

Conferencias y Simposios

SIMPOSIO 10: Resistencia a la insulina: de la fisiopatología al tratamiento

Coordinador: Dr. Guillermo Dieuzeide

Músculo

Dr. Juan M Corvalán

Médico, especialista en Clínica Médica, especializado en Diabetes, Jefe de la Sección Diabetes Hospital Italiano de La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina

La principal acción de la insulina en el músculo es promover la entrada de glucosa al miocito a través de los transportadores de glucosa GLUT-4, y su almacenamiento como depósito de energía como glucógeno. Esta energía será consumida, en su gran mayoría, por el propio músculo.

La glucosa que entra en el músculo sigue dos caminos: la síntesis de glucógeno y la generación de energía por la glucólisis. La insulina regula la síntesis de glucógeno a través de la acción tanto sobre la vía anabólica (glucógeno sintetasa) como por la vía catabólica (glucógeno fosforilasa).

El receptor de insulina (INSR) actúa sobre el sustrato IRS que determina la traslocación del GLUT-4 desde las vesículas de almacenamiento GSV a la membrana del miocito (1).

La insulinoresistencia en el músculo se manifiesta de diversas maneras. En el transporte de glucosa, que es el defecto principal de la resistencia a la insulina del obeso con diabetes tipo 2, y en la síntesis de glucógeno y la oxidación de la glucosa por alteración en las enzimas reguladoras de estos procesos, hexoquinasa y G6P.

La disminución en la entrada de glucosa en la célula muscular parece estar en la alteración de la activación del IRS, y así como de PI3K y AKT con la consecuente disminución de la traslocación de GLUT-4 a la membrana y, por lo tanto, disminución de la entrada de glucosa por menor número de éstos. La menor cantidad de glucosa intracelular contribuye a la menor síntesis de glucógeno y a la menor oxidación de glucosa (1,2).

El aumento de AGL y sus metabolitos diacilglicerol y ceramidas, dentro del miocito, contribuyen a la insulinoresistencia. Interfieren en diversas etapas de la señal de la insulina (fosforilación del INRS y de IRS, cocentración de G6P). La elevación de los AGL inducen a la menor captación de glucosa por el músculo (1,2).

El ejercicio favorece la entrada de glucosa al miocito de manera insulino dependiente pero también mejora la insulinoresistencia probablemente por actuar sobre la fosforilación del IRS, sobre todo el ejercicio de resistencia (3).

El sedentarismo favorece la insulinoresistencia, también la edad y la obesidad. Esta asociación en los diabéticos favorece la resistencia anabólica que, por disminución de la síntesis de proteínas musculares, deriva en sarcopenia (4).

Palabras clave: insulinoresistencia; diabetes.

Bibliografía

1. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev* 2018; 98:2133-2223.
2. Etiopatogenia de la diabetes tipo 2 (parte 2) Costa Gil J.E.
3. Aguiar de Matos M, et al. Exercise reduces cellular stress related to skeletal muscle insulin resistance. *Cell Stress and Chaperones* 2014;19:263-270.
4. Worton RW, et al. Defining anabolic resistance: implications for delivery of clinical care nutrition. *Curr Opin Crit Care* 2018 Apr;24(2):124-130.

SYMPOSIUM 10: Insulin resistance: from pathophysiology to treatment

Coordinator: Dr. Guillermo Dieuzeide

Muscle

Dr. Juan M Corvalán

Doctor, specialist in Medical Clinic, specialized in Diabetes, Head of the Diabetes Section, Hospital Italiano de La Plata, Province of Buenos Aires, Argentina

The main action of the insulin in the muscle is that of promoting the entrance of glucose to the myocyte through the glucose transporter type 4 (GLUT-4) and its storage as an energy reserve in the form of glycogen. This energy will be consumed, in its majority, by the own muscle.

The glucose that enters the muscle follows two paths: glycogen synthesis and the generation of energy through the glycolysis. Insulin regulates the glycogen synthesis through the action on both anabolic (glycogen synthetase) and catabolic (glycogen phosphorylase) pathways.

Insulin receptors (INSR) act on the insulin receptor substrate (IRS), which determines the translocation of the GLUT-4 from the storage vesicles (GSV) to the myocyte membrane (1).

The insulin resistance in the muscle expresses itself in different manners: in the glucose transport, which is the main defect of insulin resistance in people with obesity and T2D, and in the glycogen synthesis and the glucose oxidation by the alteration of the enzyme that regulate these processes, hexokinase and glucose 6-phosphate.

The decrease in the glucose entrance in the muscle cell seems to be connected to the alteration of the IRS activation, and of the PI 3-kinase and AKT, with the consequent diminution of the GLUT-4 translocation to the membrane, and, as a result, the decrease of the glucose entrance because there are a lesser number of them. The lesser amount of intracellular glucose contributes to less glycogen synthesis and to less glucose oxidation. (1,2)

The increase of FFA and their diacylglycerol and ceramides metabolites inside the myocyte contribute to insulin resistance. They interfere in several stages of the insulin signaling (phosphorylation of INRS and IRS, concentration of glucose 6-phosphate). The rise of the FFA induces a greater glucose capture through the muscle. (1,2)

Exercising favors the entrance of glucose to the myocyte in an insulin dependent manner but, at the same time, it improves insulin resistance, probably because of the way it acts over the phosphorylation of the IRS, specially the resistance exercising. (3)

A sedentary lifestyle favors insulin resistance, as does age and obesity. These associations in people with diabetes favor anabolic resistance, which from the decrease of muscle protein synthesis will lead to sarcopenia (4).

Key words: insulin resistance; diabetes.

Bibliography

1. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev* 2018; 98:2133-2223.
2. Etiopatogenia de la diabetes tipo 2 (parte 2) Costa Gil J.E.
3. Aguiar de Matos M, et al. Exercise reduces cellular stress related to skeletal muscle insulin resistance. *Cell Stress and Chaperones* 2014;19:263-270.
4. Worton RW, et al. Defining anabolic resistance: implications for delivery of clinical care nutrition. *Curr Opin Crit Care* 2018 Apr;24(2):124-130.