



3.- REDUCCIÓN INGESTA GLUCOSA Y FRUCTOSA

DIABETES: DEFINICIÓN

- *CONJUNTO DE ENFERMEDADES METABÓLICAS CARACTERIZADAS POR UNA HIPERGLUCEMIA CRÓNICA.*
- *SECUNDARIA A DÉFICIT DE SECRECIÓN DE INSULINA O PROBLEMA CON SU ACCIÓN O LAS DOS .*
- *LA DIABETES TIPO 1 : 10 a 15 % de los diabéticos.*
- *LA DIABETES TIPO 2 : 80 a 85 % de los diabéticos.*

Tipos de Diabetes:

Diabetes tipo I: destrucción autoinmune por activación de células T, o idiopática (más raro) de las células beta del páncreas, en el 85% de los casos hay presencia de autoanticuerpos.

Se asocia con frecuencia a otras enfermedades autoinmunes.

Diabetes tipo II: por la genética y los hábitos de vida hay resistencia a la insulina (falta de acción periférica de la insulina), la célula beta puede ir perdiendo capacidades secretoras de insulina.

No se almacena la glucosa bien en músculo e hígado.

Aumenta el LDL, baja el HDL, aumentan los triglicéridos y la TA.

Resistencia a la insulina: Straub Rh eta al, 2014

- La primera teoría viable sobre la resistencia a la insulina fue presentada por Randle→ consecuencia de una aumento de los ácidos grasos circulantes y cuerpos cetónicos que llevan a defectos en la utilización de la glucosa y a un aumento en la insensibilidad a la insulina
- Esto se ve favorecido en sd de Cushing (por exceso de cortisol) , acromegalia (GH) , feocromocitoma (catecolaminas) , tirotoxicosis (T3-T4) , insulinoma, eje de estrés
- También favorecido por el hipotálamo (cerebro) por comportamientos adictivos , exceso de ingesta, deficiencia de leptina (exceso de orexinas) o por una mutación del receptor tipo 4 de melanocortina
- La resistencia a la insulina también puede estar mediada por inflamación (adipocitos, miocitos y hepatocitos).



INMUNOLOGÍA CLÍNICA PARTE 5

Resistencia a la insulina: Straub Rh eta al, 2014

- La disrupción de la señalización insulínica en el nivel de los receptores y la interrupción de la señalización de insulina a nivel de los receptores de insulina 1 y 2 y más adelante por la señalización del TNF, los Toll like receptors , fxNK-B y su inhibidor y FOXO1 son elementos clave de la inflamación relacionada con I
- Las citoquinas clave son TNF, IL-1B, IL-6, IL-18 y adipokinas. Lamentablemente la neutralización de TNF e IL-1B no tiene efecto en sujetos obesos con diabetes tipo 2 porque si neutralizas una citoquina el resto actúa en paralelo.
- Si neutralizas TNF e IL-6, sorprendentemente sí consigues en enfermedades inflamatorias crónicas reducir la resistencia a la insulina.

El **NF-κB** (*factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas*) es un complejo proteico que controla la [transcripción](#) del [ADN](#). NF-κB se encuentra en la mayoría de tipos de células animales y está implicado en la respuesta celular frente a estímulos como el estrés, las [citoquinas](#), [radiación ultravioleta](#), [LDL](#) oxidadas y [antígenos](#) bacterianos o virales. El NF-κB juega un papel clave en la regulación de la respuesta inmune debida a la infección (las cadenas ligeras kappa son componentes cruciales de las inmunoglobulinas). La regulación defectuosa del NF-κB está relacionada con el cáncer, enfermedades inflamatorias y autoinmunes, shock séptico, infecciones virales o un desarrollo inmune inadecuado. También está implicado en procesos de plasticidad sináptica y de memoria. En células no estimuladas, los dímeros de NF-κB son secuestrados en el [citoplasma](#) por una familia de inhibidores, llamados IκBs (Inhibidores de κB), los cuales son proteínas que contienen múltiples copias de una secuencia llamada “repeticiones de anquirina”. En virtud de estos dominios, las proteínas IκB enmascaran la secuencia de localización nuclear (NLS) de las proteínas NF-κB y las mantienen secuestradas en un estado de inactivación en el citoplasma. FOXO1 is a [transcription factor](#) that plays important roles in regulation of [gluconeogenesis](#) and [glycogenolysis](#) by [insulin signaling](#), and is also central to the decision for a preadipocyte to commit to [adipogenesis](#).^[6] It is primarily regulated through [phosphorylation](#) on multiple residues; its [transcriptional](#) activity is dependent on its phosphorylation state. FOXO1 negatively regulates [adipogenesis](#)

Las citoquinas TNF, IL-1B, IL-6, IL-18, SON LAS PRO-INFLAMATORIAS

Inflamación inducida por nutrientes:

- Un nuevo aspecto que se añade a la teoría de las citoquinas
- Los nutrientes llevan a estrés del R.E , resistencia a la insulina en hígado y tejido adiposo
- Los ácidos grasos pueden activar TOLL-like receptors y los ácidos grasos libres y la glucosa oxidadas en la mitocondria estimulan la producción de radicales libres.



INMUNOLOGÍA CLÍNICA PARTE 5

- La sobrecarga de nutrientes incrementa gradualmente el reclutamiento de rutas inflamatorias, fundamentalmente en el tejido adiposo. Esto conduce a un curso inflamatorio (demostrado por la infiltración de leucocitos) SIENDO CLAVE EL MACRÓFAGO.
- RE = RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO

INFLAMACIÓN INDUCIDA POR NUTRIENTES:

- La sobrecarga de nutrientes incrementa gradualmente el reclutamiento de rutas inflamatorias, fundamentalmente en el tejido adiposo.
- Esto lleva a inflamación y se inhiben vías metabólicas.
- Además se observan cambios en la microbiota intestinal que pueden ser un factor inflamatorio que contribuye a la resistencia a la insulina



BENEFICIOS ENERGÉTICOS DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA PARA EL TEJIDO NO DEPENDIENTE DE INSULINA: SISTEMA INMUNE Y CEREBRO

- LA INSULINA ES UN IMPORTANTE FACTOR DE CRECIMIENTO PARA LOS LEUCOCITOS. GLUT-3 Y 4 ESTÁN SOBREGULADOS EN LAS POBLACIONES LEUCOCITARIAS.
- SE INCREMENTA LA PRODUCCIÓN DE GLUCOSA HEPÁTICA POSTPRANDIAL REPRESENTANDO UN AUMENTO DEL 33% DE LA ENERGÍA DISPONIBLE PARA EL SNC Y UN 61% DE ENERGÍA AÑADIDA PARA LAS CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNE.
- LA REDISTRIBUCIÓN DE ENERGÍA DISPONIBLE (SNC) AL CEREBRO Y MÚSCULOS ACONTECE DURANTE EL DÍA Y PARA EL SISTEMA INMUNE DE NOCHE.
- ¿HAN SIDO SELECCIONADOS CEREBRO Y S INMUNE POSITIVAMENTE PARA LA INFLAMACIÓN CRÓNICA Y OBESIDAD?

La oxidación de la glucosa es la fuente más importante de obtención de energía para la célula, proceso que requiere transportar la glucosa al interior de la célula. No obstante, la membrana celular no es permeable a moléculas polares como la glucosa, por lo cual, su internalización debe



INMUNOLOGÍA CLÍNICA PARTE 5

llevarse a cabo mediante proteínas transportadoras acopladas a la membrana. En células eucariotas, existen dos tipos de proteínas transportadoras: 1) los cotransportadores de Na^+ -glucosa (SGLT) en los cuales el ion Na^+ aporta la energía motriz para la internalización de la glucosa, y 2) los GLUT, que actúan por difusión facilitada.

SI TOMO MUCHO AZÚCAR, AUMENTARÉ LAS POBLACIONES LEUCOCITARIAS.

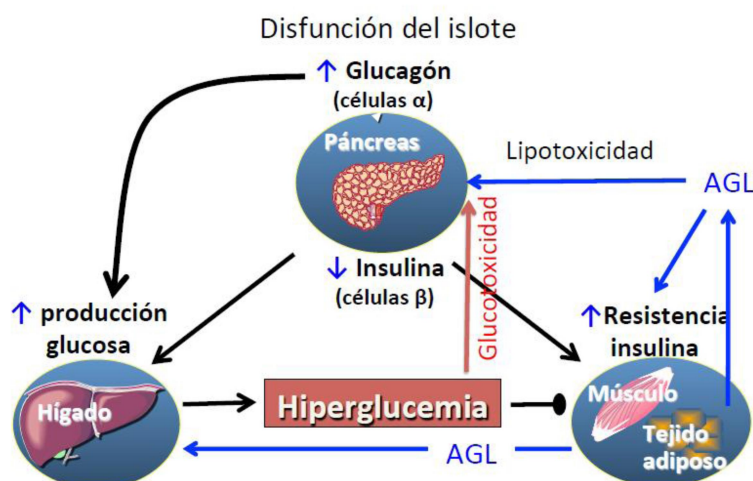
BENEFICIOS ENERGÉTICOS DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA PARA EL TEJIDO NO DEPENDIENTE DE INSULINA: SISTEMA INMUNE Y CEREBRO

- LA ACTIVACIÓN AGUDA DEL SISTEMA INMUNE REPARADOR ES MUY IMPORTANTE PARA LUCHAR CONTRA LAS INFECCIONES AGUDAS Y EL TRAUMA.
- PERO LAS ALTERACIONES ENDOCRINAS/ SIMPÁTICAS/ LA ANEMIA / LA INFLAMACIÓN/ LA OSTEOPENIA SON CONSECUENCIA (ENTRE OTRAS) DE LA HIPERACTIVACIÓN DEL SISTEMA INMUNE Y LA RETENCIÓN DE LÍQUIDOS.
- LA ACTIVACIÓN AGUDA ES BUENA PERO LA CRÓNICA EMPEORA AL PTE.

PROBLEMA DE LA LOW GRADE INFLAMATION:

- LA AR, PMR, SD ANTIFOSFOLÍPIDO, RESPUESTAS INMUNES CONTRA CORONAVIRUS.... Se acompañan de niveles séricos marcadamente elevados de IL-6 que van desde 40pg/ml antes del tratamiento anti-TNF hasta 8.0 pg/ ml tras el tratamiento anti-TNF.
- LOS NIVELES SON MUCHO MÁS ALTOS QUE EN LOS SUJETOS SANOS (1-2pg/ml)
- Los pacientes con low grade inflammation o A. REUMATOIDE tienen un incremento del doble en el gasto energético y no necesitan ningún otro factor para tener resistencia a la insulina, no necesitan

Principales alteraciones en la diabetes tipo 2





INMUNOLOGÍA CLÍNICA PARTE 5

RESISTENCIA A LA INSULINA Proceso primario, alterado en familiares pre modificación de la glucosa. Conduce a una **disminución de la captación periférica de glucosa**: 30 – 60%. o **↓ número de receptores de insulina** (independiente del grado de obesidad). o **Alteración post – receptor**: § Defectos de señalización en PI – 3 – kinasa. § Alteración de la translocación de GLUT4 a la membrana celular. La resistencia a la insulina provoca **lipólisis en el tejido adiposo**: - Los TG que están en el interior de los adipocitos se transforman en: AGL (ácidos grasos libres) y glicerol. o **↑** aporte de AGL al hígado favorece la **neoglucogénesis**: **↑** producción hepática de glucosa. o Los AGL que circulan con la sangre compiten con la glucosa para suministrar energía al músculo. La glucosa no puede entrar al músculo porque no hay insulina, por lo que entran los AGL y se depositan (el músculo se va a alimentar de los ácidos grasos) à **Ciclo de Randle**.

- En conclusión tenemos: falta de utilización periférica de glucosa y **↑ de producción de glucosa**
Existe una **↓ secreción de insulina** e **↑ producción de glucagón**:

- El **hígado produce más glucosa**:

hiperglucemia. Pero el exceso de glucosa no tiene suficiente influencia en el músculo por lo que la glucosa no es capaz de entrar en él.

- Consecuencia de la RI se produce lipólisis del tejido adiposo, los **AGL causan**:

o Aumento de la neoglucogénesis.

o **Lipotoxicidad** en los tejidos periféricos.

o Favorecen la RI a nivel tisular.

- Finalmente el exceso de glucosa tiene efecto tóxico sobre la célula beta: **glucotoxicidad** → se va alterando progresivamente la secreción de insulina y va produciendo progresivamente la RI.

Nutrients **2019**, 11, 1987; doi:10.3390/nu11091987. **Dietary Fructose and the Metabolic Syndrome**

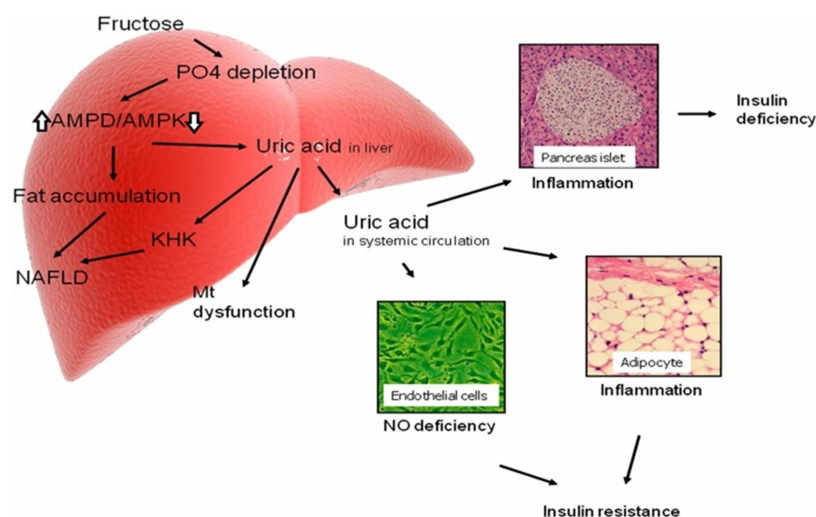
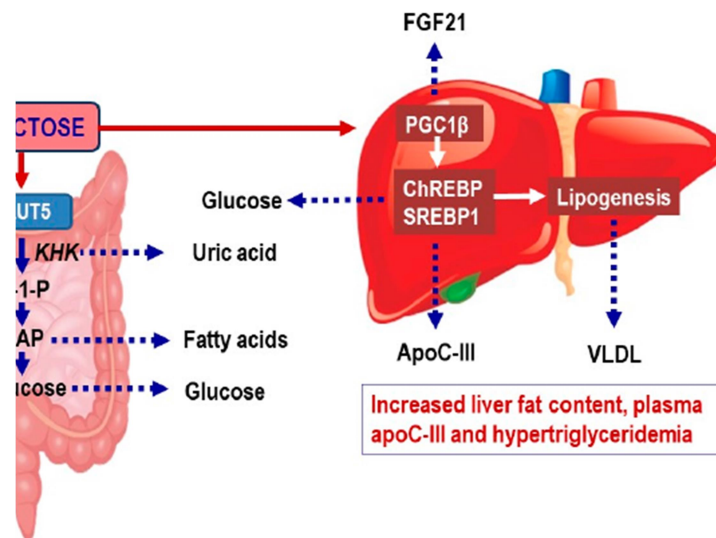
Marja-Riitta Taskinen 1, Chris J Packard 2 and Jan Borén 3,

- Metabolismo de la fructosa en el intestino y el hígado. La fructosa se metaboliza en el intestino delgado por ketohexoquinasa (KHK) en fructosa-1-fosfato (F-1-P) [19]. F-1-P es entonces dividido por aldolasa B en dihidroxiacetona fosfato y gliceraldehído. El gliceraldehído es fosforilado por la trioquinasa generadora de 3-fosfato de gliceraldehído (GAP). El GAP y otros fosfatos de la triosa se resintetizan en glucosa a través de la gluconeogénesis o se metabolizan en lactato o acetil-CoA, que se oxidan o se utilizan para la lipogénesis. En el hígado, la fructosa activa los factores de transcripción carbohidratos sensible elemento de unión a la proteína (ChREBP) y esteroide regulador element binding

INMUNOLOGÍA CLÍNICA

PARTE 5

transcripción factor 1c (Srebp1c) y su coactivador peroxisoma proliferator activado receptor-Beta (Pgc1beta)



Uric acid: potential mechanisms for insulin resistance and diabetes. Uric acid may contribute to insulin resistance in the liver by inducing mitochondrial oxidative stress and steatosis (28). Uric acid also blocks the ability of insulin to stimulate vasodilation of blood vessels, which is important for the delivery of glucose to the skeletal muscle (4,32). Uric acid also induces local inflammation in the adipose tissue with a reduction in the production of adiponectin (44). Finally, uric acid may



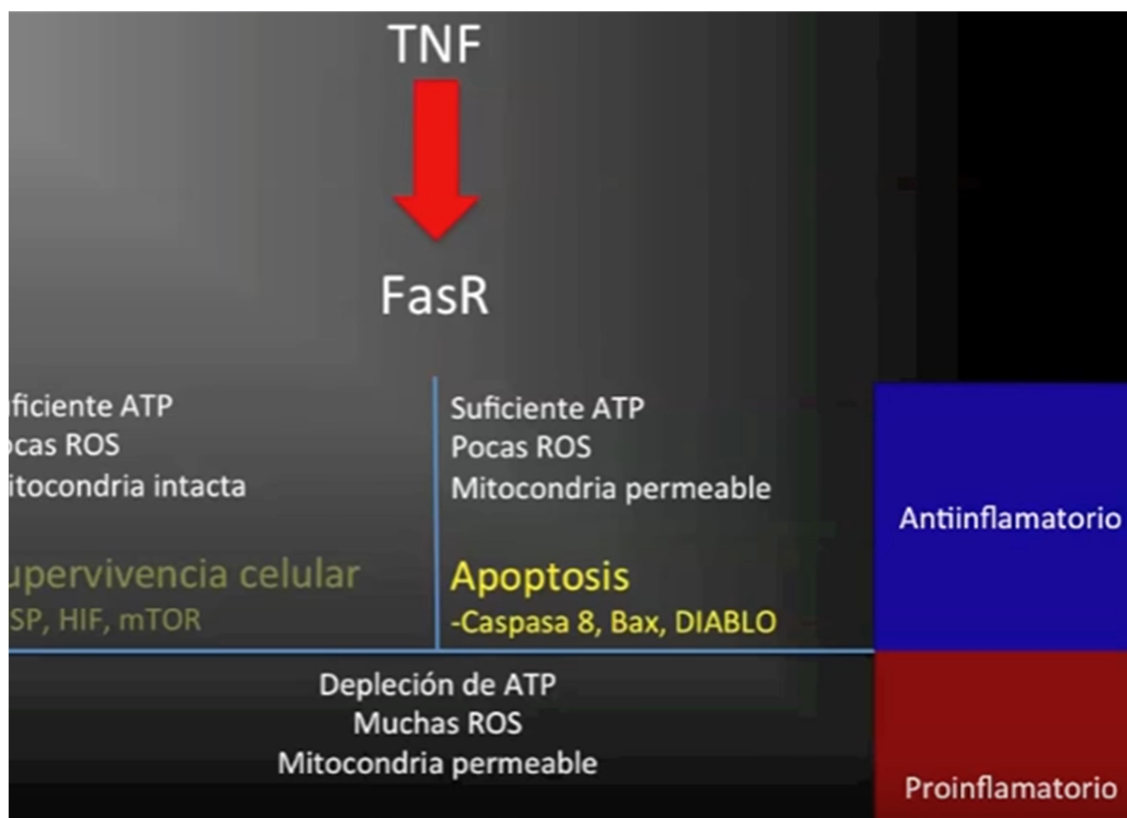
INMUNOLOGÍA CLÍNICA PARTE 5

also have direct effects on the islet cells leading to local oxidative stress and islet dysfunction (5).
Mt, mitochondria; PO4, phosphate.

LA FRUCTOSA ES PEOR QUE LA GLUCOSA EN LOS SÍNDROMES METABÓLICOS
LA FRUCTOSA GENERA ÁC ÚRICO

Ding F, Shao ZW, Xiong LM. Cell death in intervertebral disc degeneration. Apoptosis. 2013;18(7):777-785. doi:10.1007/s10495-013-0839-1

La regulación de la muerte celular (que juega un papel fundamental en la degeneración discal) es una estrategia atractiva en el abordaje de la degeneración discal.





INMUNOLOGÍA CLÍNICA PARTE 5

Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai). 2017 Jan;49(1):1-13. doi: 10.1093/abbs/gmw112. Epub 2016 Nov 17.

Tumor necrosis factor- α : a key contributor to intervertebral disc degeneration.

Wang C¹, Yu X², Yan Y¹, Yang W³, Zhang S¹, Xiang Y³, Zhang J³, Wang W⁴.

Author information

- 1 Department of Spine Surgery, The First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang 421001, China.
- 2 Medical Research Center, University of South China, Hengyang 421001, China.
- 3 Department of Hand and Micro-surgery, The First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang 421001, China.
- 4 Department of Spine Surgery, The First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang 421001, China www.wj167@qq.com.

Abstract

Intervertebral disc (IVD) degeneration (IDD) is the most common cause leading to low back pain (LBP), which is a highly prevalent, costly, and crippling condition worldwide. Current treatments for IDD are limited to treat the symptoms and do not target the pathophysiology. Tumor necrosis factor- α (TNF- α) is one of the most potent pro-inflammatory cytokines and signals through its receptors TNFR1 and TNFR2. TNF- α is highly expressed in degenerative IVD tissues, and it is deeply involved in multiple pathological processes of disc degeneration, including matrix destruction, inflammatory responses, apoptosis, autophagy, and cell proliferation. Importantly, anti-TNF- α therapy has shown promise for mitigating disc degeneration and relieving LBP. In this review, following a brief description of TNF- α signal transduction, we mainly focus on the expression pattern and roles of TNF- α in IDD, and summarize the emerging progress regarding its inhibition as a promising biological therapeutic approach to disc degeneration and associated LBP. A better understanding will help to develop novel TNF- α -centered therapeutic interventions for degenerative disc disease.

© The Author 2016. Published by Oxford University Press on behalf of the Institute of Biochemistry and Cell Biology, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences. All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.

KEYWORDS: ECM; IDD; TNF- α ; TNFR1; TNFR2

PMID: 27864283 DOI: [10.1093/abbs/gmw112](https://doi.org/10.1093/abbs/gmw112)

Thomas J, Klingler W. The influence of pH and other metabolic actors on fascial properties. In: Schleip R, Findley TW, Chaitow L, Huijing PA (Eds.). Fascia: the Tensional

Los cambios en el pH, el contenido iónico y la temperatura pueden representar factores ambientales y metabólicos claves que influyen en la viscosidad fascial (Thomas y Klingler, 2012).

Ohshima H, Urban JP. The effect of lactate and pH on proteoglycan and protein synthesis rates in the intervertebral disc. Spine (Phila Pa 1976). 1992 Sep; 17(9):1079-82.

Levick JR. Hypoxia and acidosis in chronic inflammatory arthritis; relation to vascular supply and dynamic effusion pressure. J Rheumatol. 1990 May; 17(5):579-82.

Mwale F, Ciobanu I, Giannitsios D, Roughley P, Steffen T, Antoniou J. Effect of oxygen levels on proteoglycan synthesis by intervertebral disc cells. Spine (Phila Pa 1976). 2011 Jan 15; 36(2):E131-8.

Un ambiente ácido de la matriz extracelular parece ejercer una acción de modulación en el metabolismo y la síntesis de la proteína de las células del tejido conectivo, tales como fibroblastos y condrocitos (Ohshima y Urbano, 1992).

Es responsable de una predisposición a reacciones inflamatorias y a daño tisular durante estos altos niveles de acidosis (Levick, 1990); existe un deterioro de la remodelación y reparación de los tejidos con un pH inferior a 6,5 (van den Berg); y produce efectos benéficos sobre la composición de la matriz gelatinosa y fibrosa (Mwale et al., 2011).



INMUNOLOGÍA CLÍNICA PARTE 5

EL METABOLISMO DISCAL ES ANAEROBIO, EL LACTATO PRODUCIDO ES 8-10 VECES EL PLASMÁTICO. LA CAÍDA DE LOS NIVELES DE O₂ COMO RESULTADO, POR EJEMPLO DEL TABACO LLEVAN A UNA CAÍDA EN LA SÍNTESIS DE PROTEOGLICANOS Y A DEGENERACIÓN DISCAL.

Spine (Phila Pa 1976). 1992 Sep;17(9):1079-82.

The effect of lactate and pH on proteoglycan and protein synthesis rates in the intervertebral disc.

Ohshima H¹, Urban JP.

⊕ Author information

Abstract

The intervertebral disc is the largest avascular tissue in the body. Its metabolism is mainly anaerobic, and thus lactate is produced at a significant rate. As a result the lactate concentrations in the center of the disc may be 8-10 times as high as in the plasma. The pH in the disc center is thus acidic. Because low values of pH are known to affect proteoglycan synthesis in other cartilages, the authors measured the effect of lactate levels and pH on ³⁵S-sulphate and ³H-proline incorporation rates in the nucleus of bovine coccygeal discs and in human disc obtained during percutaneous nucleotomy. The maximum incorporation rate occurred at pH 7.2-pH 6.9. Here the rate was 40-50% greater than at pH 7.4. Below pH 6.8 the rate fell steeply, more so for sulphate than for proline. At pH 6.3 the sulphate incorporation rate was around 20 percent that at pH 7.4. The results indicate that proteoglycan synthesis rates in particular are sensitive to extracellular pH, and that the peak rate occurs around the level of pH seen in vivo. Factors that cause lactate levels to rise, such as a fall in O₂ levels as the result of smoking or vibration (Holm and Nachemson, 1988) could lead to a fall in proteoglycan synthesis rates, ultimately leading to a fall in proteoglycan content and to disc degeneration.

PMID: 1411761

ARTÍCULO QUE AFIRMA LO CONTRARIO QUE EL ANTERIOR



Spine (Phila Pa 1976). 2011 Jan 15;36(2):E131-8. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181d52b9e.

Effect of oxygen levels on proteoglycan synthesis by intervertebral disc cells.

Mwale F¹, Ciobanu I, Giannitsios D, Roughley P, Steffen T, Antoniou J.

Author information

Abstract

STUDY DESIGN: the response of cells from the annulus fibrosus (AF) and nucleus pulposus (NP) to varying oxygen (O₂) concentrations was examined when cultured in alginate.

OBJECTIVE: to study the effect of O₂ concentration on AF and NP cells.

SUMMARY OF BACKGROUND DATA: AF and NP cells possess different metabolic profiles in situ. However, it is not clear whether this difference is maintained in in vitro culture conditions. AF and NP cells can respond differently in the different systems, which may differ from the in vivo environment in terms of nutrient supply and O₂ levels. In vivo, O₂ levels vary from 1% to 5% within the intervertebral disc, and there is evidence that disc cell metabolism can vary with O₂ concentrations.

METHODS: an alginate scaffold was seeded with bovine AF or NP cells and maintained in culture for up to 18 days under different O₂ concentrations. The sulfated glycosaminoglycan (GAG) content in the culture medium and the expression of aggrecan, type I (COL1A2) and II (COL2A1) collagen genes were analyzed at day 9 and day 18.

RESULTS: in both NP and AF cells cultured either in normoxia (21% O₂) or in hypoxia (5% and 1% O₂), the GAG content of the culture medium increased with time, though the rate of increase was diminished in 5% O₂. With a decrease in O₂ levels, the expression of aggrecan mRNA increased in NP cells. There was little effect of O₂ on aggrecan mRNA level in AF cells. However, there was a slight decrease with time. Interestingly, aggrecan mRNA levels did not reflect GAG release for either NP or AF cells. There was no effect with time or O₂ levels on COL2A1 message in NP cells. The highest Aggrecan/COL2 message ratio for NP cells was with 1% O₂, suggesting this to be the best condition for maintaining the NP phenotype. COL1A2 gene expression in NP and AF cells increased with time, but showed little change with O₂ levels in NP cells. The highest COL2/COL1 ratio in NP cells was also observed with 1% O₂. Finally, NP cells tended to remain localized in the alginate beads, whereas AF cells tended to migrate from the beads.

CONCLUSION: both NP and AF cells showed little change in GAG production with O₂ levels ranging from 1% to 21%. Disc cell metabolism is not impaired at low O₂ concentrations, which appear beneficial to matrix composition. Furthermore, low oxygen may promote a gelatinous NP matrix, whereas increased oxygen levels may promote a fibrous matrix.

PMID: 21057384 DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181d52b9e

UNA ARTICULACIÓN CRÓNICAMENTE INFLAMADA ES HIPÓXICA Y ACIDÓTICA. UNA SINOVIAL ENGROSADA REDUCE SU DENSIDAD CAPILAR Y, POR ENDE, EL FLUJO VASCULAR.

J Rheumatol. 1990 May;17(5):579-82.

Hypoxia and acidosis in chronic inflammatory arthritis; relation to vascular supply and dynamic effusion pressure.

Levick JR¹.

Author information

Abstract

The chronically inflamed joint is usually chronically hypoxic and acidotic, and this is due partly to a high synovial metabolic rate, partly to reduced synovial capillary density and capillary "burial" under thickened synovium, and partly, in the end stages, to a chronically reduced blood flow. In addition, recent work indicates that prolonged flexion or strong muscular contraction around a chronically inflamed joint (knee) can exacerbate the biochemical abnormalities, by transiently raising intraarticular pressure to such high levels as to further impair synovial blood flow. The resulting unphysiological internal environment is presumably detrimental per se to the joint's well being, though precisely how requires more explicit investigation. The possibility that the subsequent reperfusion during joint relaxation is itself a damaging, radical generating process represents an additional exciting, albeit still contentious development.

PMID: 2359066