

**DE LA INSULINORRESISTENCIA
DEL OBESO A LA
DIABETES TIPO 2**

**DOCTOR PATRICIO MOIS Y
SOCHOB - ADICH**

**Studien ueber das Hypertonie, Hyperglykemie,
Hyperurikemie syndrom.**

By Kylin E.

Zentralblatt fuer Innere Medizin 1923; 44:105-127.

In 1923 **Kylin** described the co-occurrence of **hypertension**, **hyperglycemia** and **hyperuricemia**

The Degree of Masculine Differentiation of Obesities:

A FACTOR DETERMINING PREDISPOSITION TO DIABETES,
ATHEROSCLEROSIS, GOUT, AND URIC CALCULOUS DISEASE

By JEAN VAGUE, M.D.*

AmJ Clin Nutr 4, 56, 1956

Vague was the first to identify the importance of
"android obesity",
meaning the upper body adiposity as the condition more often
associated with diabetes and cardiovascular disease

**Association of hyperlipemia, diabetes mellitus
and mild obesity**

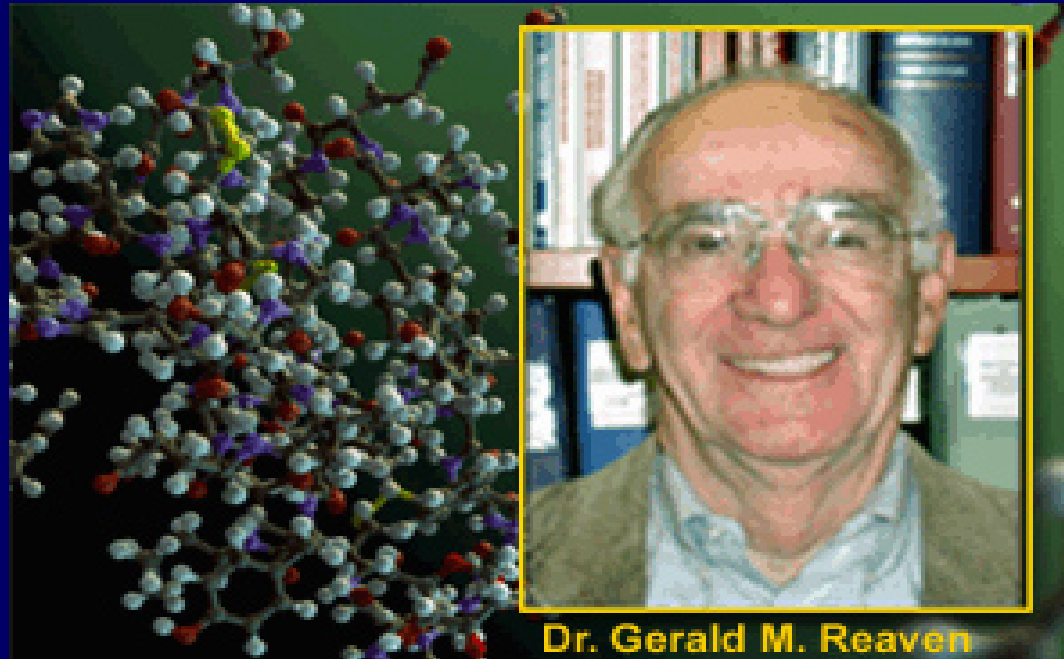
P. Avogaro, G. Crepaldi, G. Enzi, A. Tiengo

Acta Diabetologica Latina, Vol IV, 1967

...all three conditions have been successfully treated with hypocaloric low carbohydrate diet.

The results confirm a **strict relationship** among the three metabolic disorders

Dr. Gerald Reaven



Dr. Gerald M. Reaven

**The Insulin Resistance
& Metabolic Syndromes:**
Different Names, Different
Concepts, Different Goals

HITO: G.REAVEN 1988

CLUSTER DE ANORMALIDADES METABÓLICAS: SIND.X

- ❖ ITG
- ❖ HTA
- ❖ HIPER TG
- ❖ ↓ HDL COL

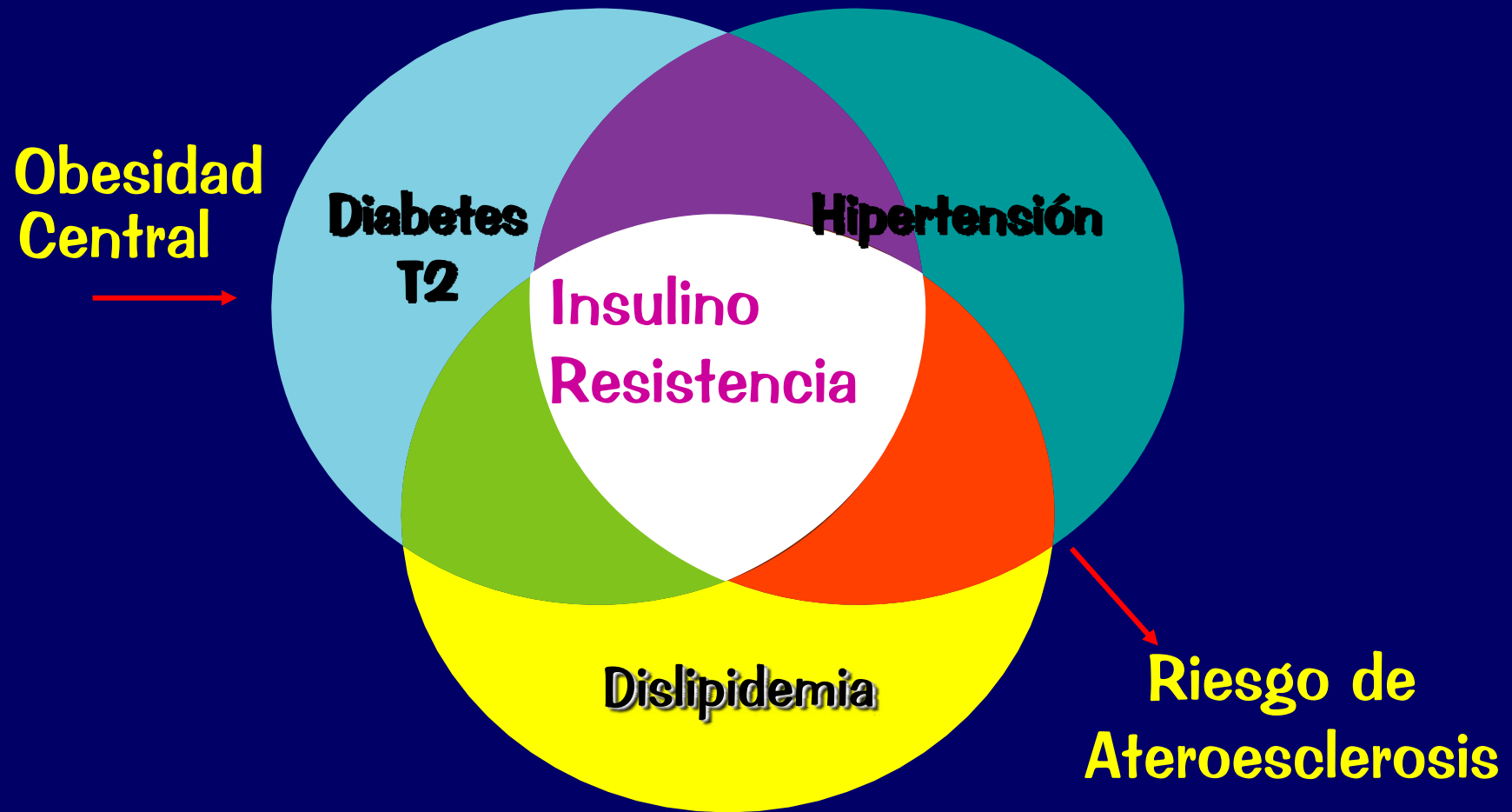


HIPERINSULINEMIA

INSULINORRESISTENCIA

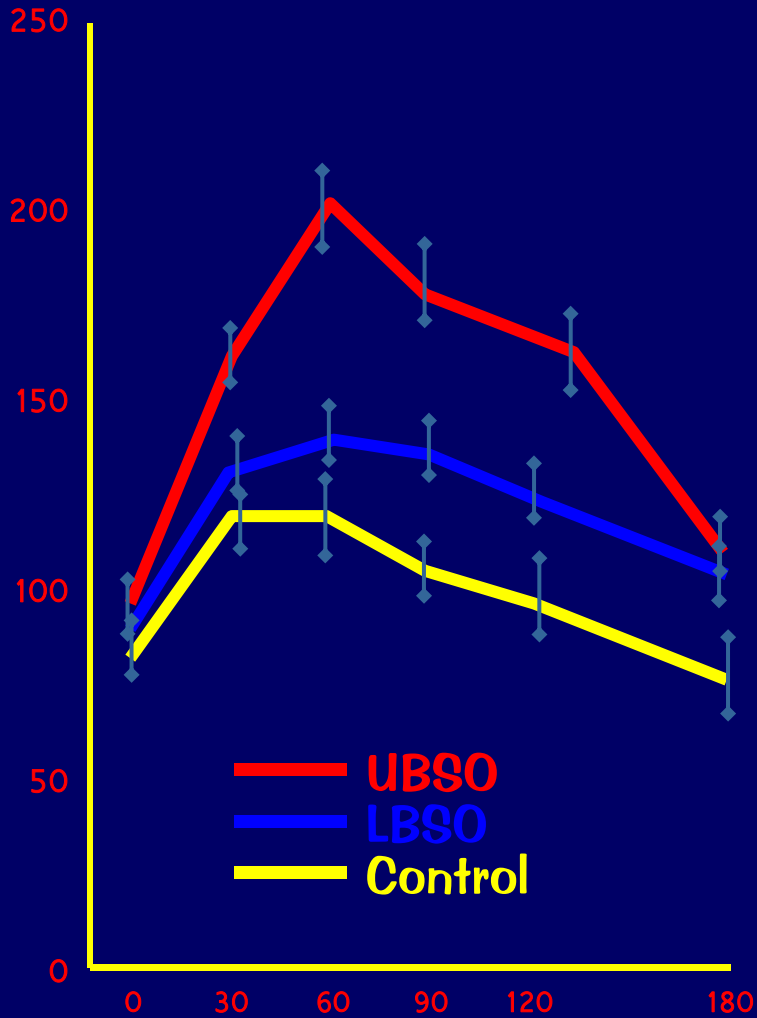


Síndrome Metabólico



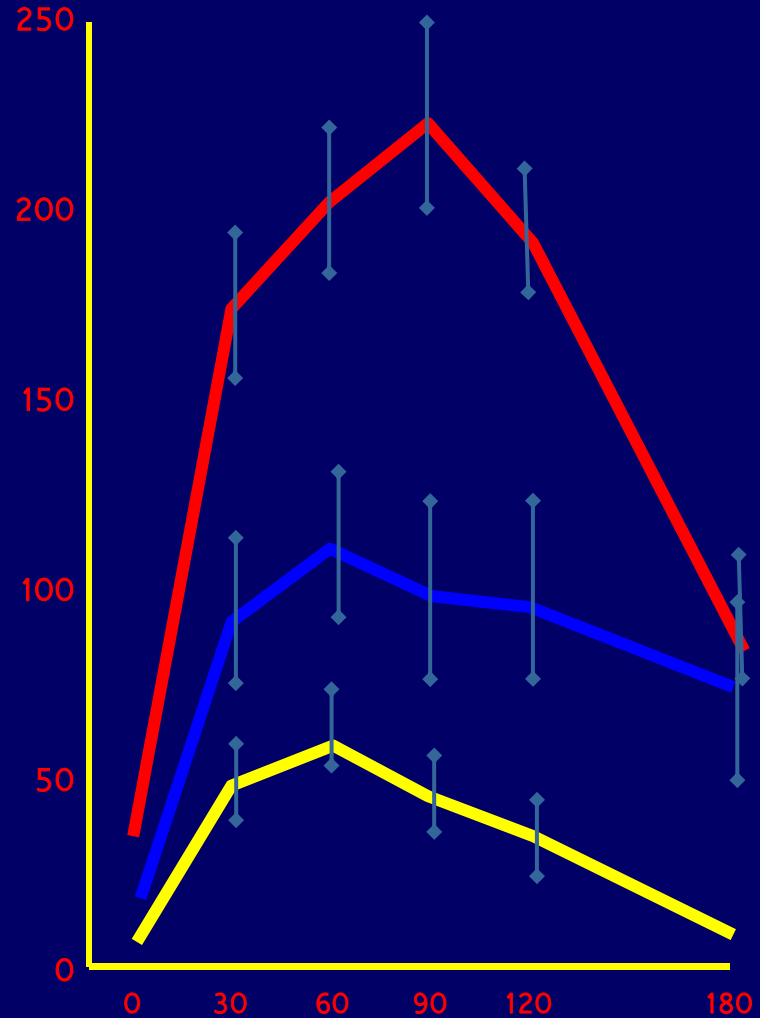
Oral glucose tolerance test and fat deposition

Glucose mg/100ml



Minutes

Insulin mU/ml



Minutes

Kissebah et al 1981

Definición de Insulinorresistencia

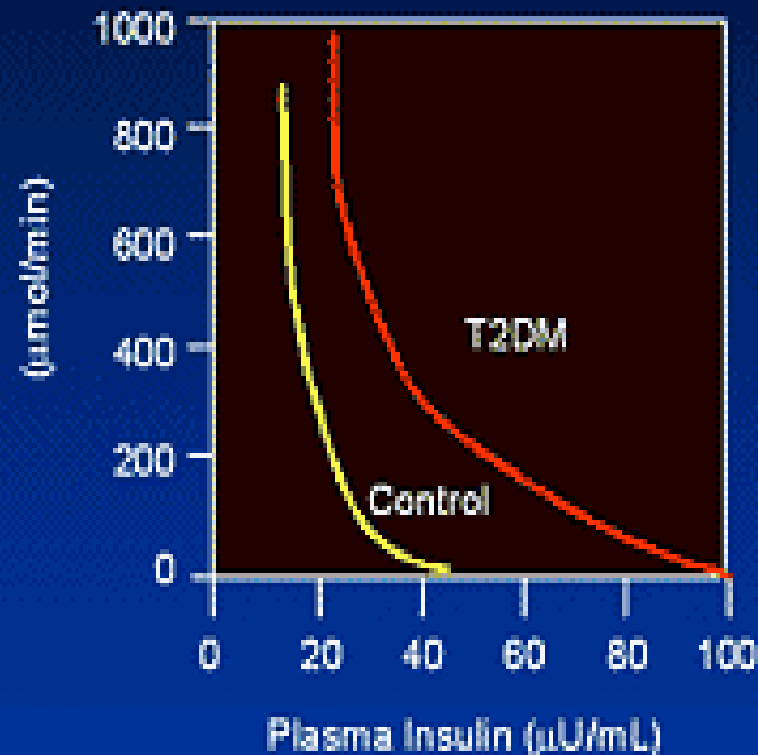
- **Estado que se caracteriza por una respuesta reducida a concentraciones circulantes normales de insulina que trae como consecuencia una acción biológica de ésta que es menor de lo esperable en sus efectos sobre los metabolismos intermediarios y las acciones sobre el endotelio vascular.**

- **Los órganos más afectados serán: hígado, tejido adiposo y fundamentalmente el músculo esquelético.**
- **Como consecuencia, el páncreas buscará compensar, liberando mayor cantidad de insulina, produciendo una hiperinsulinemia.**
- **Esta es la causa de la mayoría de las anomalías observadas en el síndrome metabólico que tiene como consecuencia un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular.**

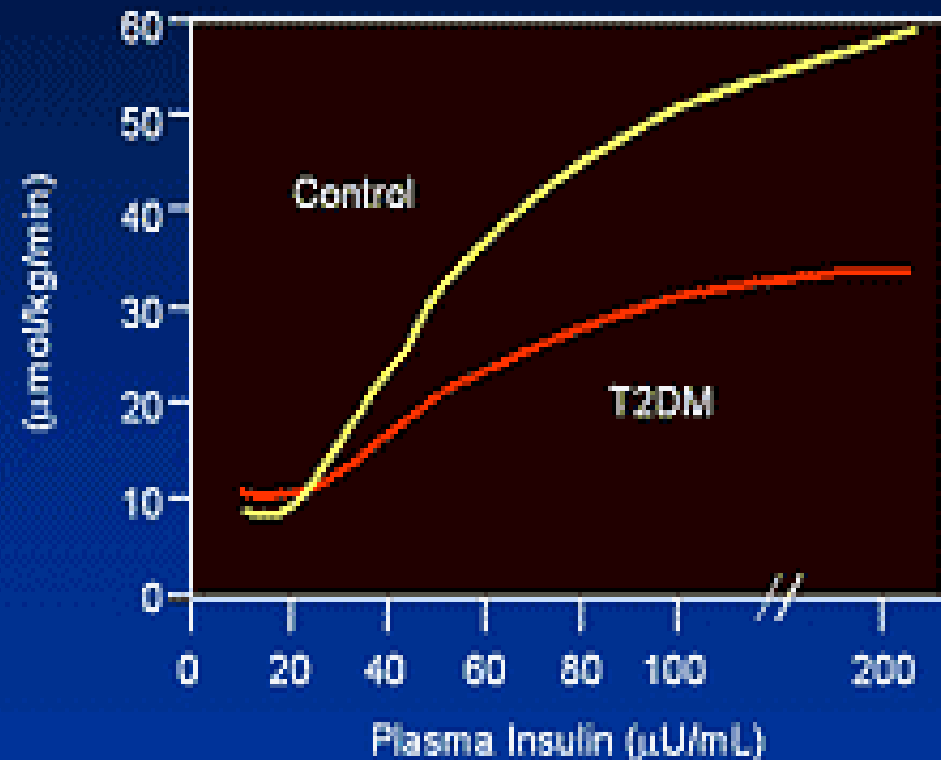
Insulin Resistance in Type 2 Diabetes

Effect on Liver and Peripheral Tissues

Hepatic Glucose Production



Peripheral Glucose Disposal



Adapted from Groop LC et al. *Diabetologia* 1993;36:1326-1331.

Efectos Metabólicos de la Insulina

- Estimula la captación de glucosa en hígado, músculo y adipocito.
- Estimula la síntesis de glucógeno en hígado y músculo.
- Activa el consumo de glucosa por vía oxidativa.
- Suprime la producción hepática de glucosa (glucogenolisis y neoglucogénesis).
- Favorece la diferenciación adipocitaria.

- Estimula el crecimiento uterino.
- Inhibe la lipólisis. (Inhibición de LHS)
- Estimula la lipogénesis. (activa LPL y ASP)
- Bloquea la síntesis de cuerpos cetónicos.
- Efecto Mitogénico.

Obesity as a Risk Factor for CAD • The Importance of Abdominal Fat

A silhouette of a person with android obesity, characterized by a large, protruding belly and a relatively narrow waist.

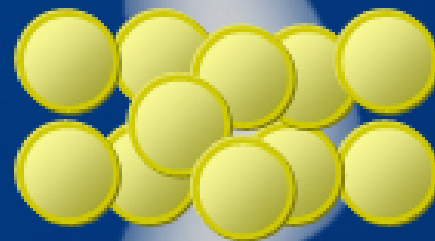
Android Obesity

A silhouette of a person with gynoid obesity, characterized by a wider, more rounded lower body and a relatively narrower waist.

Gynoid Obesity

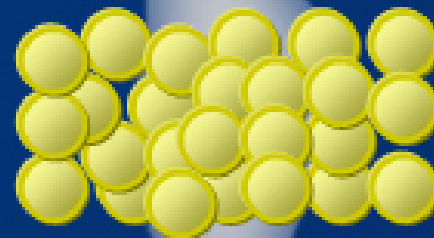
Obesity and Metabolic Risk • Abdominal vs. Peripheral Obesity

Large Insulin-Resistant
Adipocytes



Android Obesity

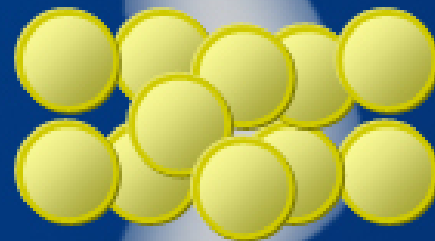
Small Insulin-Sensitive
Adipocytes



Gynoid Obesity

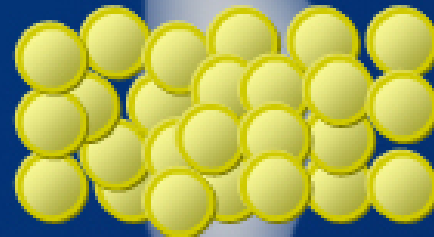
Obesity and Metabolic Risk • Abdominal vs. Peripheral Obesity

Adrenergic Receptors ↑



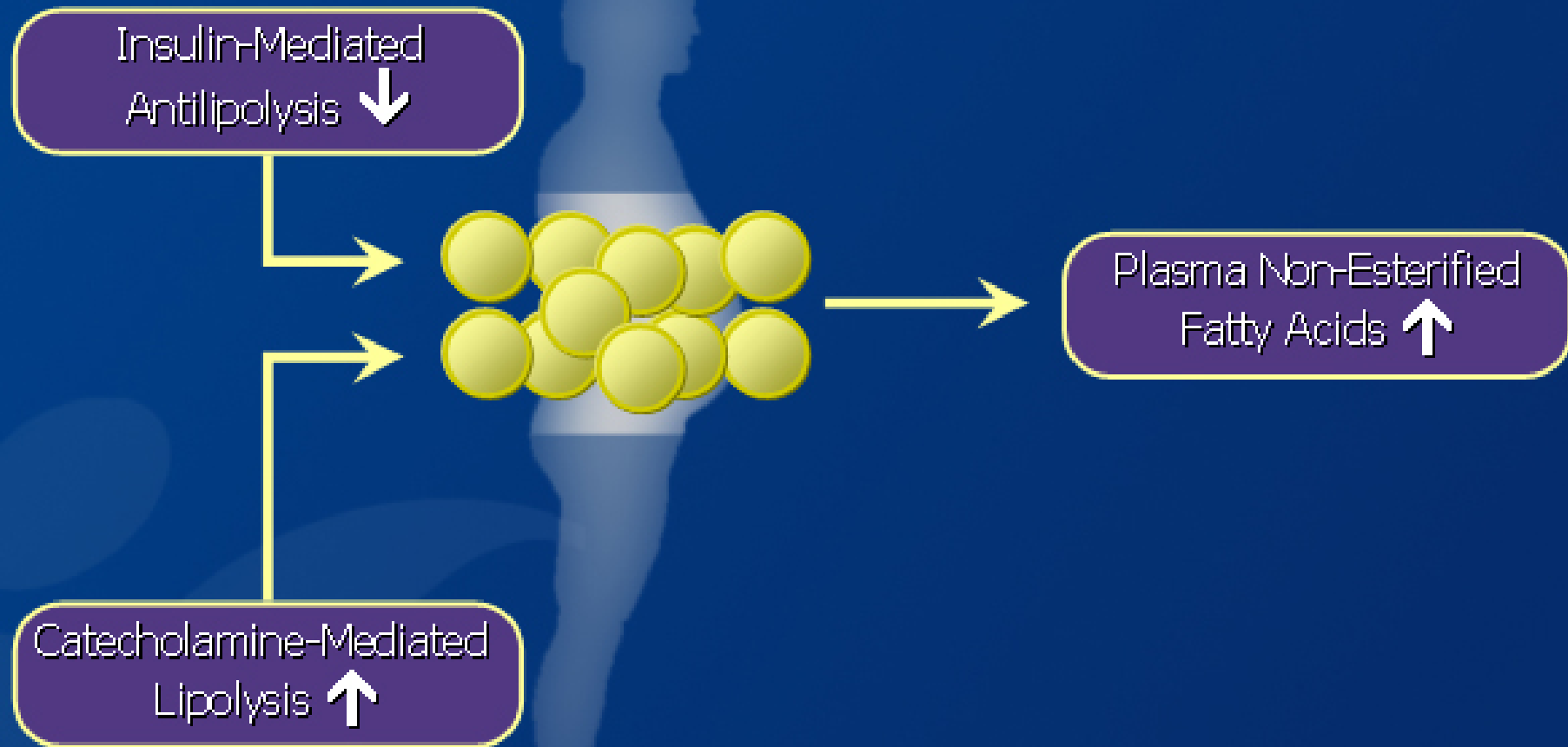
Android Obesity

Adrenergic Receptors ↓

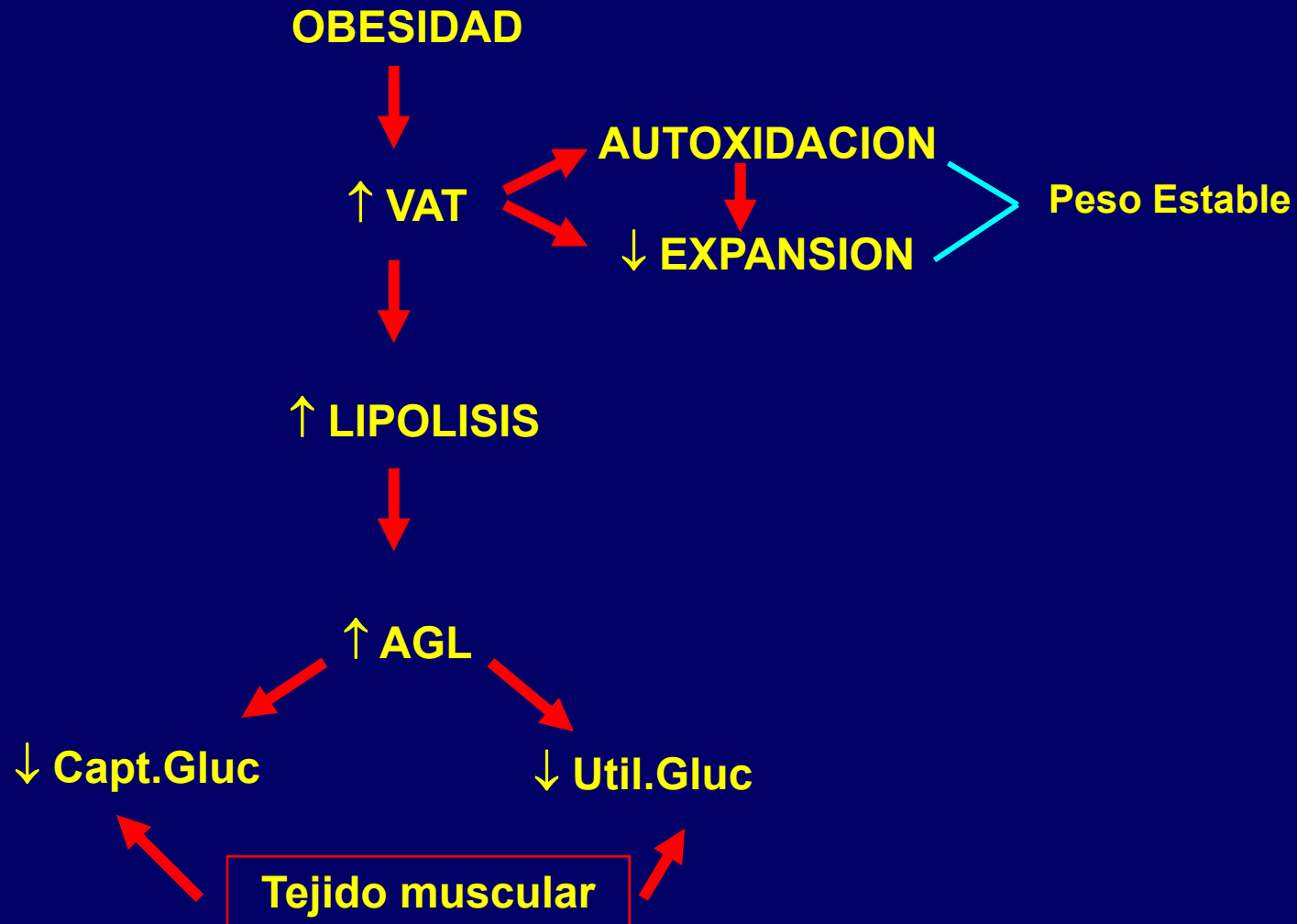


Gynoid Obesity

Abdominal Obesity is associated with Increased Plasma Non-Esterified Fatty Acids



Acidos Grasos en la IR



Acidos Grasos en la IR

- **El ciclo glucosa/acidos grasos (Randle) es un regulador del uso de glucosa a nivel muscular y hepático en los estados de ayuno- ejercicio y final de embarazo en que existe hipoglicemia y un aumento de AGL e IR secundaria.**
- **Objetivo: preservar glucosa para el SNC**
- **Obesidad: sobre regulación que inhibe la utilización muscular aunque glicemia no esté reducida.**
- **Músculo Esquelético es el principal sitio de captación de glucosa.**
- **IR se ejerce fundamentalmente a nivel muscular.**

Acidos Grasos en la IR

Consecuencias Hepáticas.

Obesidad VAT



↑ Lipolisis



↑ AGL



Inundación Hepática
De AGL via porta



INSULINORRESISTENCIA

Acidos Grasos en la IR

RESUMEN

- **↑ Lipolisis grasa visceral**
- **↑ AGL via portal**
- **↓ Clearance Insulina → Hiperinsulinemia**
- **↓ Captación de Glucosa → Hiperglicemia**
- **↑ Neoglucogénesis y Liberación Hepática de Glucosa → Hiperglicemia**
- **↑ Síntesis TG → Dislipidemia**

↑ AGL AGUDO O CRÓNICO CAUSAN IR



Balance energético positivo



Capacidad de almacenamiento energético en adipocito, excedida



Grasa ectópica



Inflamación intracelular



Aletración en la producción de adipocinas



Reclutamiento y activación de macrófagos adipocitarios



Disfunción metabólica e inflamación sistémica



DIABETES TIPO 2

Balance energético positivo

Capacidad de almacenamiento energético en adipocito, excedida



↑ AGL
↑ Adipogénesis



Grasa ectópica



Esteatosis
Lipotoxicidad



Inflamación intracelular



IR muscular
Falla célula β
Esteatohepatitis
Enfermedad renal
Enfermedad CV



DIABETES TIPO 2

Balance energético positivo

↑ Leptina
↑ Citoquinas
↑ Hormonas esteroidales
↑ PAI 1
↓ Adiponectina



Aletración en la producción de adipoquinas



↑ Citoquinas



Reclutamiento y activación de macrófagos adipocitarios



↑ PCR



Disfunción metabólica e inflamación sistémica



DIABETES TIPO 2

Balance energético positivo

Capacidad de almacenamiento energético en adipocito, excedida

Aletración en la producción de adipocinas

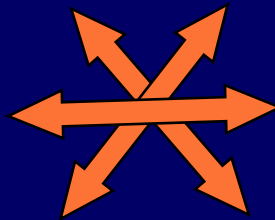
Grasa ectópica

Reclutamiento y activación de macrófagos adipocitarios

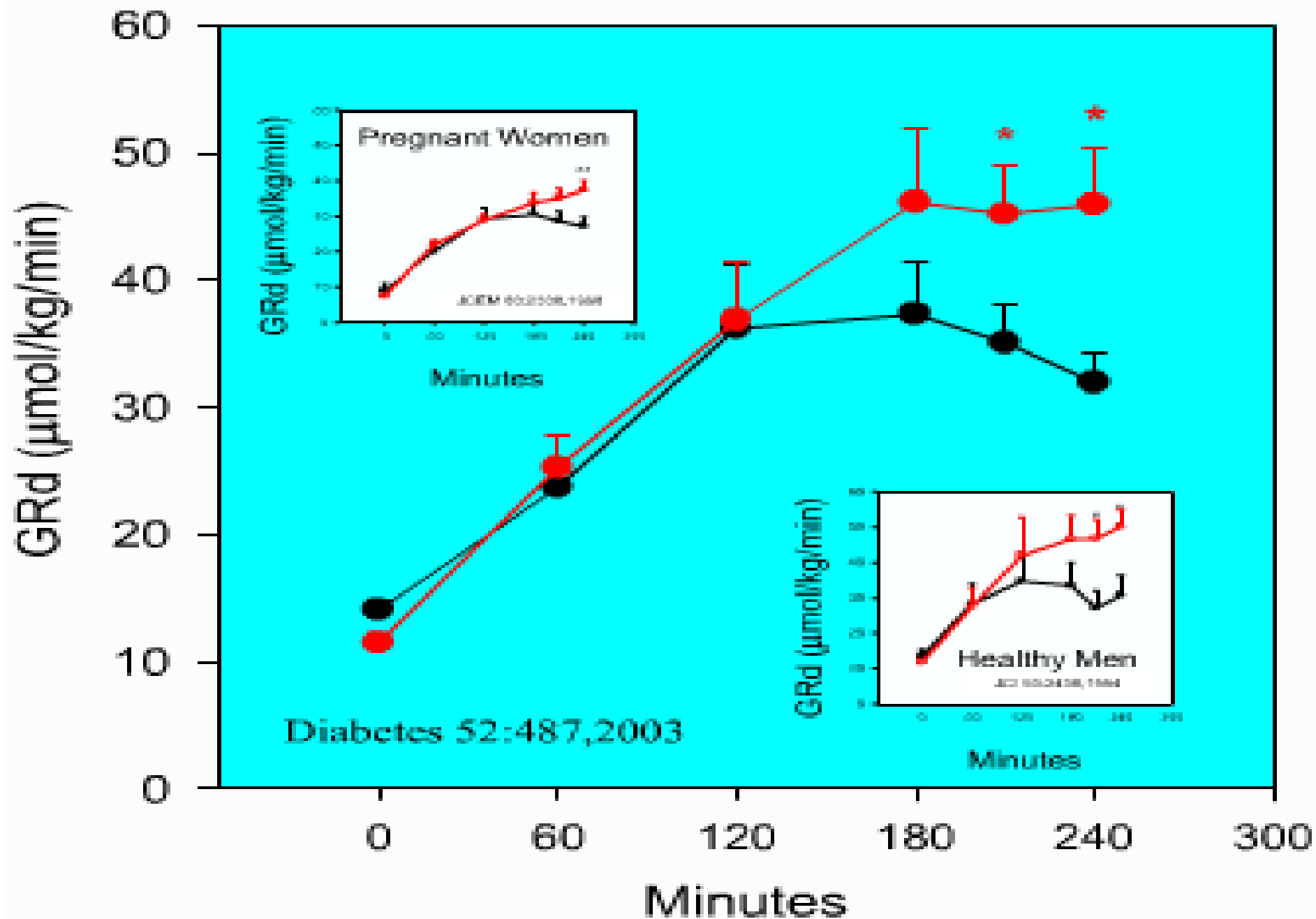
Inflamación intracelular

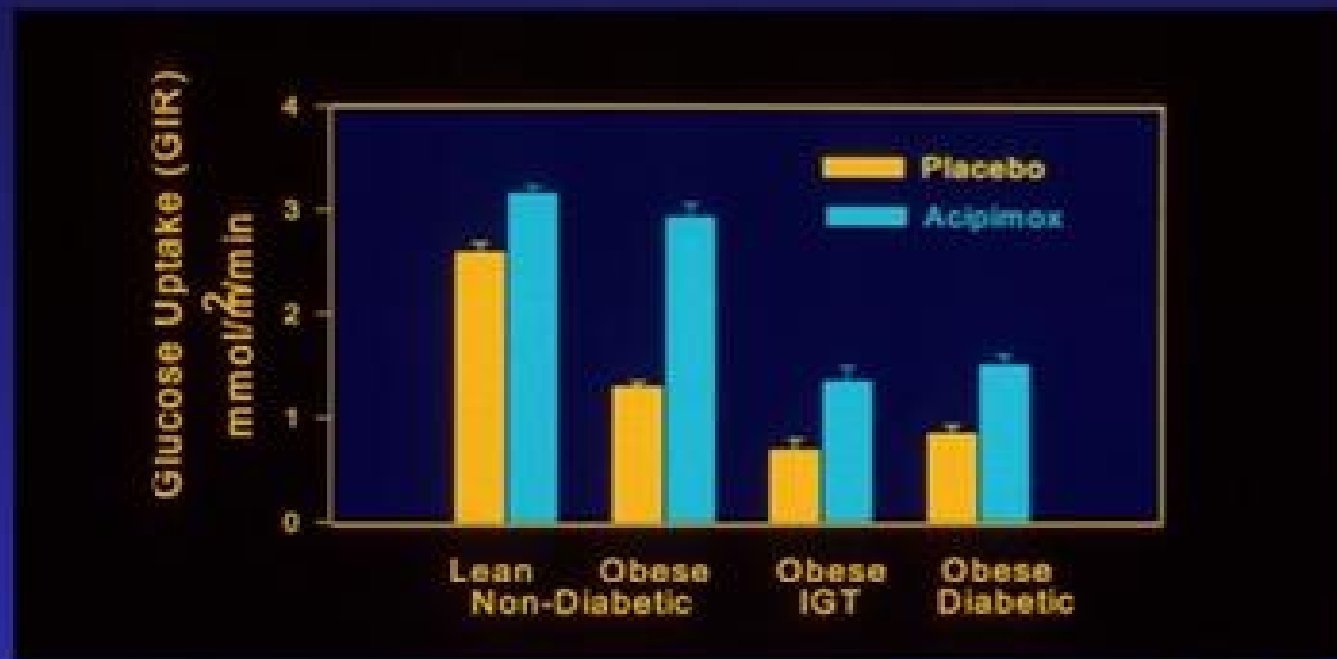
Disfunción metabólica e inflamación sistémica

DIABETES TIPO 2



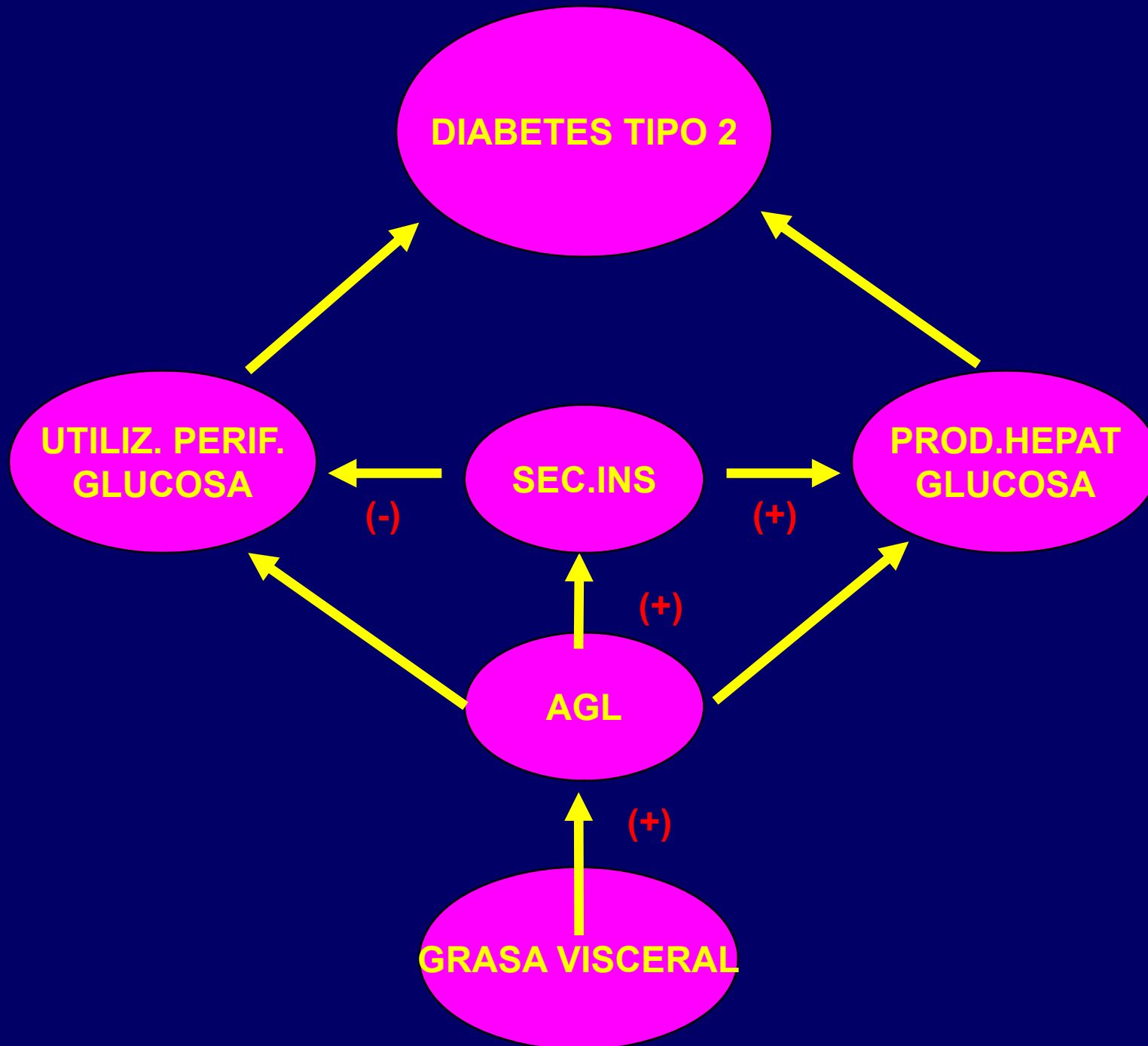
Healthy Women





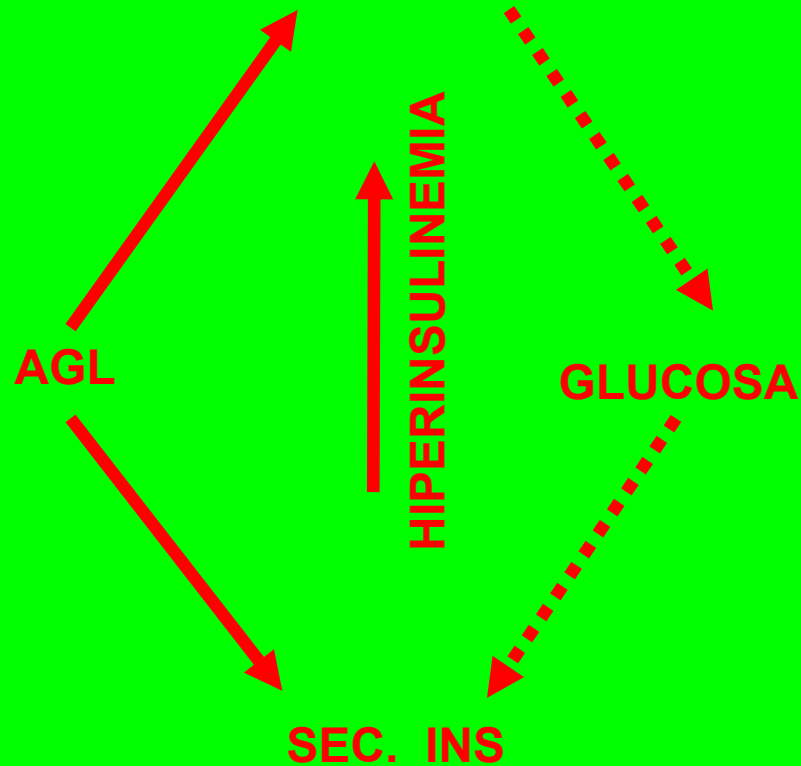
Diabetes 48:1836, 99

- These results suggest that normalization of FFA could ~ double insulin sensitivity in T2DM
- Problem: Currently available meds cannot lower plasma FFAs more than 15-20% for prolonged periods (FFA breakthroughs)



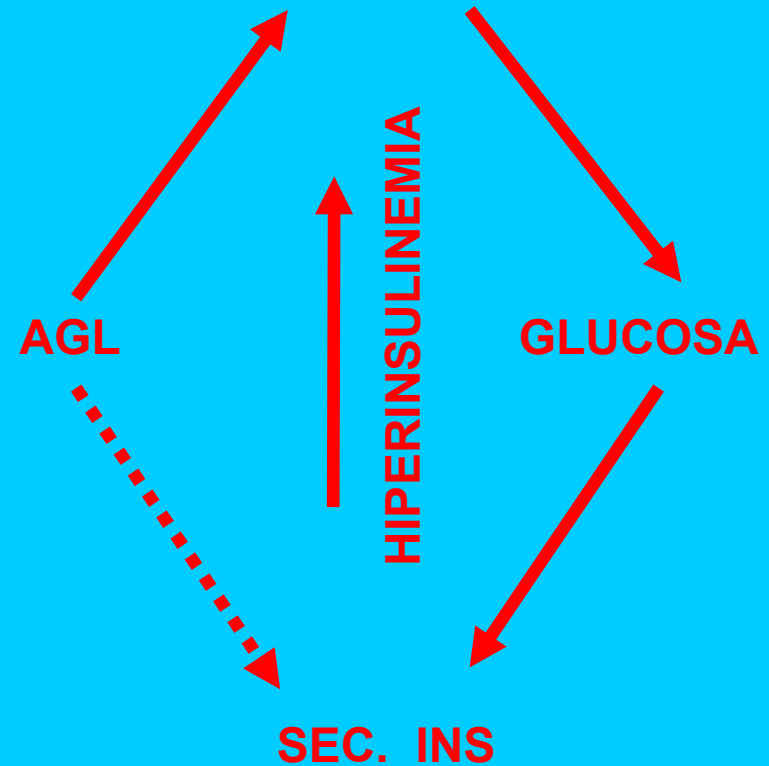
OBESO NO DIAB. T2

INSULINORRESISTENCIA

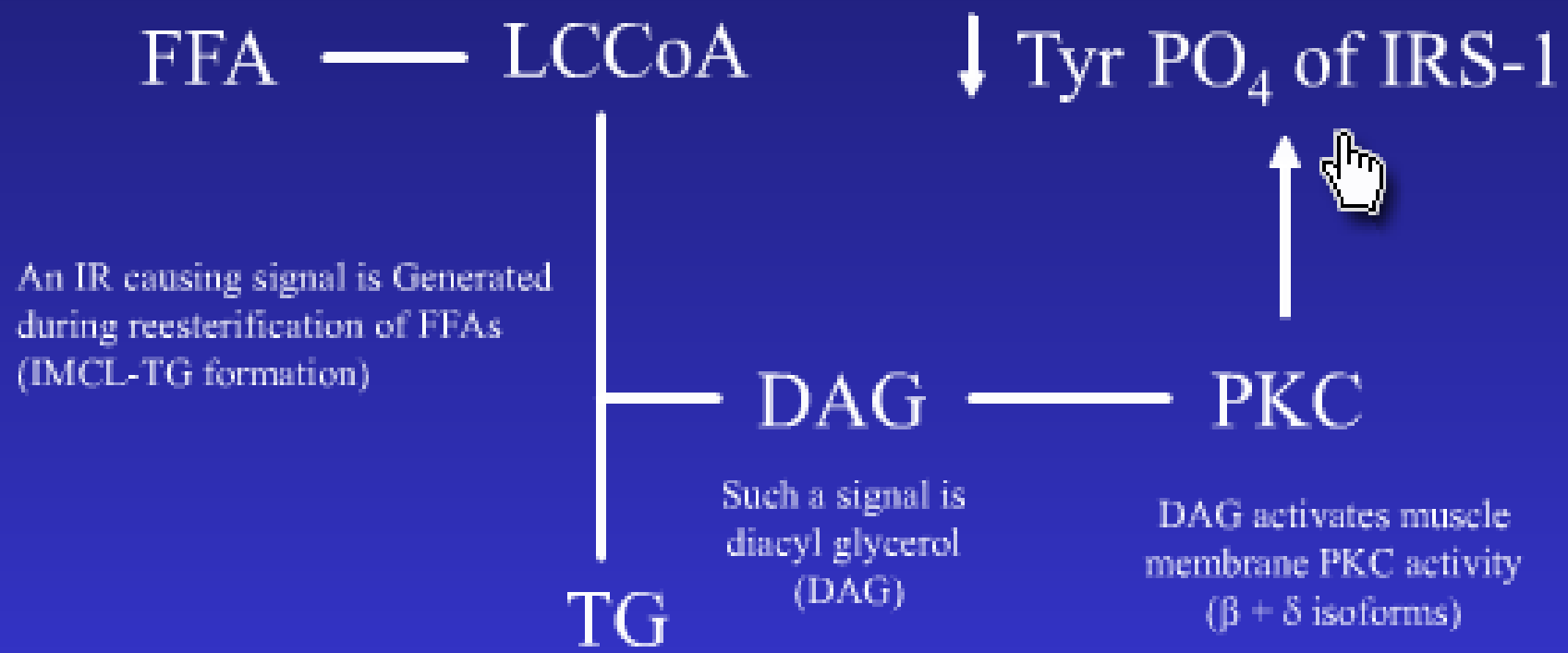


OBESO DIAB. T2

INSULINORRESISTENCIA



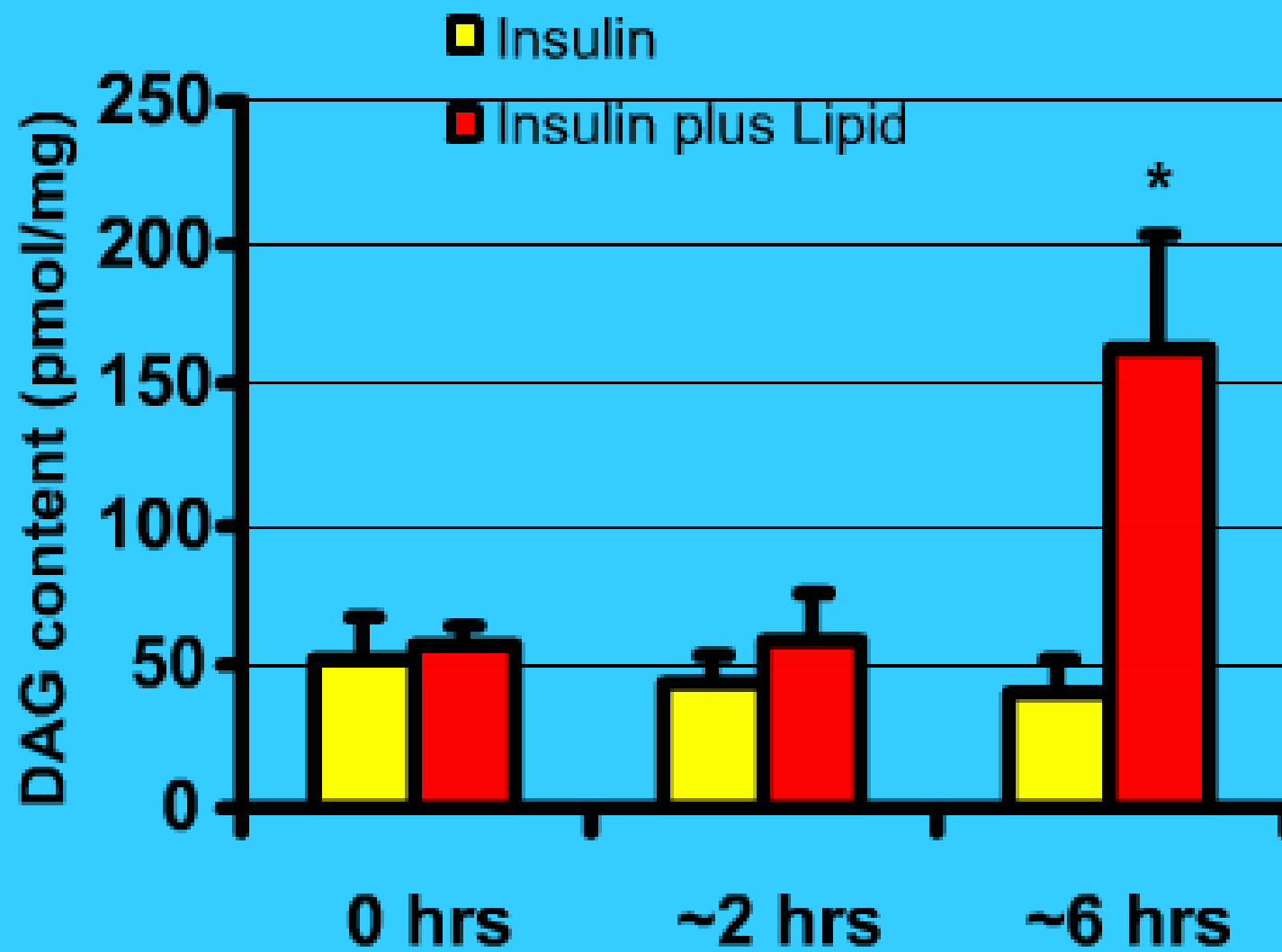
Insulin resistance



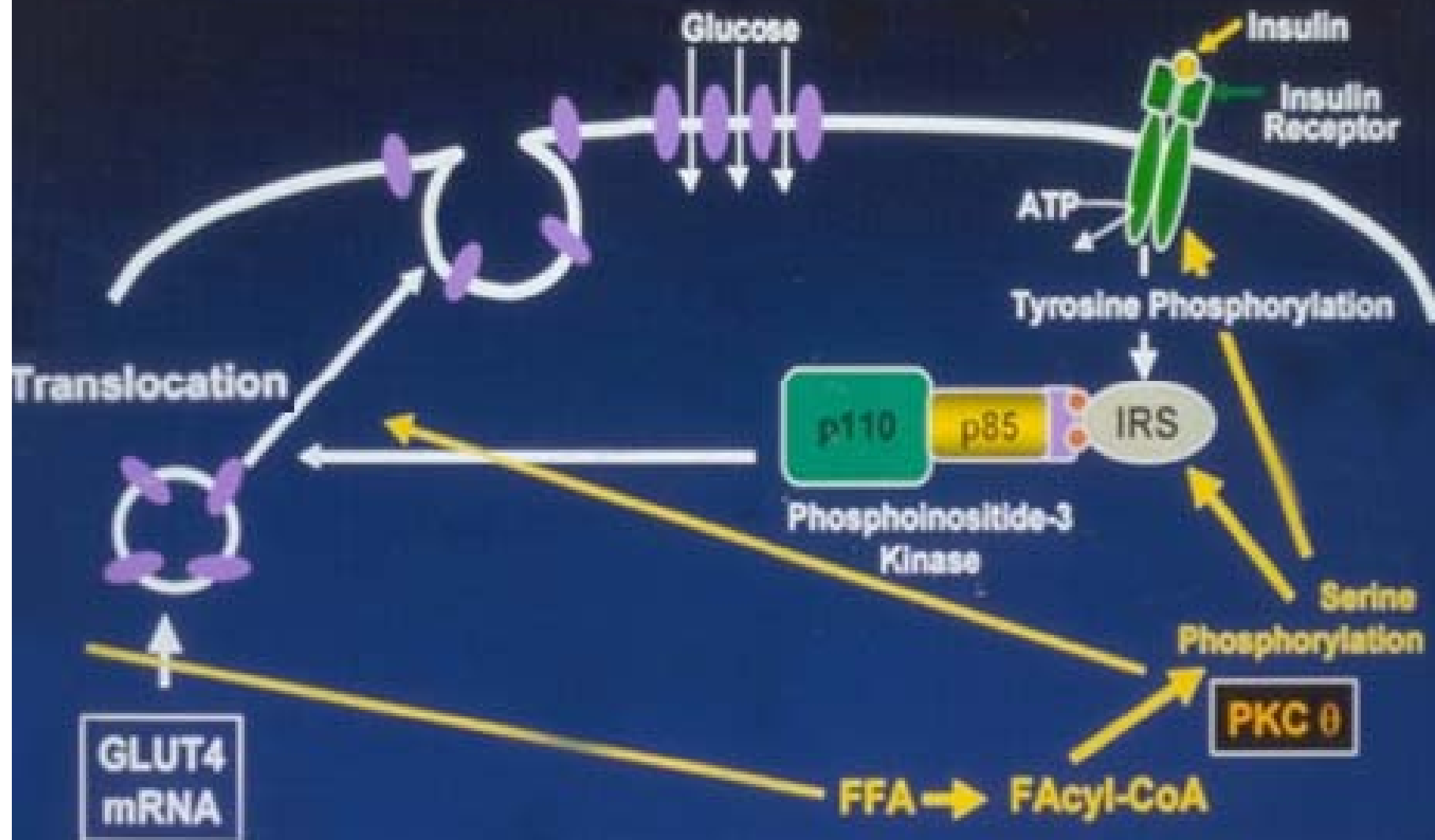
An IR causing signal is Generated during reesterification of FFAs (IMCL-TG formation)

Such a signal is diacyl glycerol (DAG)

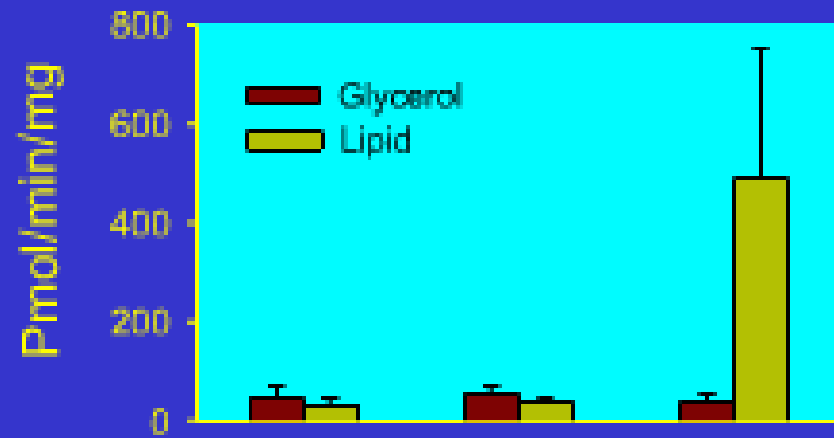
DAG activates muscle membrane PKC activity ($\beta + \delta$ isoforms)



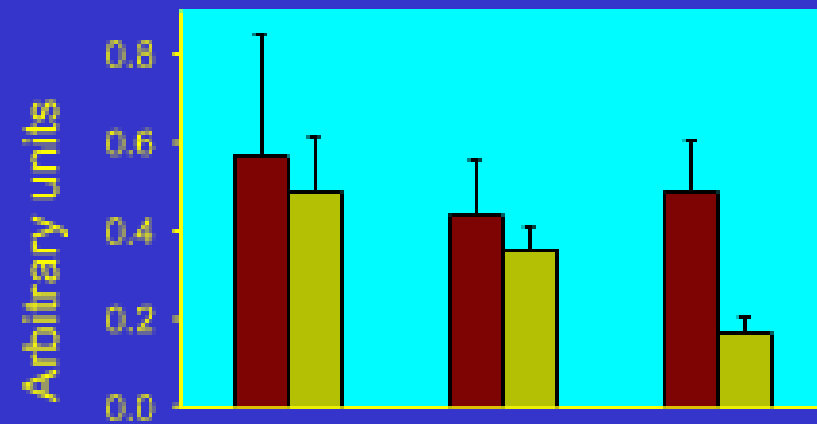
Effects of FFAs on Glucose Metabolism



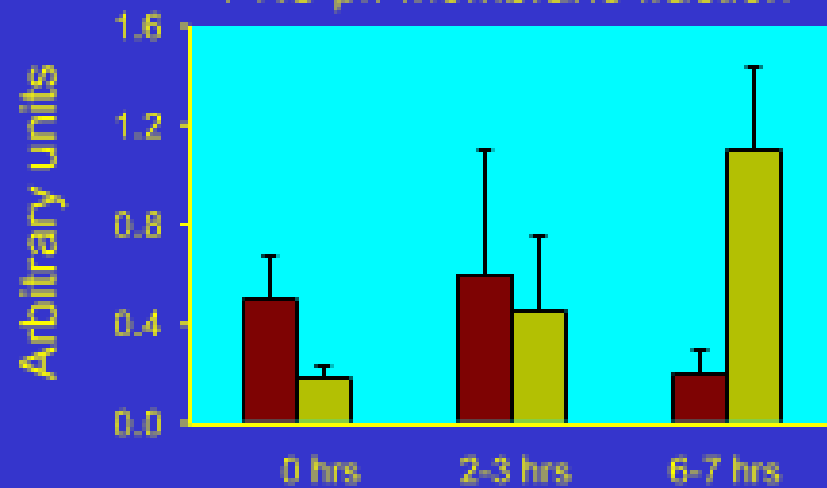
Total PKC activity-membrane fraction



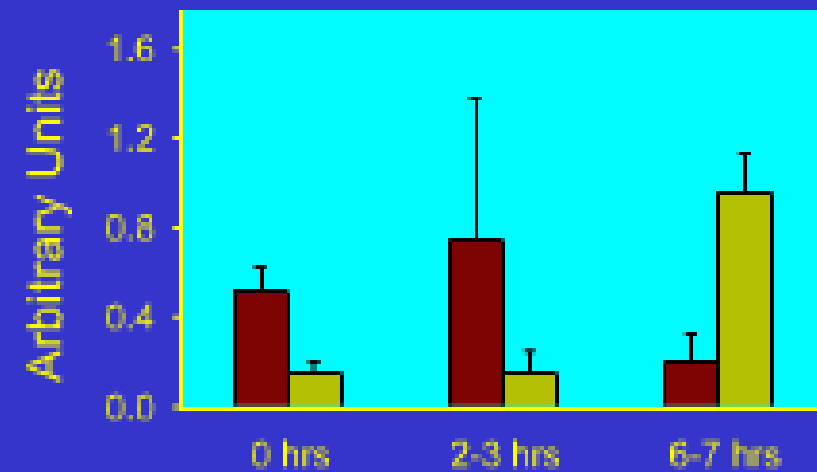
PKC Delta - Cytosol

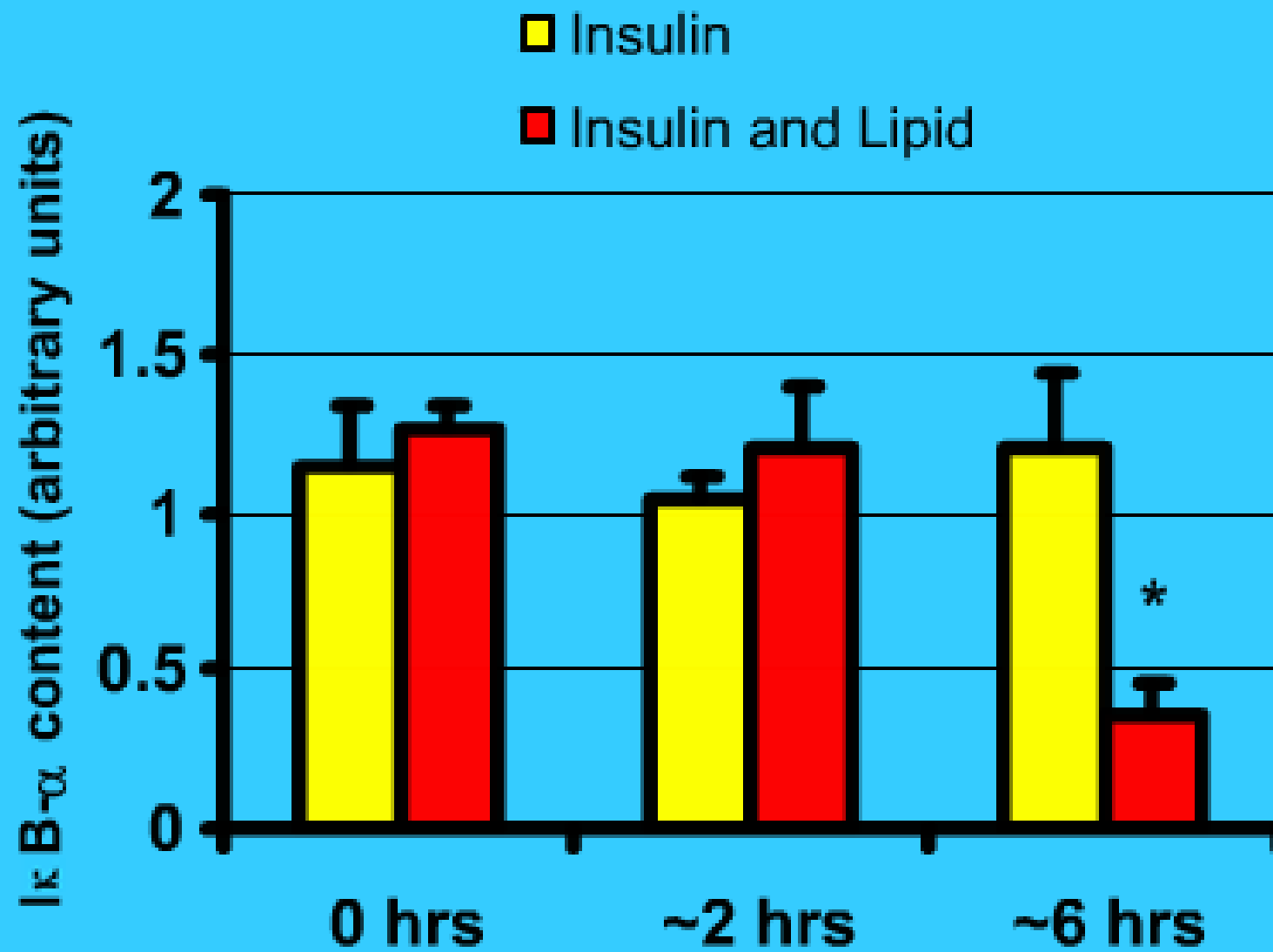


PKC β II-Membrane fraction



PKC Delta - Membrane





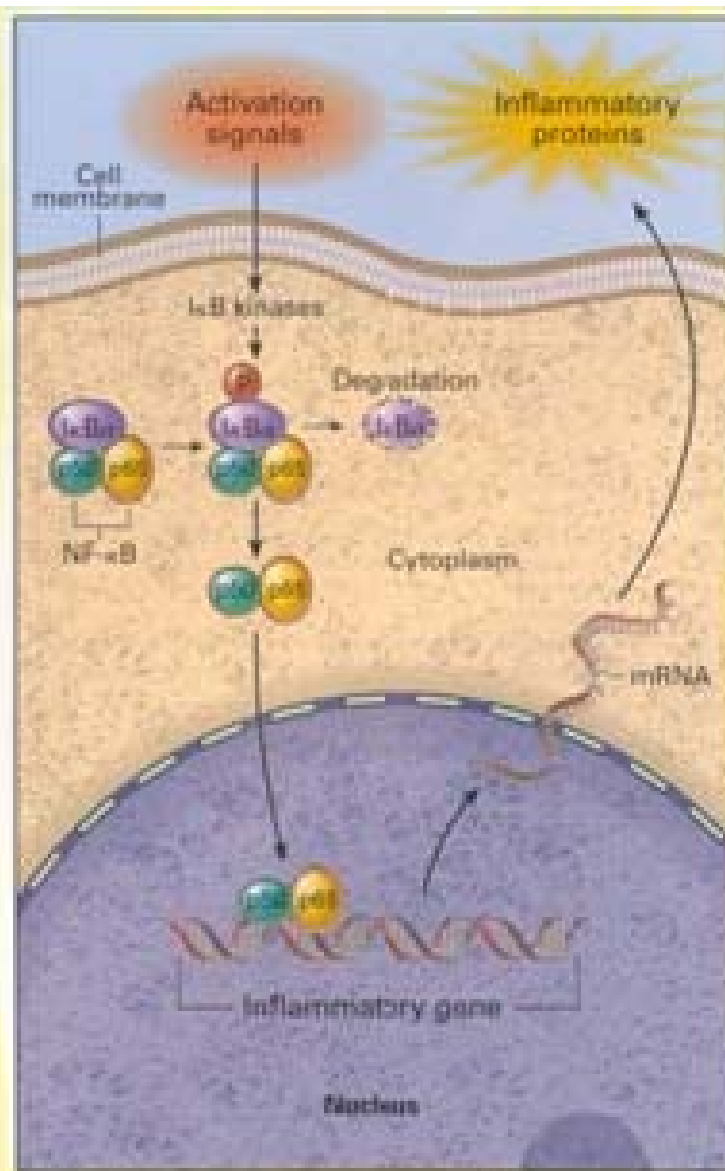
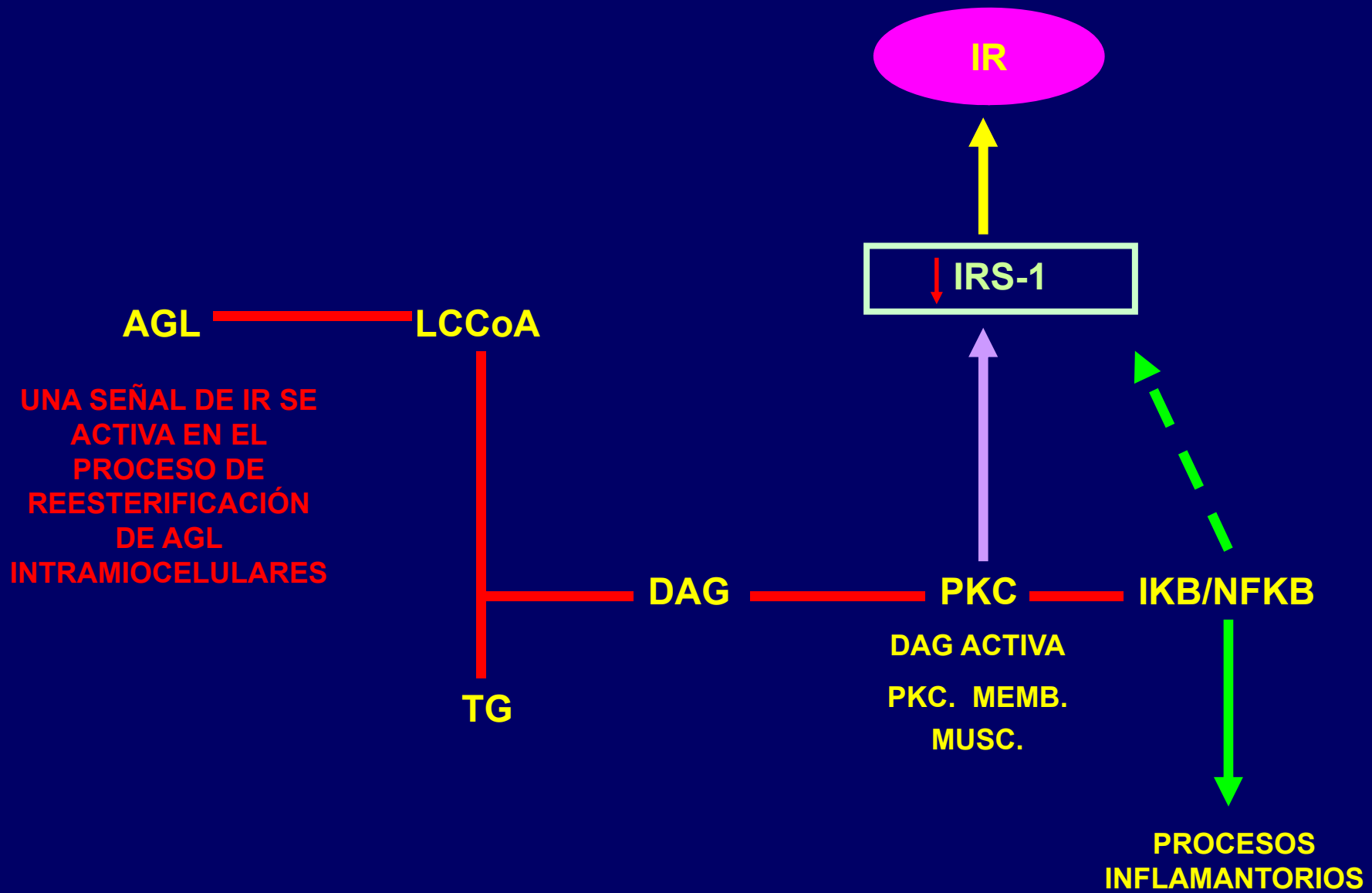
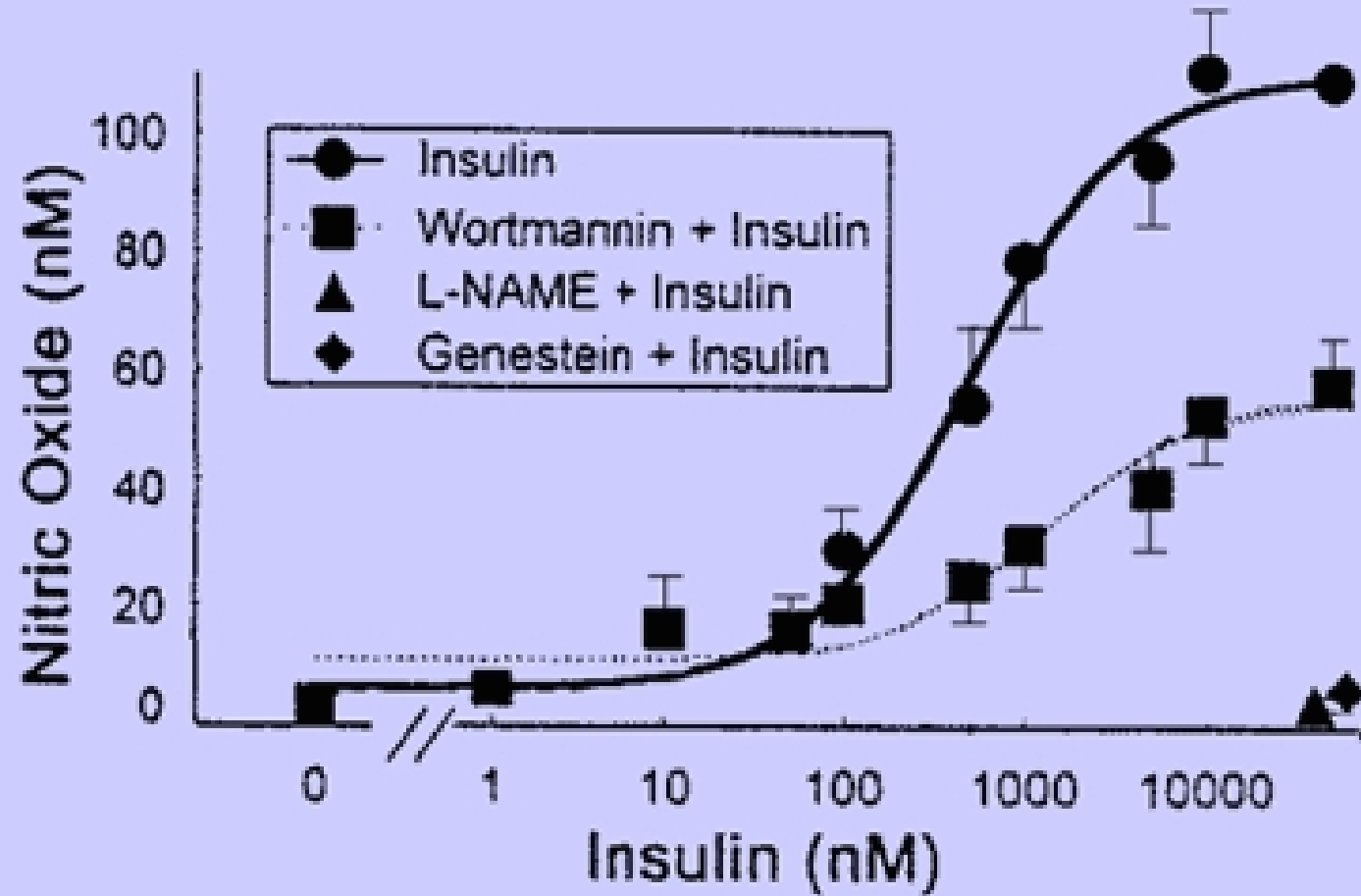


Figure 1. Schematic Diagram of NF- κ B Activation.

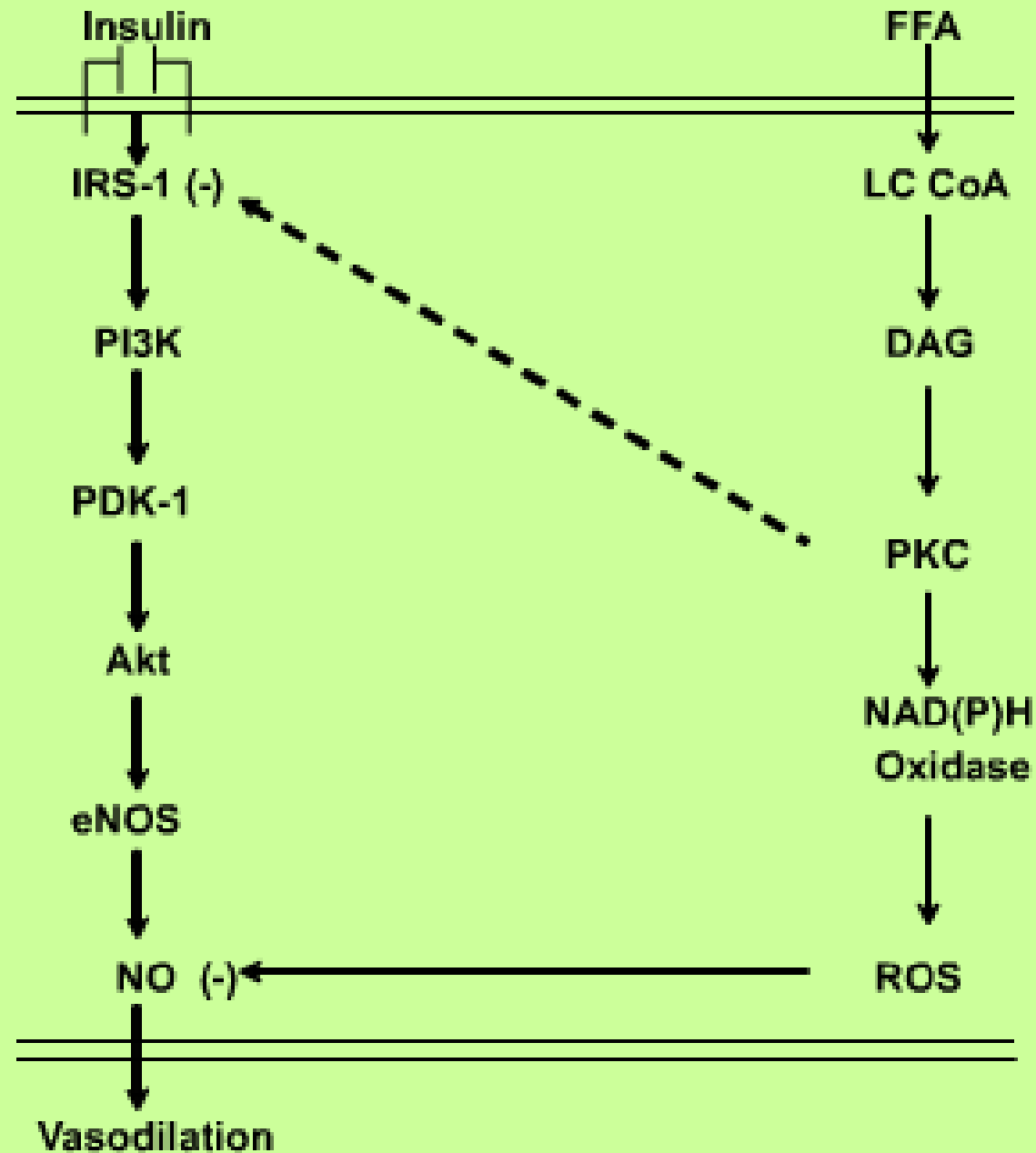
Activation of NF- κ B involves the phosphorylation and subsequent proteolytic degradation of the inhibitory protein I κ B by specific I κ B kinases. The free NF- κ B (a heterodimer of p50 and p65) then passes into the nucleus, where it binds to κ B sites in the promoter regions of genes for inflammatory proteins such as cytokines, enzymes, and adhesion molecules. P denotes protein, and mRNA messenger RNA.



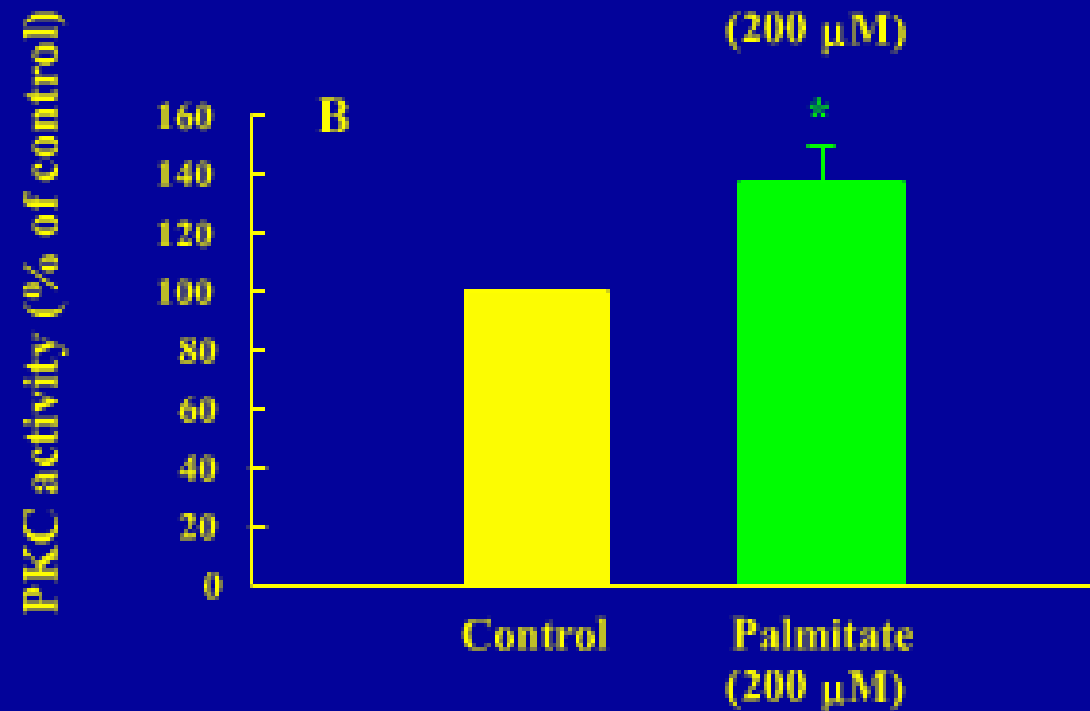
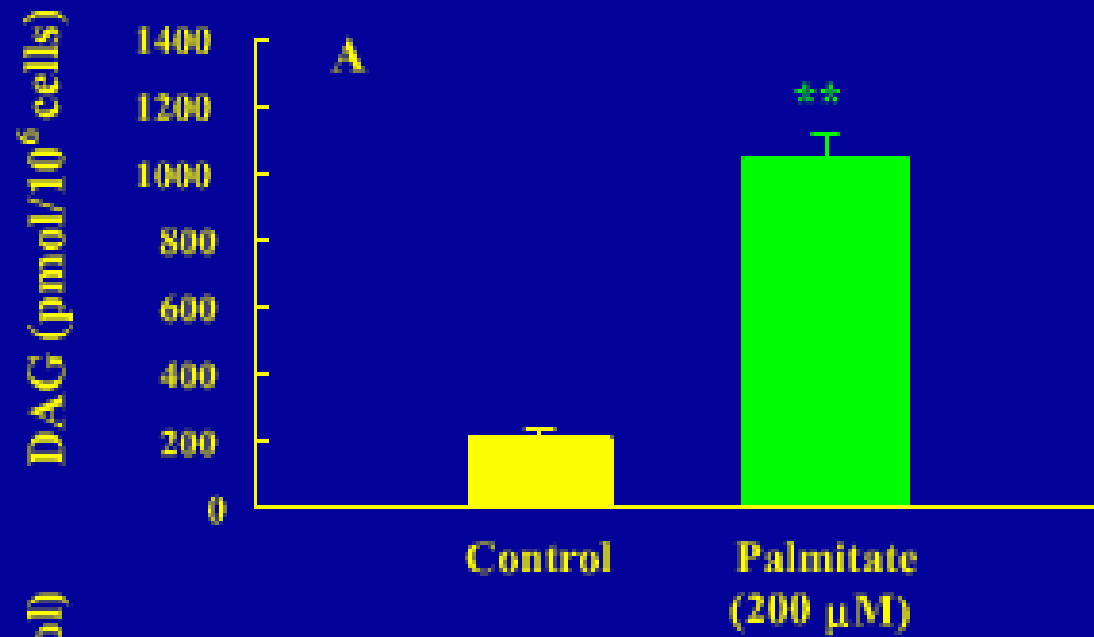
Effect of Insulin on NO Production

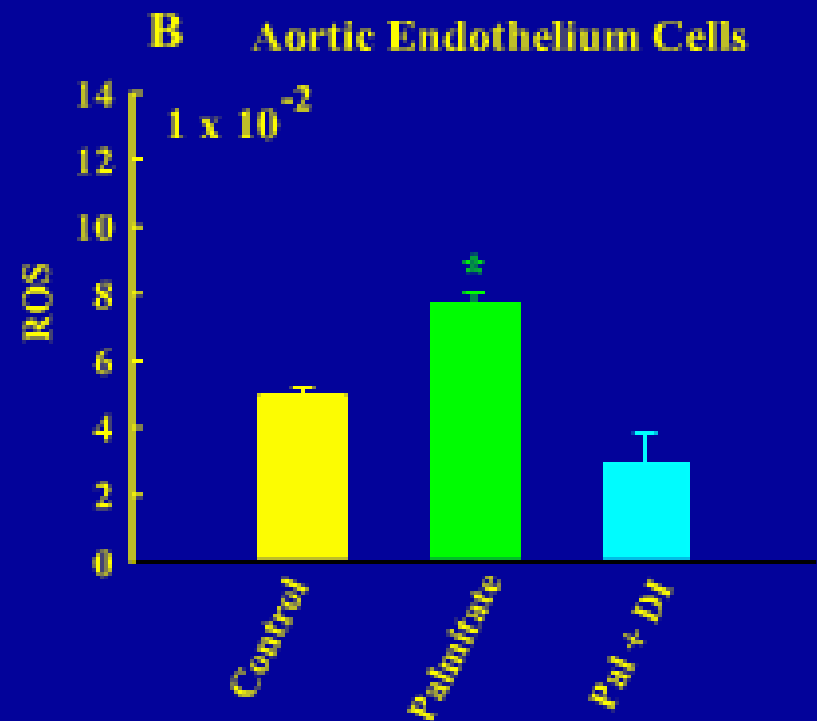
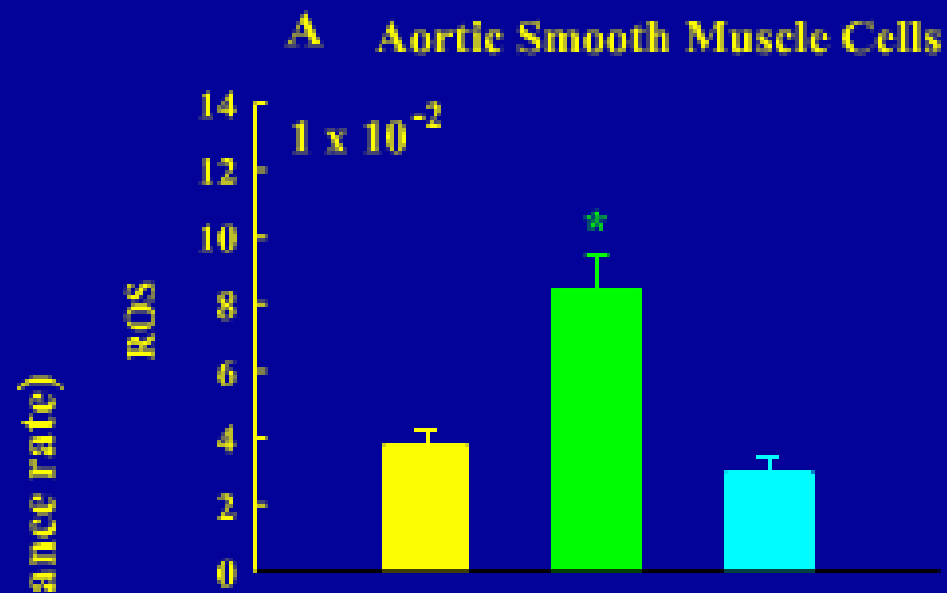


FFA AND HEMODYNAMIC INSULIN ACTION

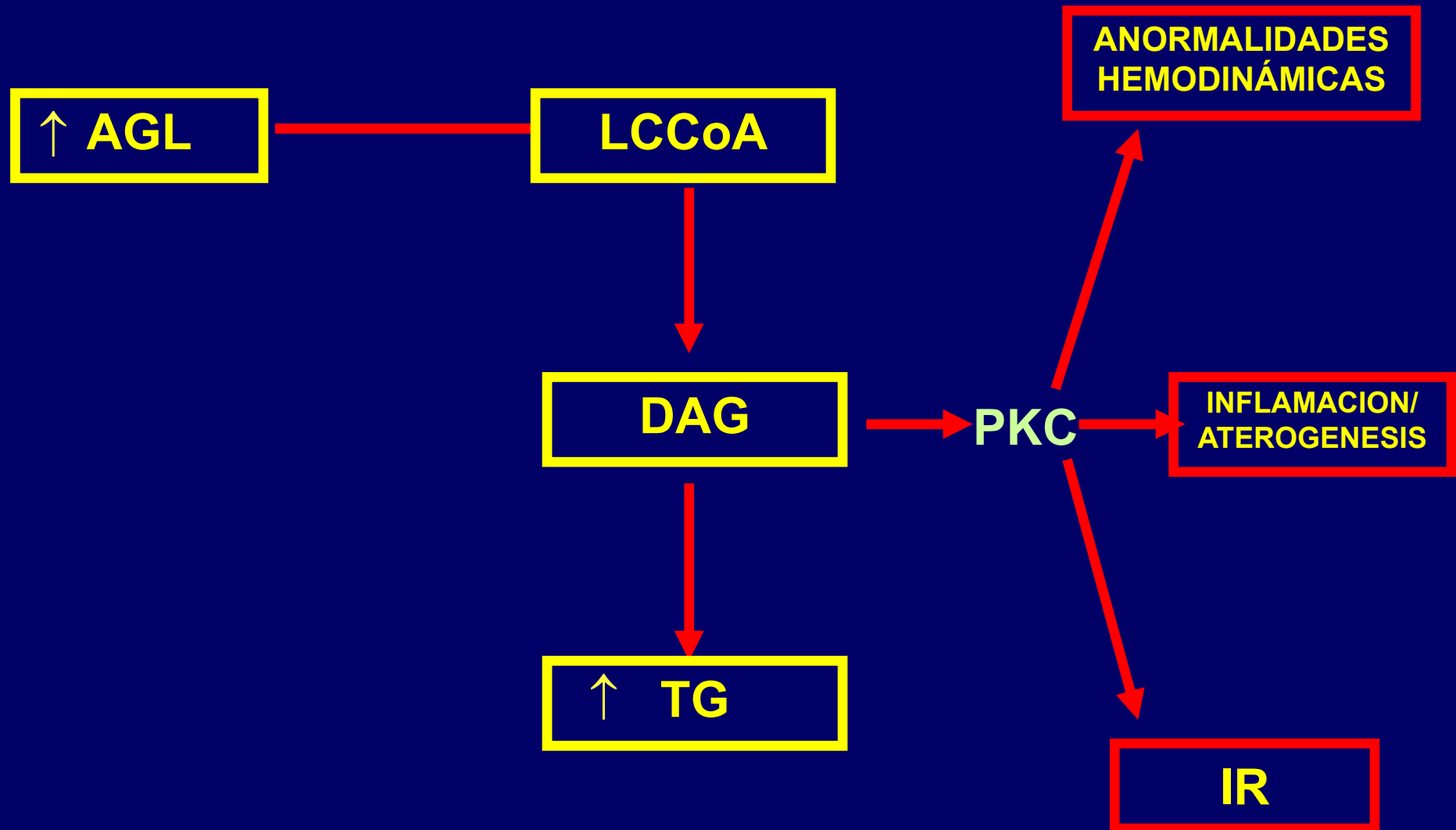


Aortic Smooth Muscle Cells





CONCLUSIONES



CONCLUSIONES

En la obesidad hay una disregulación endocrinológica del tejido adiposo:

↑ AGL

↑ Insulina y eventualmente glicemia

↑ Corticoides y esteroides sexuales

↑ FNT α , IL-6 y PAI 1

↑ Actividad eje renina angiotensina

↓ Adiponectina

Estos cambios contribuyen a la Diabetes tipo 2 y enfermedad CV

Todos los cambios son reversibles al bajar de peso