EL PAPEL DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA, MECANISMOS Y CONSECUENCIAS

Rodrigo Alberto Heredia
Medico Geriatra
Hospital Universitario San Ignacio
Pontificia Universidad Javeriana
Bogotá – Colombia

ACADEMIA LATINOAMERICANA DE MEDICINA DEL ADULTO MAYOR
ALMA

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Hospital Universitario de Getafe
SaludMadrid
Servicio de Geriatría.

Comunidad de Madrid

Organización Panamericana de la Salud
Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud

MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD

Instituto de Salud Carlos III



SEMEG

Temas a tratar

- Definición
- Causas
- Mecanismos fisiopatológicos
- Consecuencias

Definición

- Resistencia a la insulina es una condición en la cual las células del cuerpo se vuelven resistentes a los efectos de la insulina, es decir, se reduce la respuesta normal a una cantidad dada de insulina. Como resultado, mayores niveles de insulina son necesarias para que la insulina muestre sus efectos.

N Engl J Med. 1991;325(13):938. Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications

Causas

Multifactorial

- Obesidad
- Exceso de hormonas contra reguladoras
- DM 2
- Sedentarismo
- Infección y estrés
- Embarazo
- Mediación inmune
- Otras

Hereditarias

- Leprechaunism (Mutación del receptor de insulina)
- Síndrome de Rabson-Mendenhall (mutación del receptor de insulina)
- Sind resistencia a la insulina tipo A (defecto del receptor por daño en señalización)

Secundaria

- Hipertensión
- Síndrome de ovario poliquístico
- Síndrome metabólico
- Muchos casos de DM 2

Up to date 2012. Insulin resistance: Definition and clinical spectrum

Síndrome de resistencia a la insulina

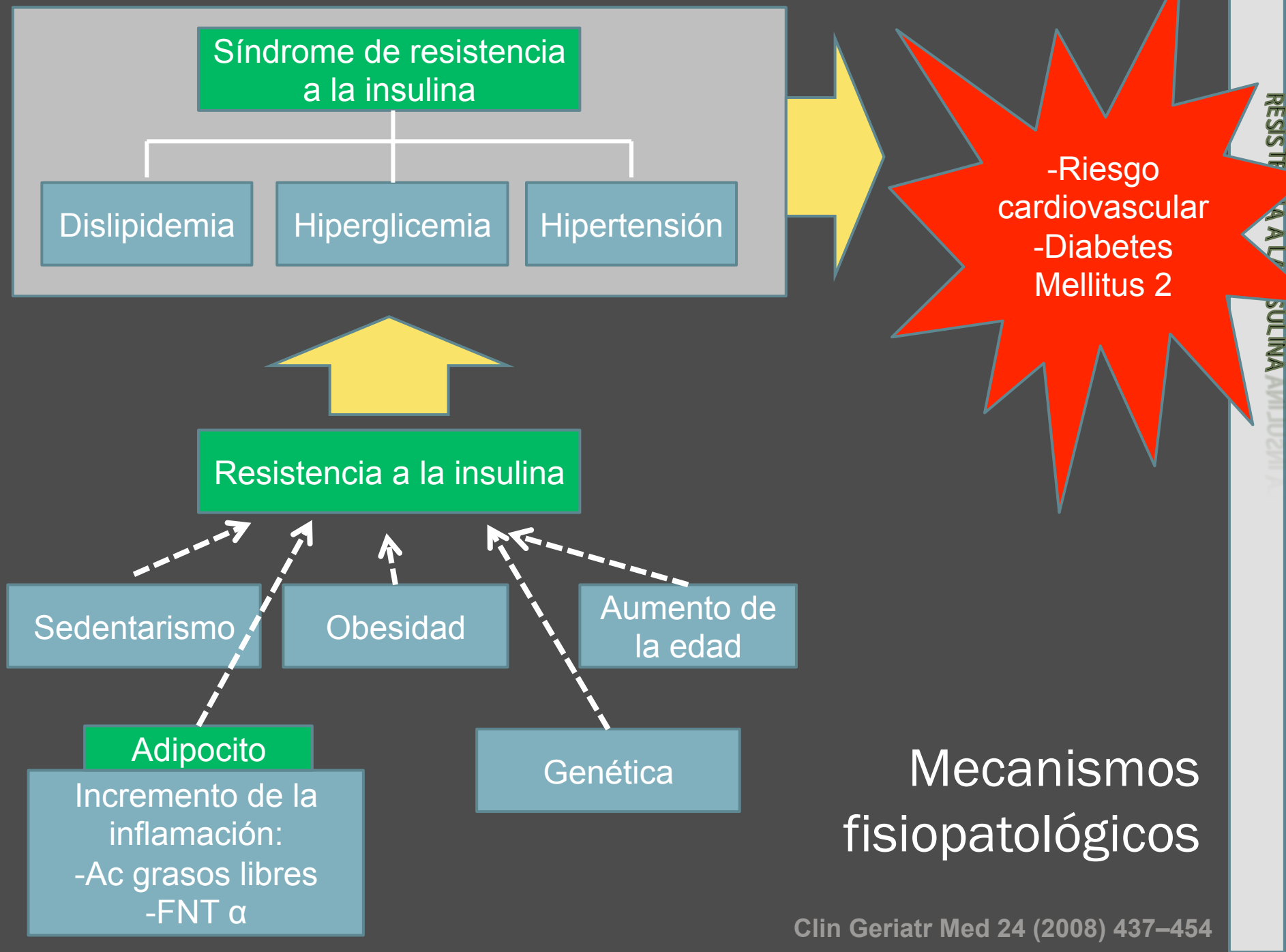


Síndrome metabólico

Clin Geriatr Med 24 (2008) 437–454. Insulin Resistance Syndrome...

International Diabetes Foundation definition	NCEP definition	WHO definition
Central obesity (waist circumference)	At least three of following:	Hyperinsulinemia or fasting plasma glucose ≥ 110 mg/dL
>94 cm in white men	Fasting glucose ≥110 mg/dL	And at least two of the following:
>90 cm in Asian men	Abdominal obesity with waist circumference:	Abdominal obesity with waist: hip ratio:
>80 cm in women	>102 cm in men	>0.9 in men
Plus any two of the following:	>88 cm in women	>0.85 in women
Triglycerides > 1.7 nmol/L (150 mg/dL)	Serum triglycerides ≥ 150 g/dL	Dyslipidemia:
Reduced HDL:	Serum HDL < 40 mg/dL	Serum triglycerides ≥ 150 mg/dL or HDL cholesterol < 35 mg/dL
<1.08 nmol/L (40 mg/dL) in males	Blood pressure ≥ 130/85 mm Hg	Blood pressure ≥ 140/90 mm Hg
<1.22 nmol/L (50mg/dL) in females		
Raised blood pressure:		
>130 mm Hg systolic or		
>85 mm Hg diastolic		
Raised fasting blood glucose > 5.6 nmol/L (100 mg/dL)		

Abbreviation: HDL, high-density lipoprotein.



Mecanismos fisiopatológicos

Clin Geriatr Med 24 (2008) 437–454

Adipocito

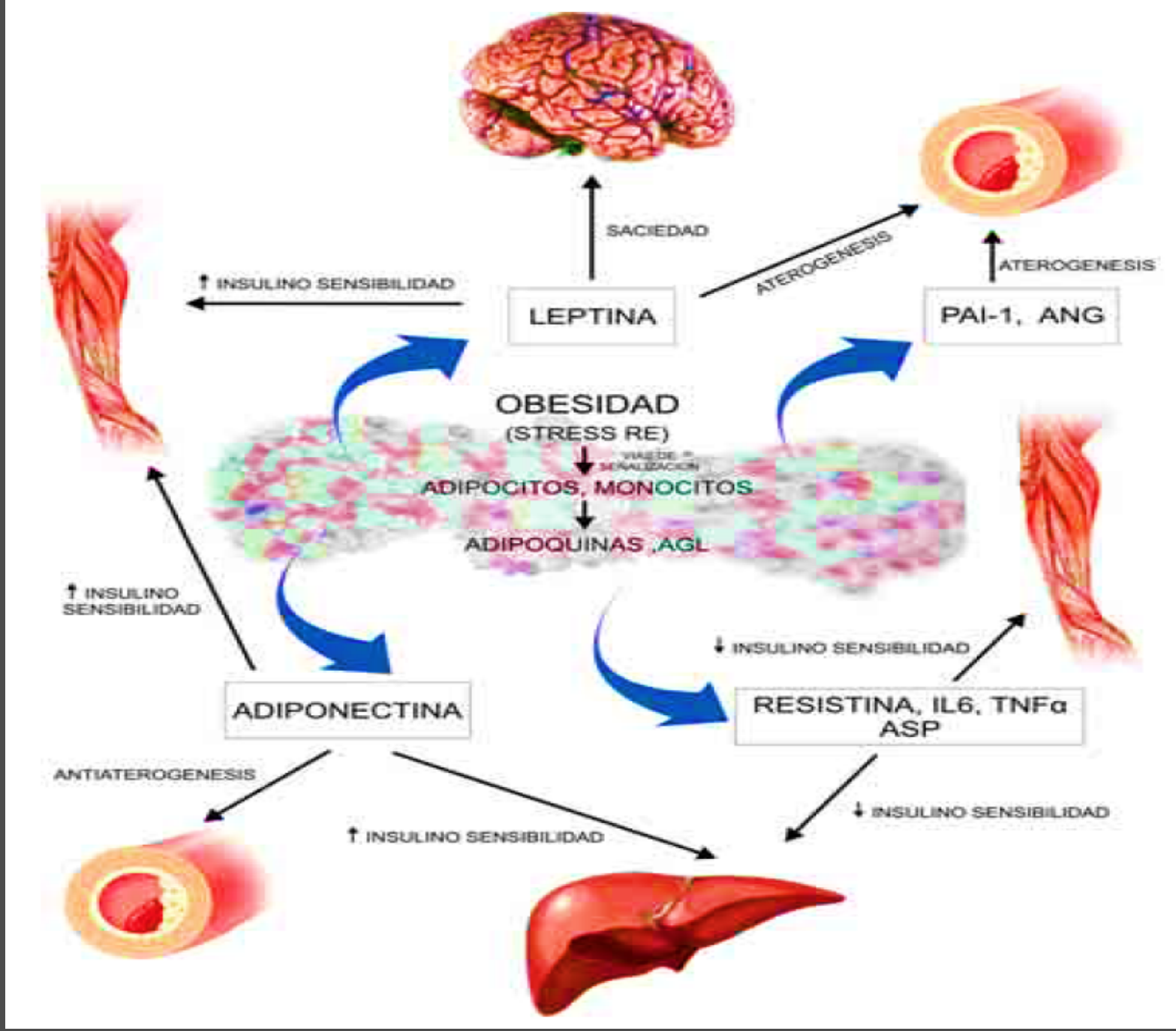
- Pardo:
  - Producción de calor a partir del almacenamiento lipídico. Mayor en niños y rodea grandes vasos.
- Blanco:
  - Expresan proteina desacoplante 1 (UCP1) que disipa como calor en forma de ATP. Capta e hidroliza Ac grasos libres y es mayor reserva energética.

Nat 2006;444(5483): 848-853. Adipocytes as regulators of energy balance and glucosa homeostasis

ADIPOQUINA	ACCION VASCULAR	ACCION METABOLICA
Adiponectina	- ICAM-1, VCAM-1, NF κβ - Transf.macrófagos → CE, - Proliferación y migración SMC, - Adhesión de monocitos a CE	- Insulino sensibilidad - Cambios inducidos por TNF-α en moléculas de adhesión
Angiotensinógeno	- Biodisponibilidad NO, angiogénesis. - NFκβ, ICAM-1, VCAM-1, MCP-1, MCSF	- Hipertensión
IL-6	- ICAM-1, E-selectina, VCAM-1, MCP-1 - Proliferación y migración SMC	- Diferenciación preadipocitos, IR, PCR, hepática. - Señales de transducción de receptor de insulina - Gluconeogénesis
Leptina	- NO, ET-1, Proliferación y migración de CE y VSMC, acumulación de ROS y stress oxidativo, apoptosis de VSMC, angiogénesis, liberación de MCSF	- Presión sanguínea, tono simpático. - Lipogénesis, ↑ Lipólisis. - Insulino resistencia
PAI-1	- Formación de trombo, ↑ Reestenosis	
Resistina	- ET-1, expresión de moléculas de adhesión.	- Insulino resistencia en músculo e hígado. - Captación de glucosa y acción de insulina.
TNF-α	- Biodisponibilidad de NO, vasodilatación - NFκβ, VCAM-1, ICAM-1, E-selectina, MCP-1 y VSMC, Apoptosis CE	- Diferenciación de adipocitos, señalización de insulina. - Insulino resistencia y lipólisis, AGL - Síntesis de adiponectina

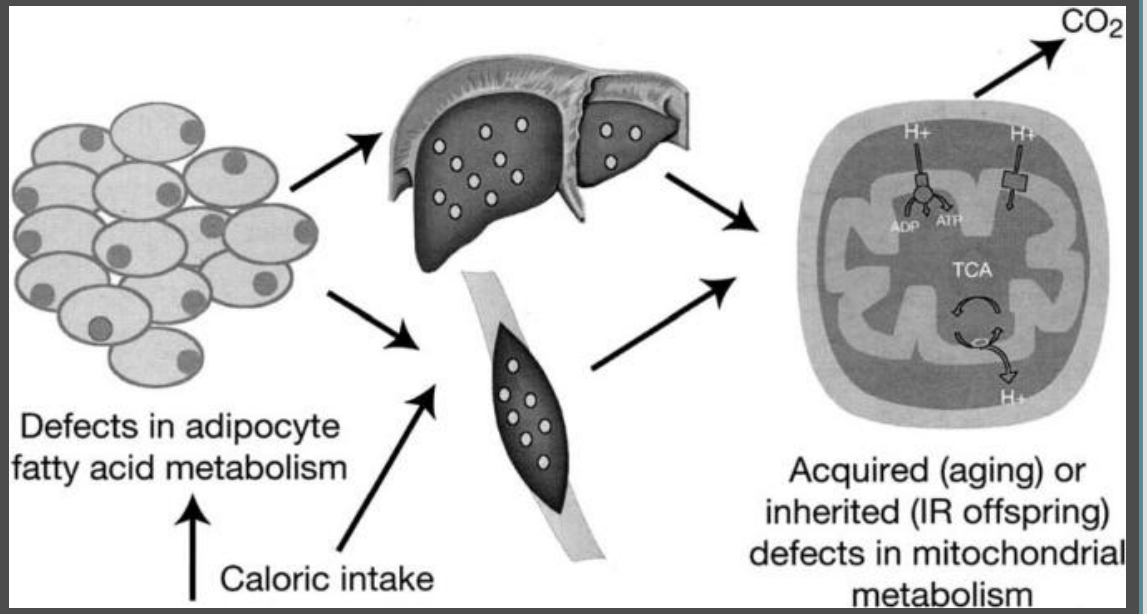
Revista Med 15 (2): 225-242, 2007. El adipocito como organo endocrino

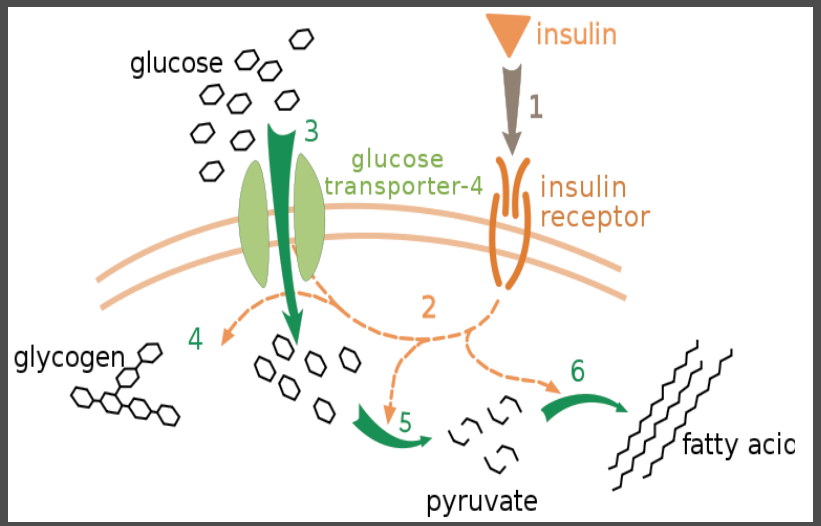
RESISTENCIA A LA INSULINA



Revista Med 15 (2): 225-242, 2007. El adipocito como organo endocrino

Baja expresión del trasportador de glucosa tipo 4 (GLUT4) en adipocitos y miocitos





Am J Med. 2006 May ; 119(5 Suppl 1): S10–S16. Etiology of Insulin Resistance.

Musculo

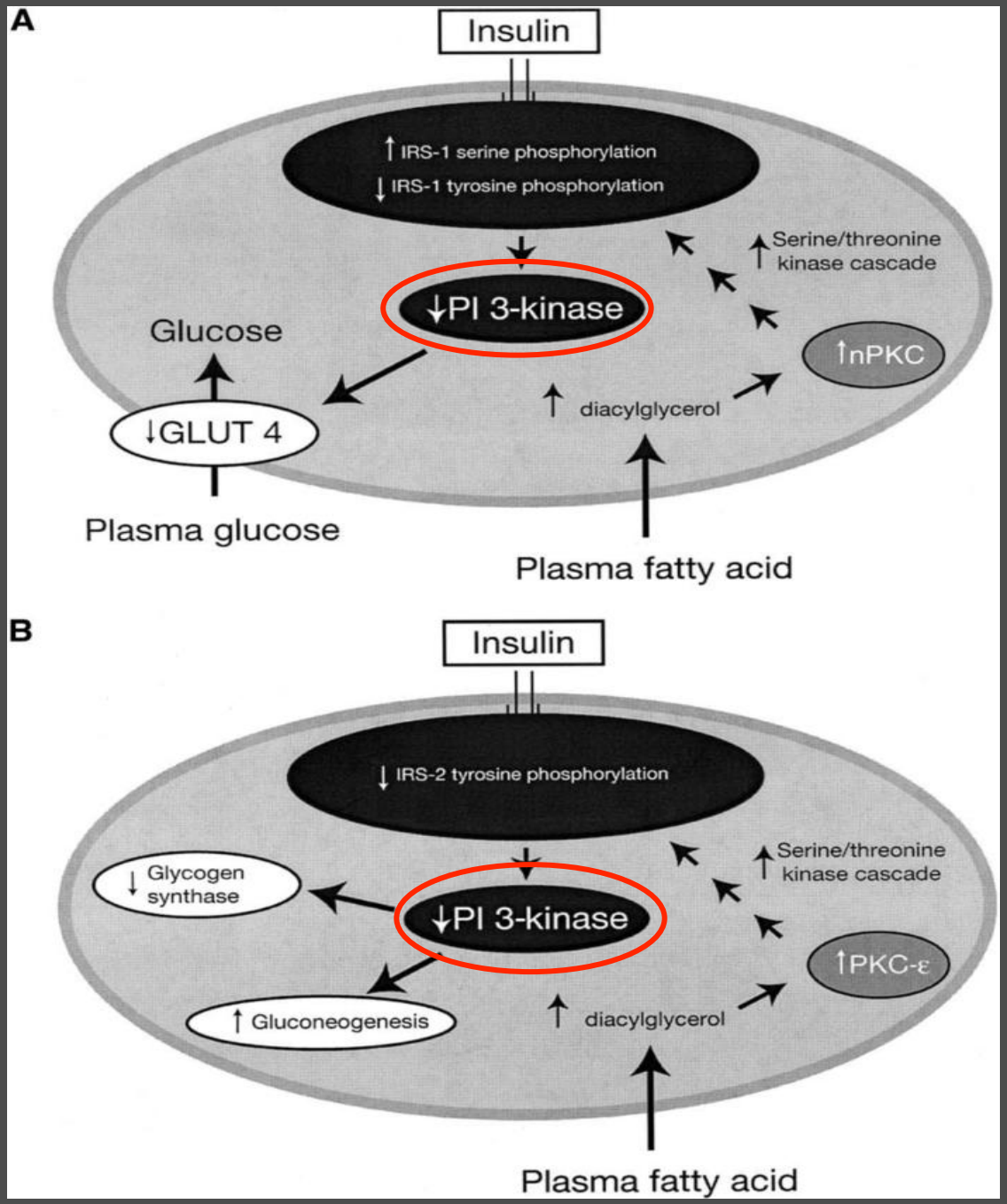
Higado

-GLUT 4 = glucose transporter 4

-IRS = insulin-receptor substrate

-PI 3-kinase = phosphatidylinositol 3-kinase

-nPKC = novel protein kinase C



Am J Med. 2006 May ; 119(5 Suppl 1): S10–S16. Etiology of Insulin Resistance.

- Jóvenes Vs viejos
  - Fosforilación oxidativa estaba disminuida 40%
  - Predisposición de acumulación de lípidos intramiocelular
- Familias diabéticos
  - Disminución de síntesis de ATP 30%
  - Aumento de resistencia a la insulina
  - Aumento de 80% de lípido intra miocelular

Am J Med. 2006 May ; 119(5 Suppl 1): S10–S16. Etiology of Insulin Resistance.

Consecuencias

Homeostasis de la glucosa -DM2 -Intolerancia a la glucosa -Normal -Hipoglicemia	**Cutáneo** -Acantosis Nigricans -Fibromas laxos -Alopecia	**Reproductivo** -Amenorrea -Hirsutismo -Virilización -Infertilidad
Crecimiento lineal -Aumentado -Disminuido -Variable	**Tejido adiposo** -Variable -Obesidad -Lipoatrofia -Lipohipertrofia	**Musculo esquelético** -Calambres -Variable -Hipertrofia
Metabolismo lipídico -Hipertrigliceridemia -Disminución de HDL	**Cáncer** -Endometrio -Seno -Próstata -Páncreas -Colorectal	**Cognitivo y otros** -Factor de riesgo para deterioro cognitivo en adultos y viejos jóvenes -Hiperplasia prostática benigna

Bibliografía

- Diabetes and insulin resistance in older people. Med clin N am 95 (2011) 615–629
- Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer. Clin sci (lond) 2010;118: 315-32.
- Insulin resistance: a significant risk factor of endometrial cancer. Gynecol oncol. 2012 mar 23. [Epub ahead of print]
- Insulin-resistance and benign prostatic hyperplasia. European journal of pharmacology 641 (2010) 75–81
- Insulin resistance, diabetes and cognitive function. Diabetes & metabolism 36 (2010) 173–181
- Metabolic-cognitive syndrome: A cross-talk between metabolic syndrome and alzheimer's disease. Ageing research reviews 9 (2010) 399–417