

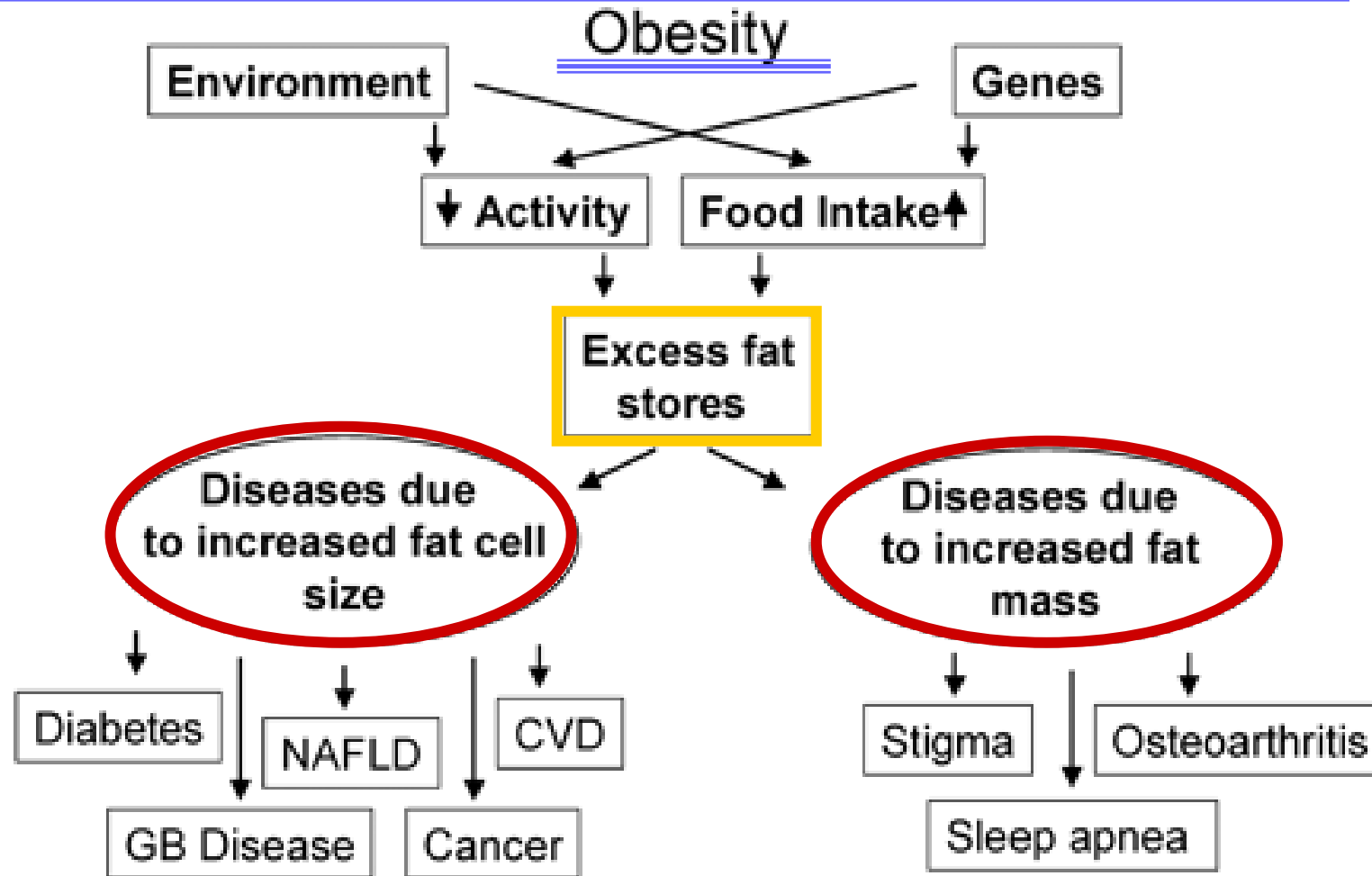
INFLAMACIÓN Y RESISTENCIA A INSULINA EN LA OBESIDAD

Cristina Grande Aragón

Servicio de Bioquímica

HOSPITAL “ La Paz” Madrid

Pathogenesis of Health Problems Associated with

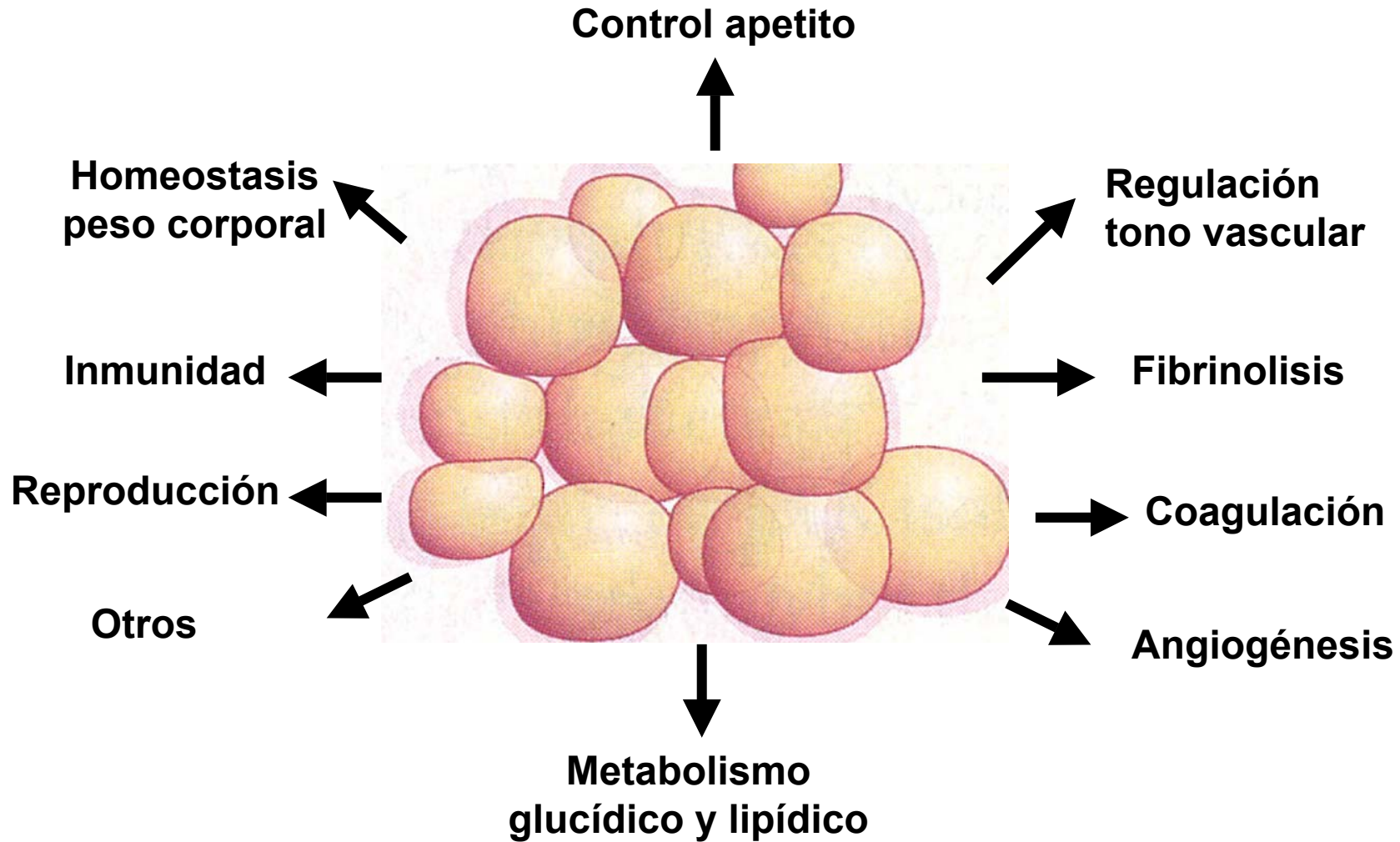


“La obesidad se asocia a una inflamación crónica de bajo grado”

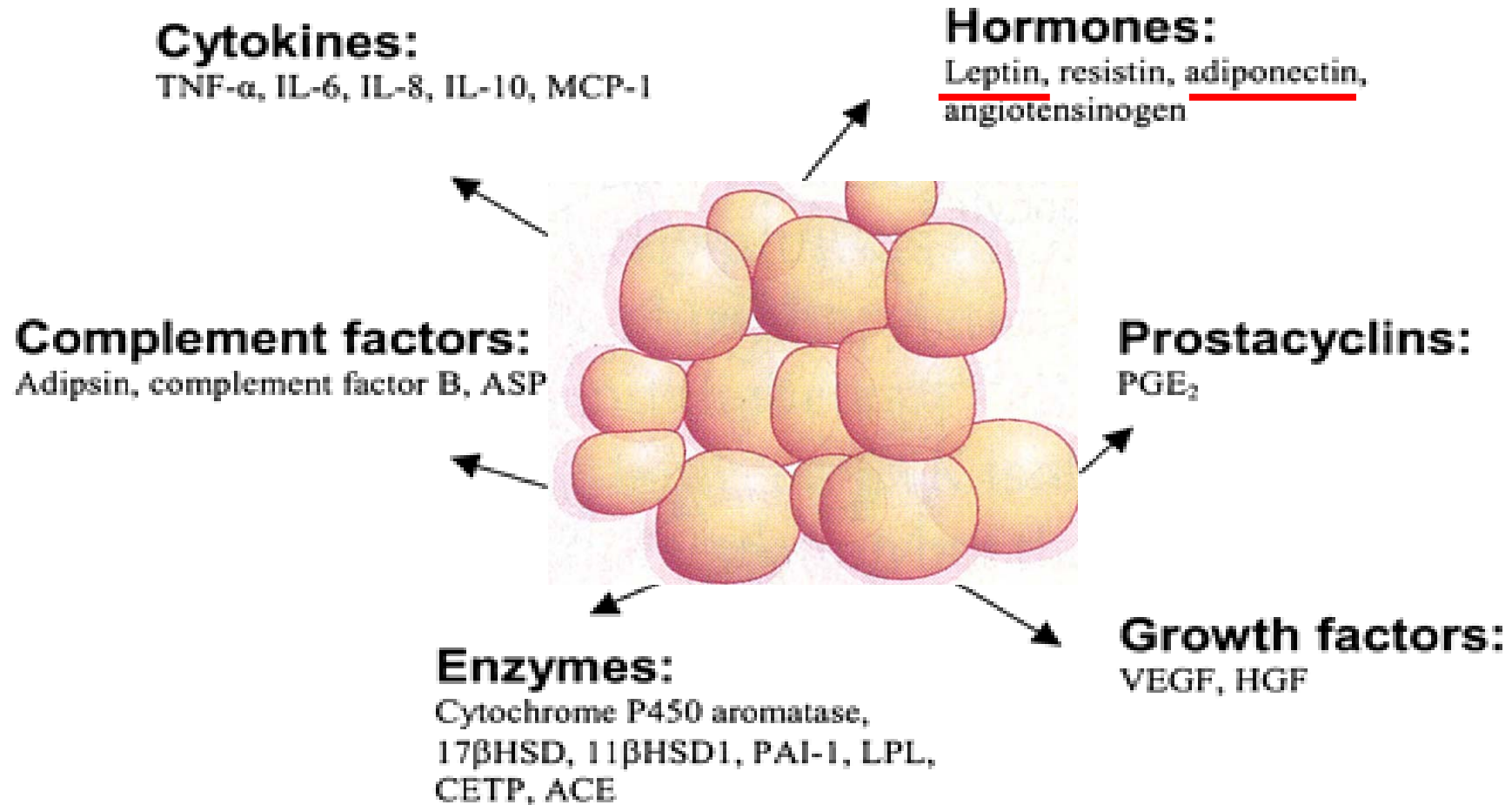
¿Cuál es la patogénesis de la inflamación?

¿Existe una unión entre inflamación y resistencia a insulina?

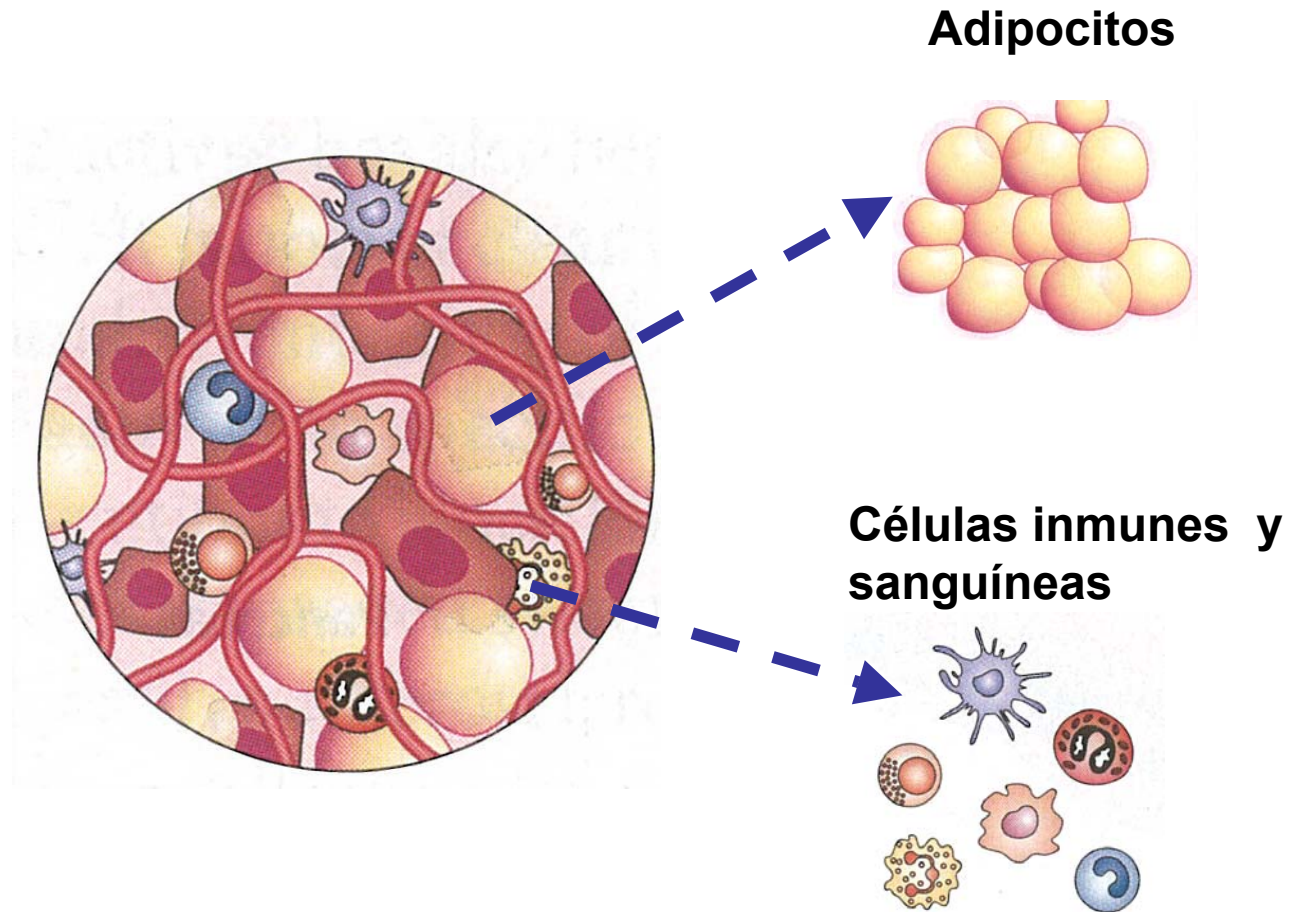
FUNCIONES DEL TEJIDO ADIPOSO



SECRECIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO



Multicelularidad del Tejido Adiposo



Normal adiposity



Energy-dense food
(↑ fat + sugar content)

Lack of physical
activity/exercise

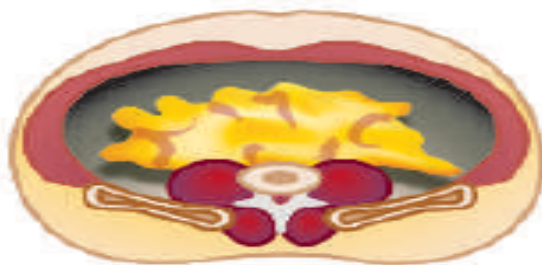


Positive
energy balance

- Smoking
- 'Unfavourable' genotype
- Maladaptive response to stress



Subcutaneous obesity
'Healthy' adipose tissue



Visceral obesity
Dysfunctional adipose tissue

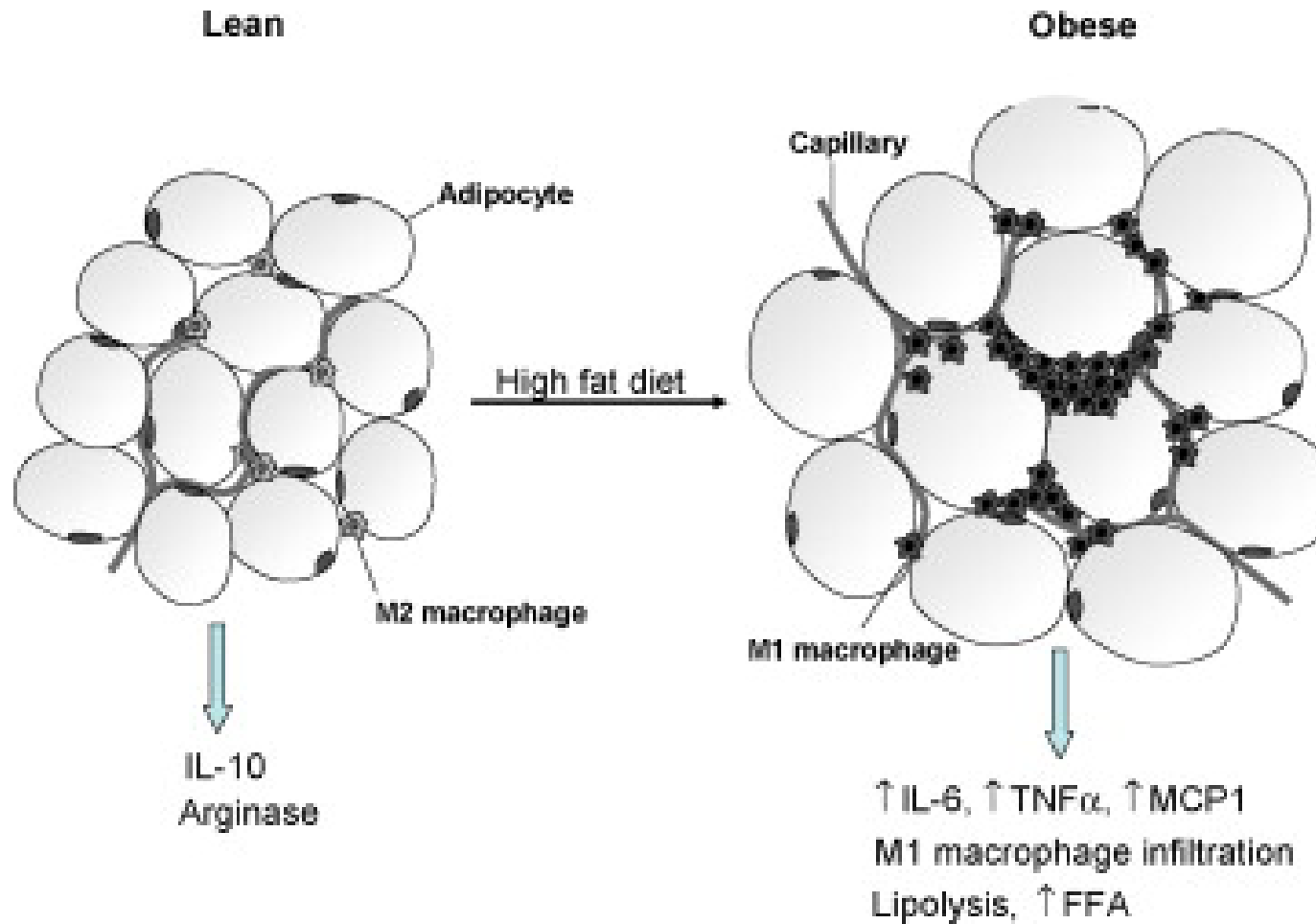


Obesidad e inflamación

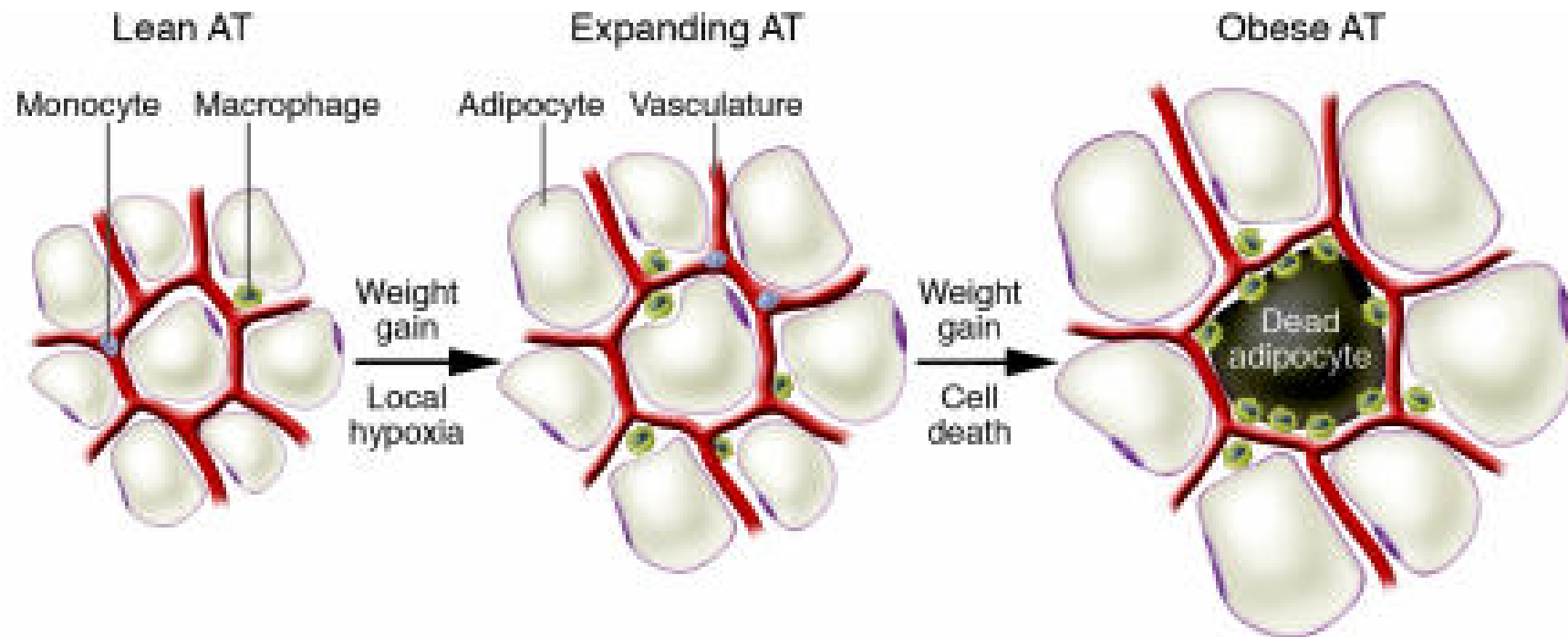
RESPUESTA INFLAMATORIA CRÓNICA

- ✓ Aumento de reactantes de fase aguda
- ✓ Alterada producción de citoquinas
- ✓ Activación de vías de señalización inflamatorias

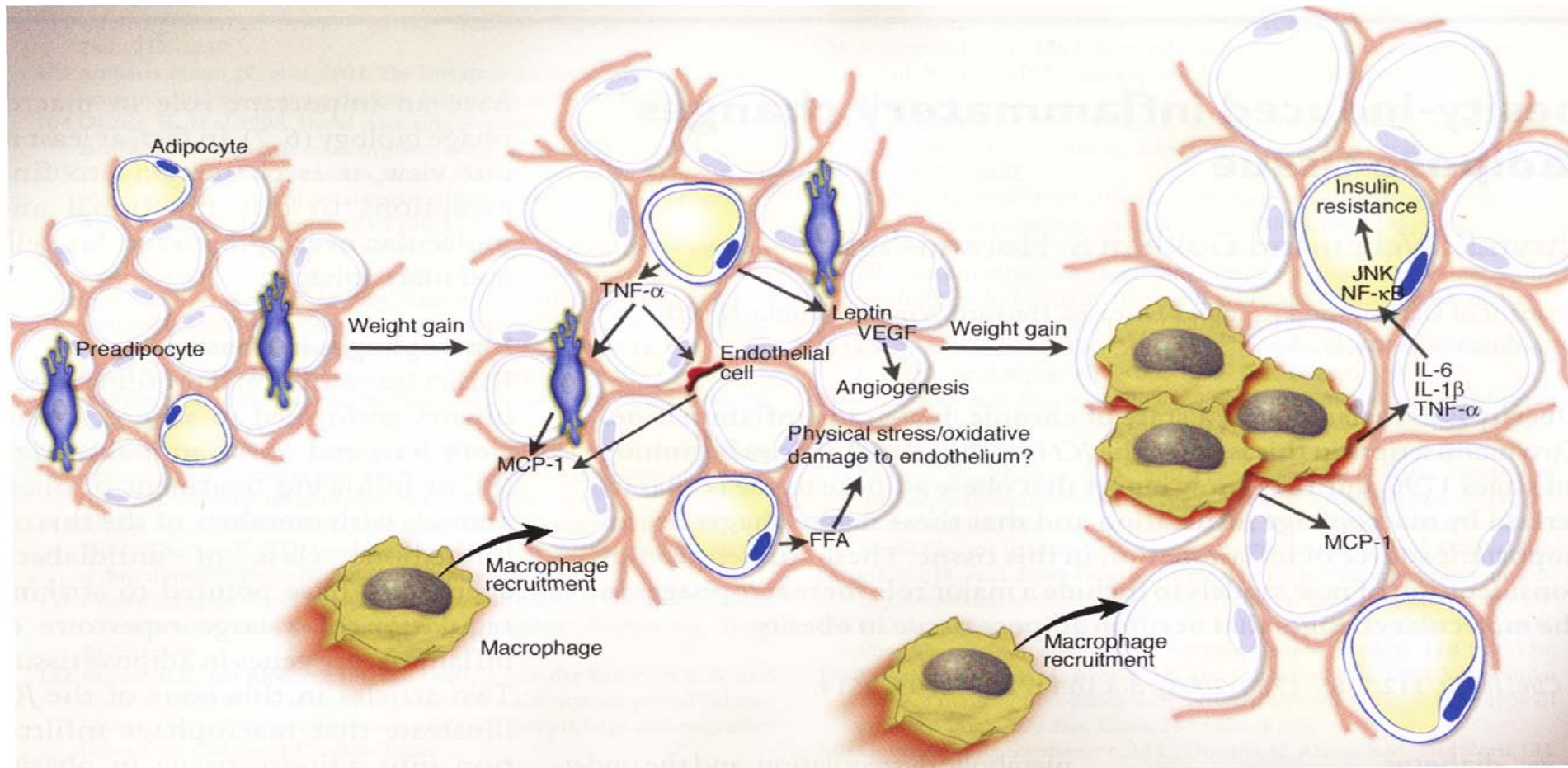
INFILTRACIÓN DE MACRÓFAGOS EN LA OBESIDAD



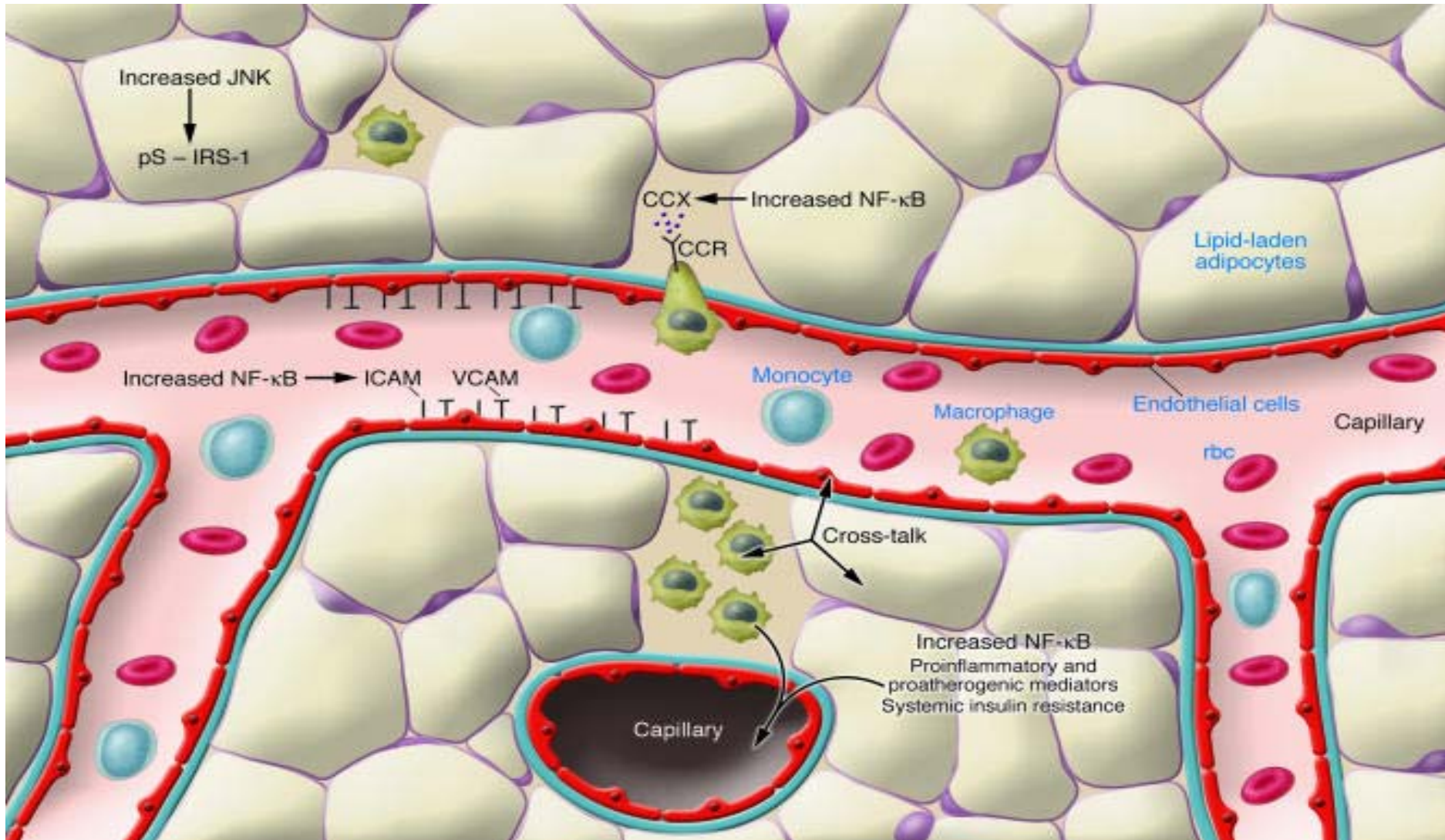
INFILTRACIÓN DE MACRÓFAGOS EN LA OBESIDAD



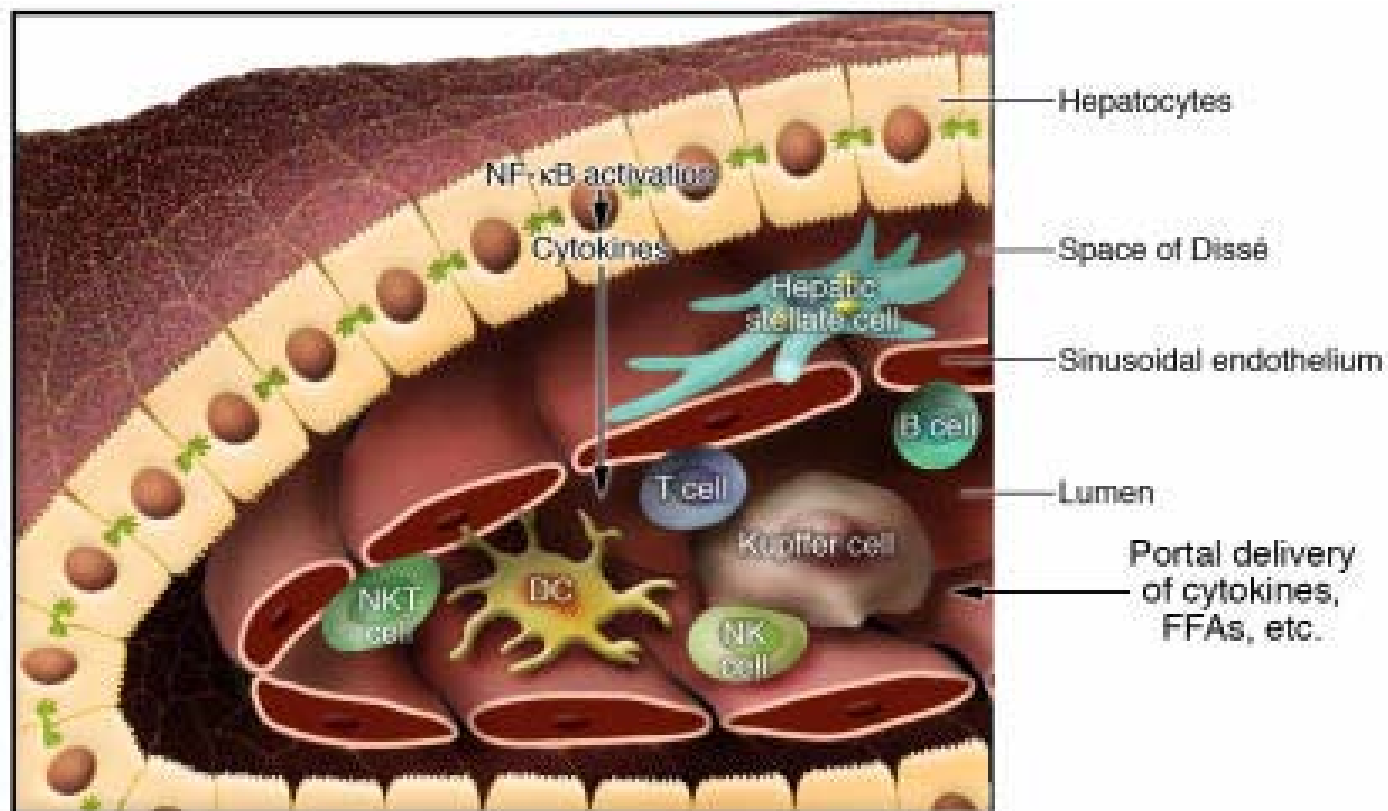
INFILTRACIÓN DE MACRÓFAGOS EN LA OBESIDAD



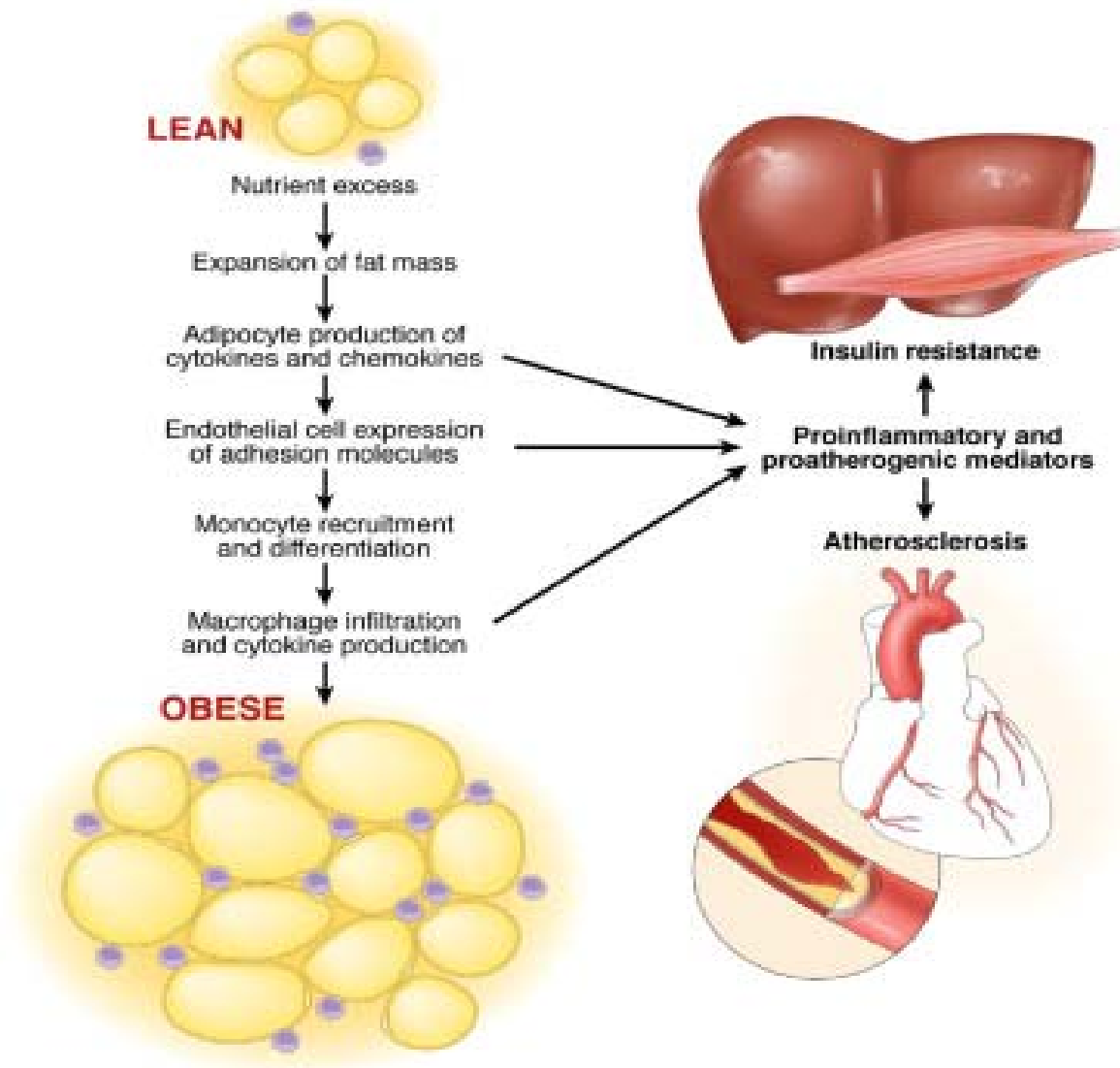
Activación de la inflamación en el tejido adiposo



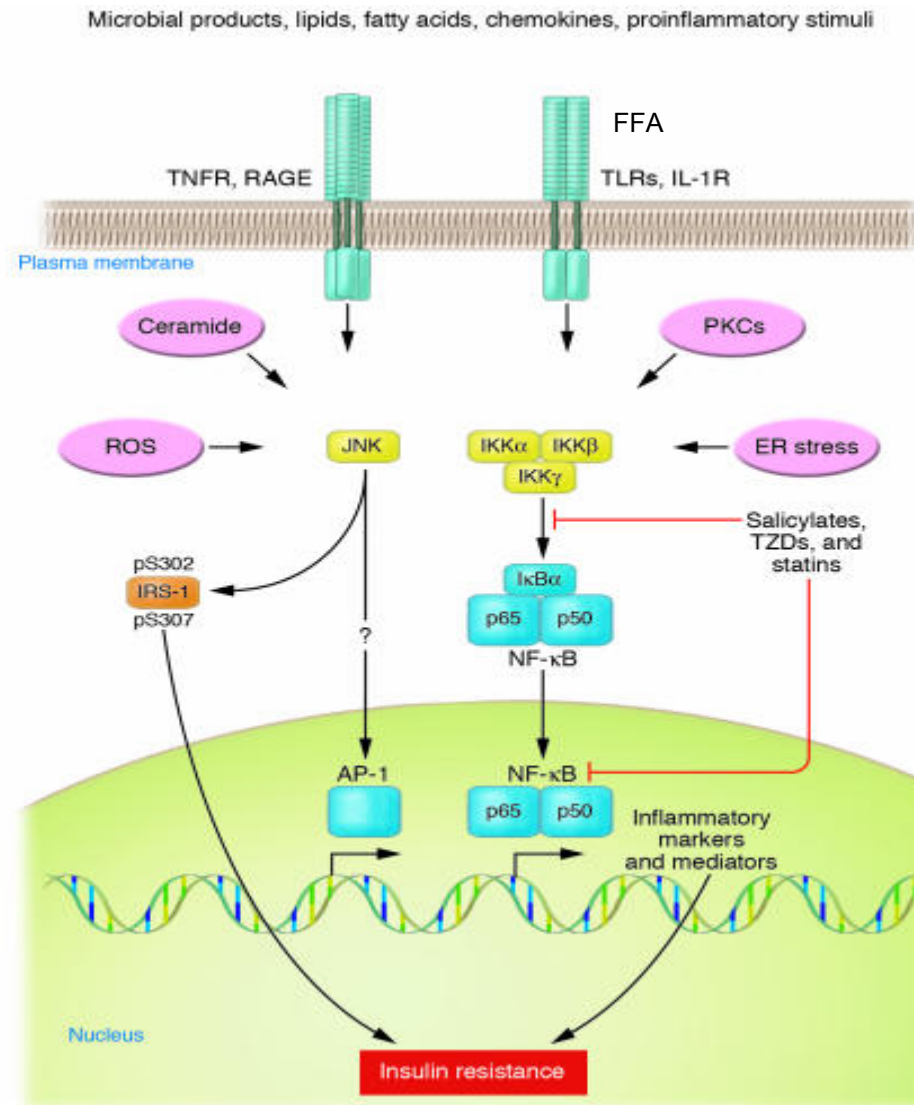
INFLAMACIÓN INDUCIDA POR ADIPOSIDAD EN EL HIGADO



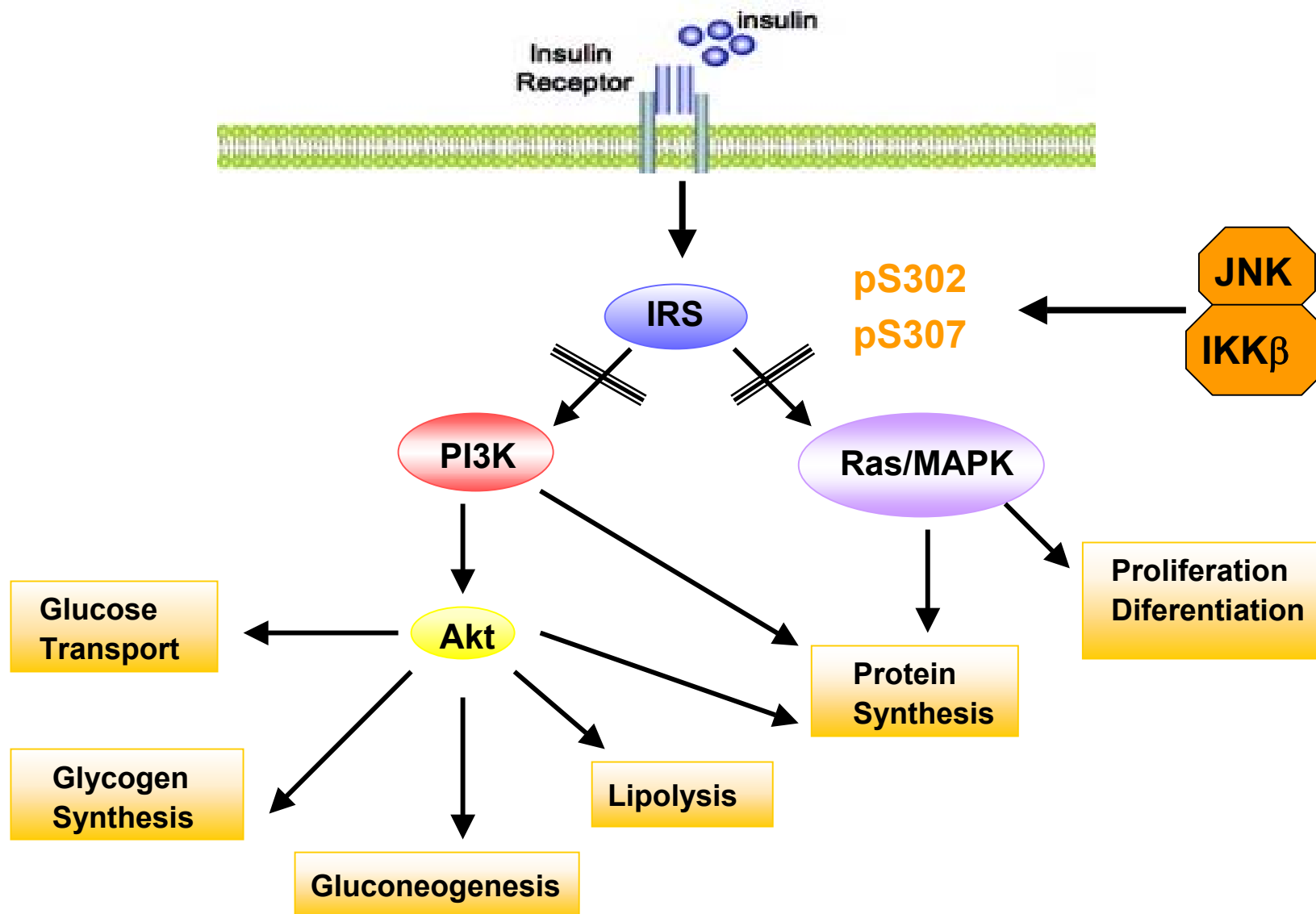
Mecanismos de inflamación inducida por obesidad

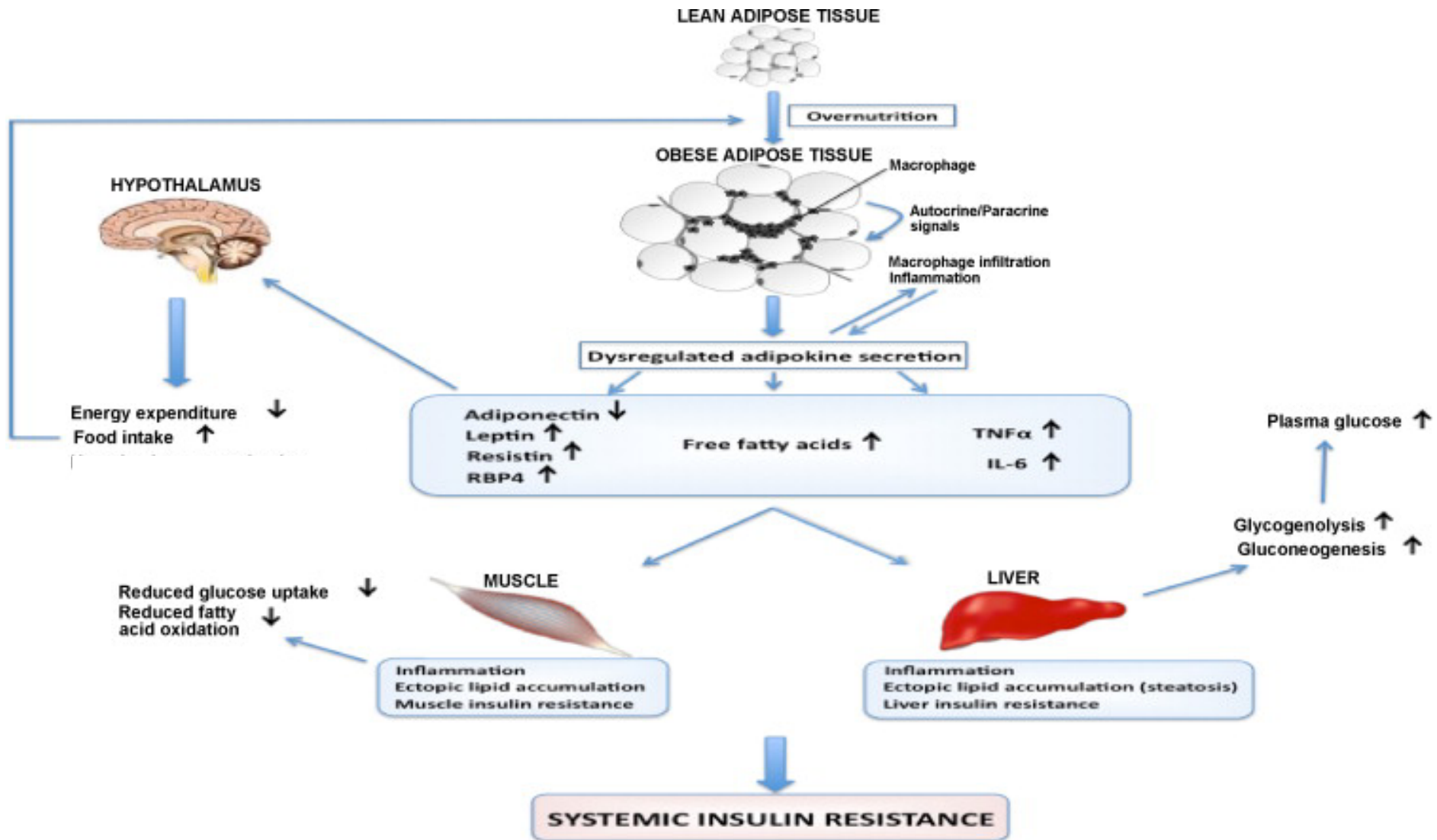


Vias moleculares que ligan inflamación y resistencia a insulina

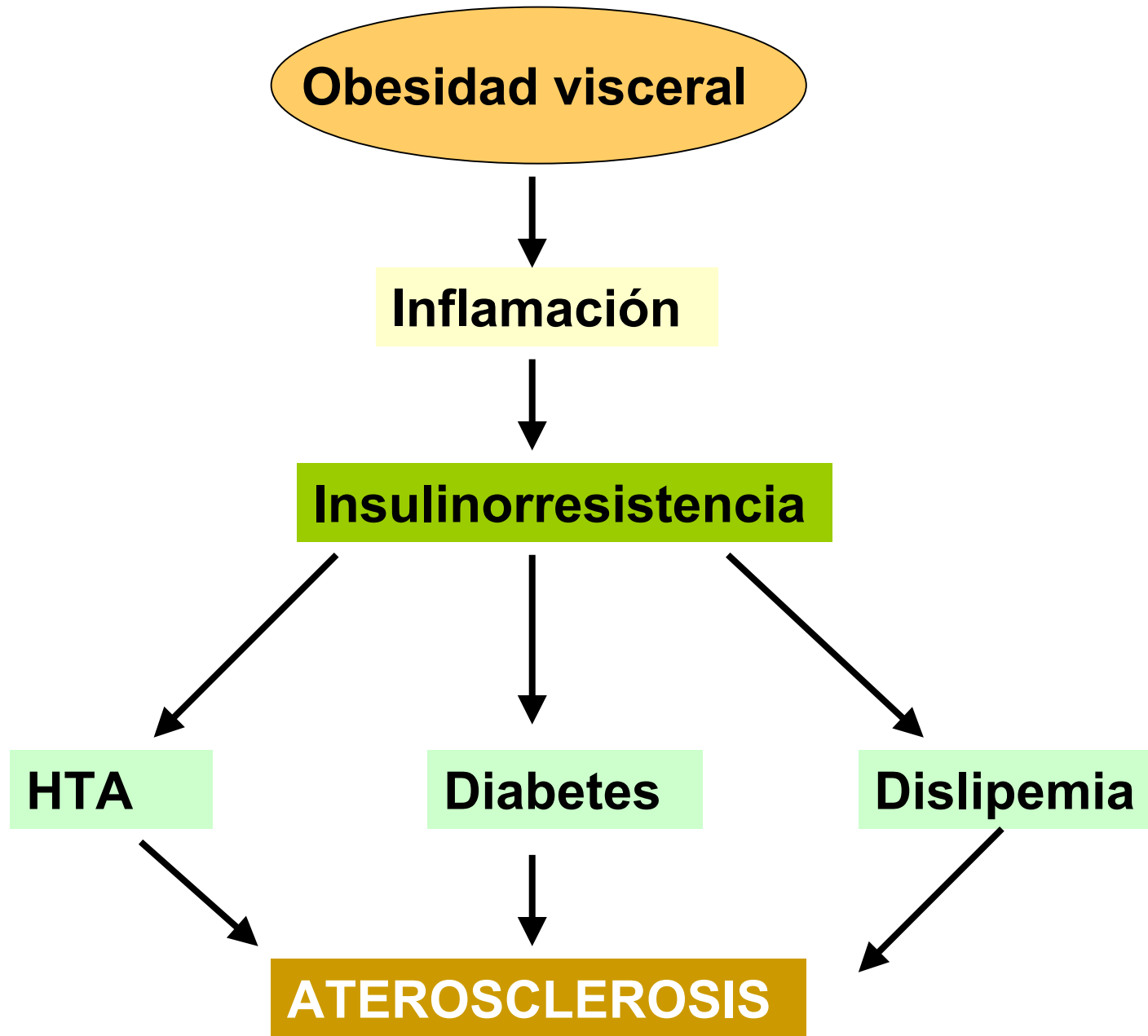


Mecanismo de acción de la insulina





Mol Cell Endocrinol 2010; 316: 129-139



OBESIDAD: Marcadores analíticos

- ✓ **VALORACIÓN DE LA RESISTENCIA A INSULINA**
- ✓ **MARCADORES DE INFLAMACIÓN**

UTILIDAD

- ✓ **Eficacia de alternativas terapéuticas**
- ✓ **Factores predictivos de patologías asociadas**

DEFINICION DE RESISTENCIA A INSULINA

Situación en la que existe una **respuesta disminuida a la insulina** exógena ó endógena

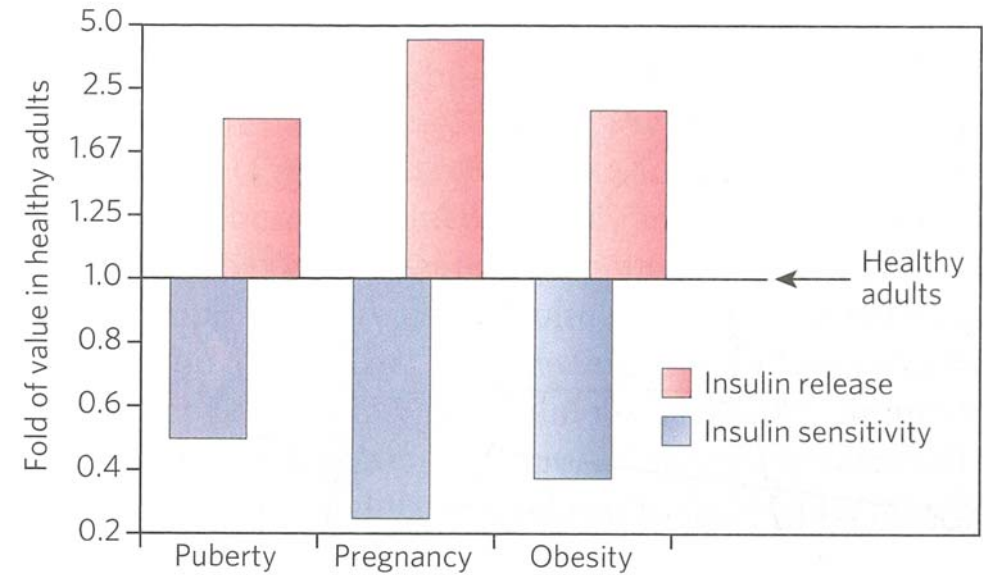
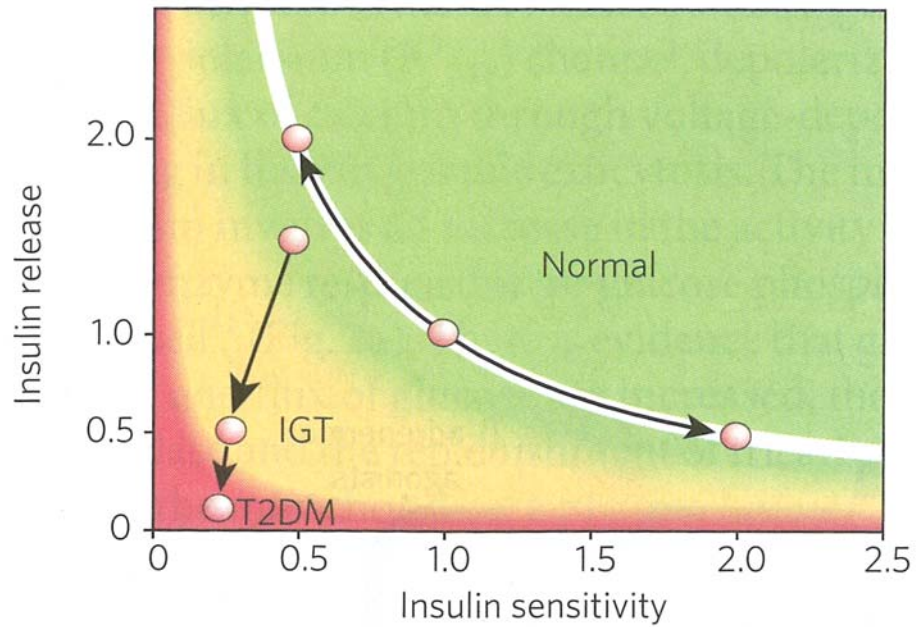
ADA,1998

Disminución de la capacidad de la insulina para ejercer su **acción biológica** en los tejidos diana (músculo esquelético, hígado y tejido adiposo)

GERI,2002

Niveles  de insulina asociados a glucemias N ó 

Relación entre secreción de insulina y sensibilidad



Nature 2006; 840- 846

METODOS PARA VALORAR LA RESISTENCIA A LA INSULINA

**MUESTRAS
PEQUEÑAS**

- **CLAMP EUGLUCÉMICO HIPERINSULINÉMICO**
- **MODELO MINIMO (MMAMG)**
- **TEST DE SUPRESIÓN PANCREÁTICA**

**MUESTRAS
GRANDES**

- **INSULINEMIA Y GLUCEMIA BASAL**
- **INSULINEMIA Y GLUCEMIA TRAS ESTIMULO DE GLUCOSA**

METODOS DE VALORACIÓN DE LA RESISTENCIA A INSULINA

➤ BASADOS EN DETERMINACIONES BASALES

Insulinemia basal

Indice HOMA-IR

Otros índices FIRI,QUICKI, ISlb, Mc Auley, Stumvoll, etc

➤ BASADOS EN DETERMINACIONES TRAS ESTÍMULO

☒ ORAL (Glucosa)

Insulinemia estimulada

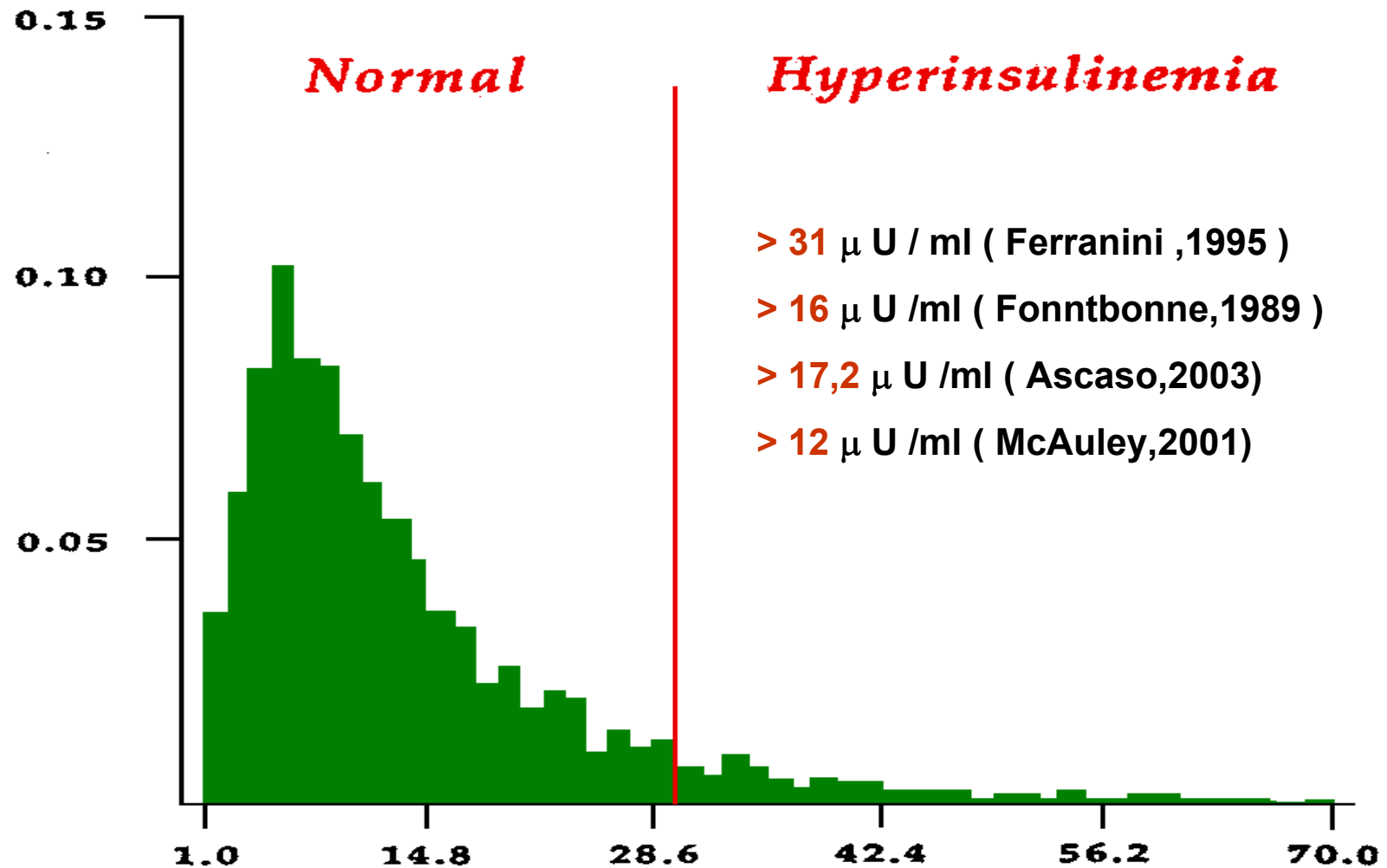
Indices: Cederholm, Gutt, Belfiore, Matsuda,etc

Clamp euglucémico hiperinsulinémico



Gold estandar

DISTRIBUCIÓN DE LOS NIVELES DE INSULINA BASAL



Ferranini,1995

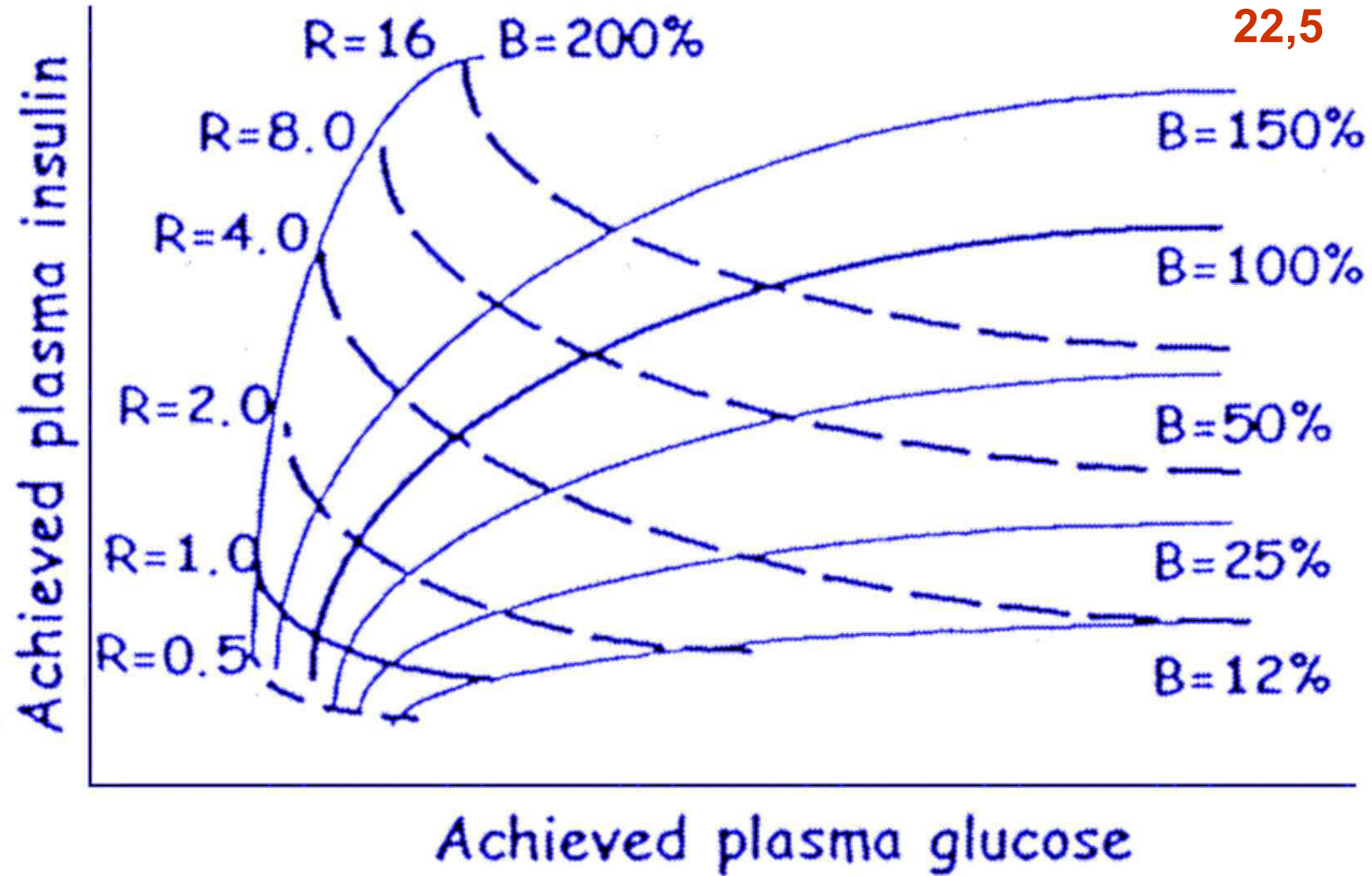
INDICES DE RESISTENCIA A INSULINA DERIVADOS DE MEDIDAS BASALES

INDICE	Fórmula	Referencia
HOMA IR*	$\text{glucosa} \times \text{insulina} / 22,5$	Matthews DR (1985)
QUICKI	$1 / \log \text{ glucosa} + \log \text{ insulina}$	Katz A (2001)
QUICKI rev	$1 / \log \text{ glucosa} + \log \text{ insulina} + \log \text{ AGNE}$	Perseghin G (2001)
Mc AULEY	$\exp (2,63 - 0,28 \ln(\text{insulina}) + 0,31 \ln(\text{TG}))$	Mc Auley K (2001)
Disse	$12 \times (2,5 \times (\text{HDL} - \text{CT}) - \text{AGNE}) - \text{insulina}$	Disse E (2008)

* www.OCDEM.ox.ac.uk

HOMEOSTASIS MODEL ASSESMENT

$$\text{HOMA-IR} = \frac{G_b \times I_b}{22,5}$$



Matthews, 1985

CORRELACIÓN ENTRE HOMA-IR Y CLAMP

AUTOR	N	Población	Coefficiente correlación	p
Mathews (1985)	33	N(12) D (11)	0,880	p<0,001
Emoto (1999)	80	Diabéticos	0,725	p<0,001
Matsuda (1999)	153	N(62), IG(31),D(60)	0,691	p<0,0001
Hanson (2000)	457	N(274) IG (183)	0,623	P<0,01
Bonora (2000)	115	N,(62),D(53)	0,820	p<0,001
Gungor (2004)	156	Niños, adolescentes	0,910	p<0,0001
Yokoyama (2004)	108	Diabéticos tipo2	0,730	p<0,001

INDICES DE RESISTENCIA A INSULINA DERIVADOS DE MEDIDAS BASALES

INDICE	Fórmula	Referencia
HOMA*	$\text{glucosa} \times \text{insulina} / 22,5$	Mattews DR (1985)
QUICKI	$1 / \log \text{ glucosa} + \log \text{ insulina}$	Katz A (2001)
QUICKI rev	$1 / \log \text{ glucosa} + \log \text{ insulina} + \log \text{ AGNE}$	Perseghin G (2001)
Mc AULEY	$\exp (2,63 - 0,28 \ln(\text{insulina}) + 0,31 \ln(\text{TG}))$	Mc Auley K (2001)
Disse	$12 \times (2,5 \times (\text{HDL} - \text{CT}) - \text{AGNE}) - \text{insulina}$	Disse E (2008)

* www.OCDem.ox.ac.uk

Area bajo las curva de diferentes indices de resistencia a insulina en individuos con sobrepeso y obesidad

N= 302

Indice	AUC
I basal	0,75
HOMA-IR	0,78
QUICKI	0,78
QUICKI Rev	0,73
Mc Auley	0,79

DIAGNÓSTICO DE RESISTENCIA A INSULINA

Ascaso JF, Med Clin 2001;117-530-533

N=99

I basal *	>16,7
HOMA-IR	> 3,8

*Percentil 90

Ascaso JF, Diabetes Care 2003 26 : 3320-3325

N=66

I basal *	> 12,0
HOMA-IR	> 2,6
QUICKI	< 0,33
McAuley	< 5,8

*Percentil 75

Rojo-Martinez G, Diab Res Clin Prac 2004 65 :247-265

N=626

I basal *	>14,0
HOMA-IR	1,7±1,5

*Percentil 75

Hospital La Paz N=30

I basal *	>15,0
HOMA-IR	1,8±1,1

*Percentil 75

MARCADORES INFLAMATORIOS

Obesidad visceral

```
graph TD; A([Obesidad visceral]) --> B[Reactantes de fase aguda]; A --> C[Adipoquinas]
```

Reactantes de fase aguda

Adipoquinas

MARCADORES INFLAMATORIOS

REACTANTES DE FASE AGUDA PCR , fibrinógeno, proteína amiloide sérica A

ADIPOQUINAS Adiponectina, TNF- α , IL-6, MPC-1, IL-1 β , IL-8, Resistina, etc

MOLÉCULAS DE ADHESIÓN ICAM-1 ,VCAM-1, E-selectina, etc

OTROS PAI-1, VEGF, etc



