedad-S2214310616000030>

<https://fundaciondelcorazon.com/prevencion/riesgo-cardiovascular/diabetes.html>

<https://www.elsevier.es/es-revista-ciencias-clinicas-399-articulo-ages-diabetes-su-relacion-con-X166513831377532X>