

Obrigada por ver esta apresentação
Gostaríamos de recordar-lhe que esta
apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de
Pediatria no contexto do 16º Congresso
Nacional de Pediatria, para seu uso pessoal,
tal como submetido pelo autor

© 2015 pelo autor



HOSPITAL
DONA ESTEFÂNIA

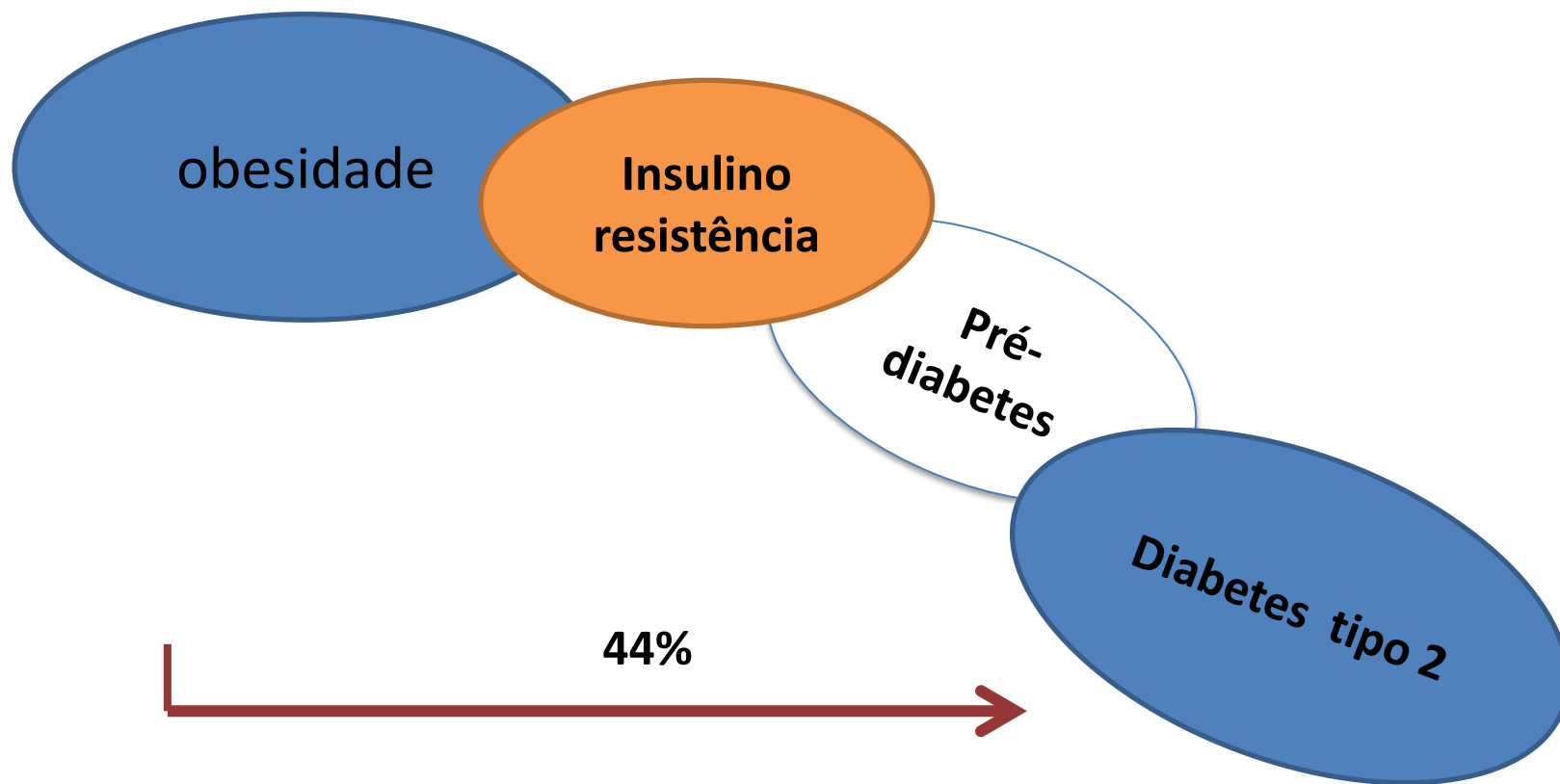


CENTRO
HOSPITALAR
DE LISBOA
CENTRAL EPE

Mecanismos de insulino-resistência

Catarina Limbert

Obesidade-IR-diabetes tipo 2



Em 2014

600 milhões BMI >35 kg/m²
39% população mundial >25 kg/m²

2014

387 milhões

2035

590 milhões
9% pop. >18A

Insulinoresistência

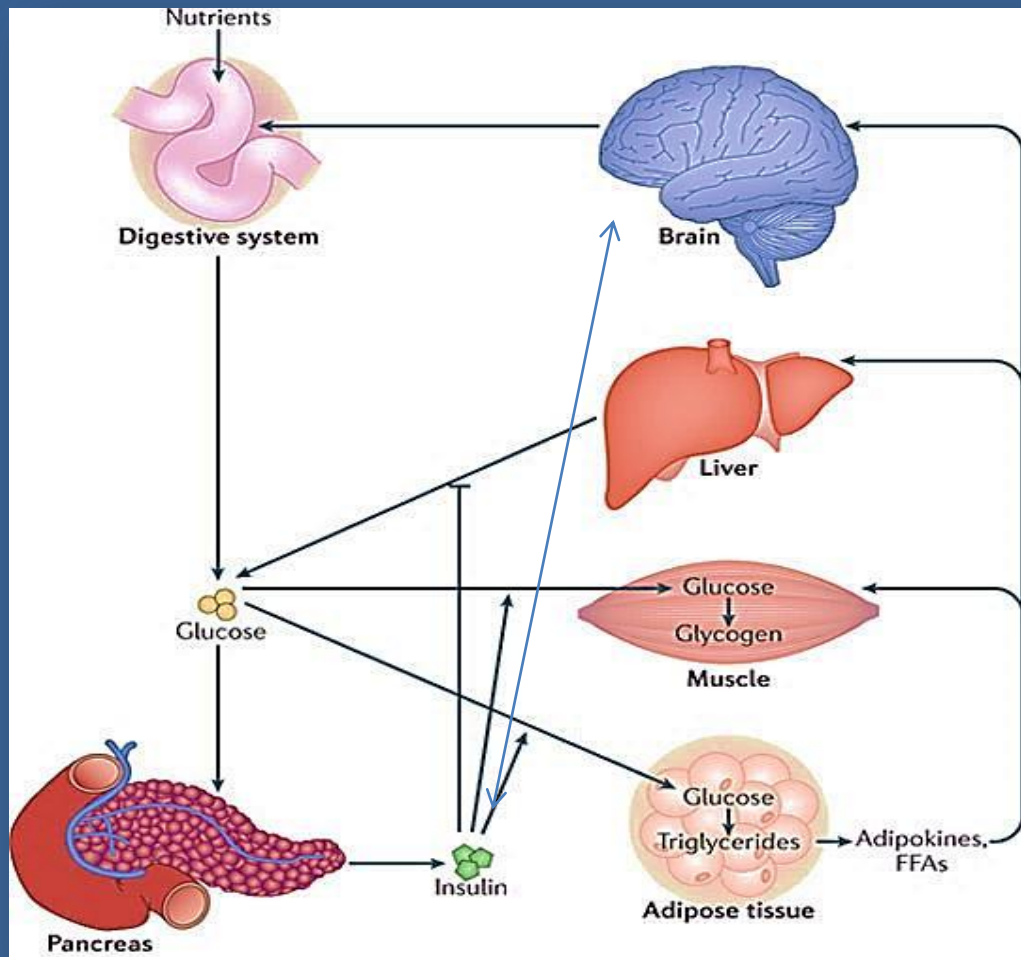
Resposta biológica subnormal, a uma libertação adequada de insulina.



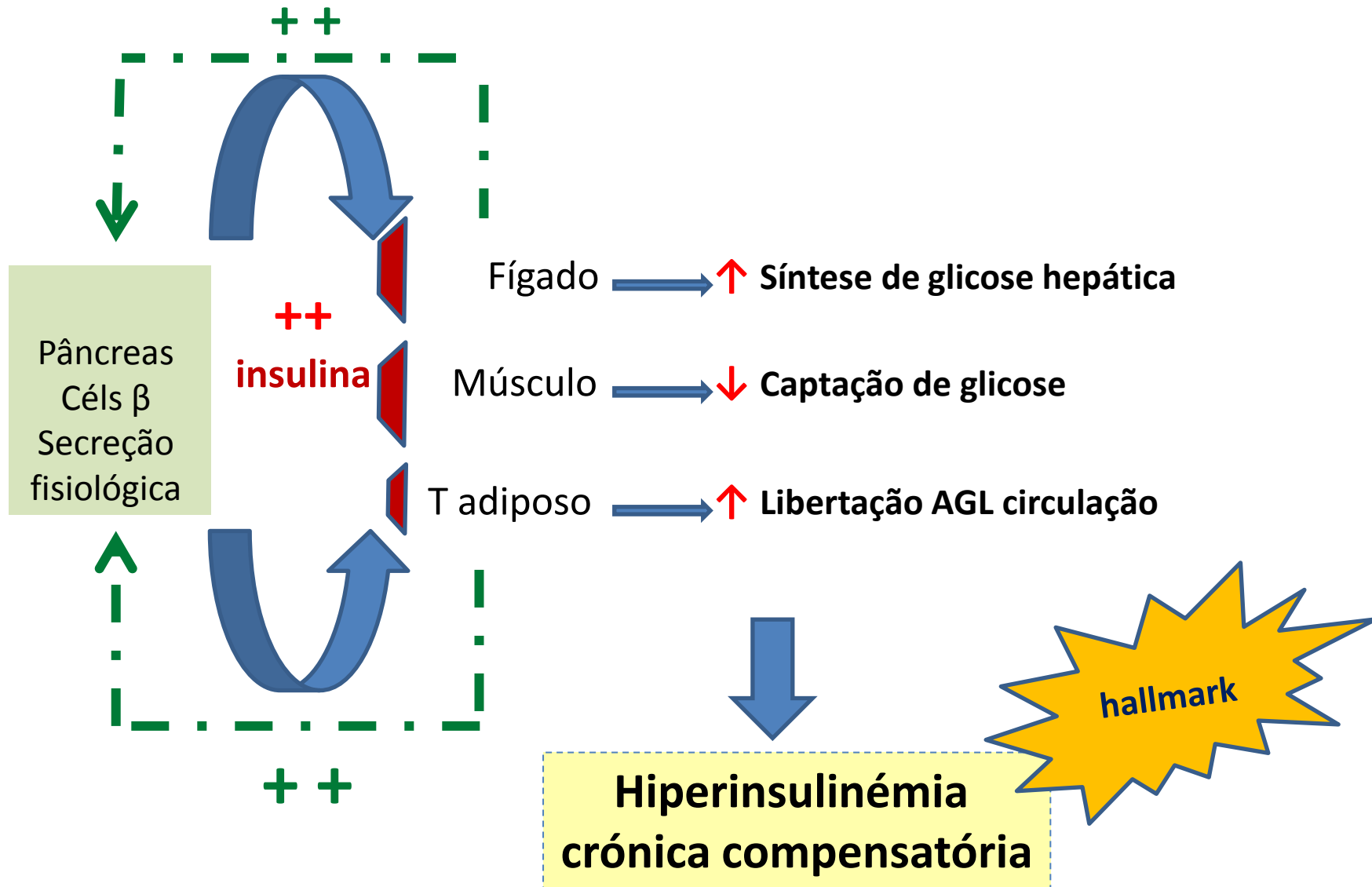
...uma diminuição da utilização de glicose pelo organismo em geral, resultante da resposta insuficiente dos órgãos e tecidos alvo à acção celular da insulina.

....inverso da “*sensibilidade à insulina*”.

Mecanismo ação da Insulina na homeostase energética



Efeitos *major* da IR



Ocorrência de IR em condições fisiológicas

Etnia

Hispano-Americanos
Afro-Americanos
Asiáticos

Tecidos perifericos
com $\ll$ SI

$\gg$ IR

Puberdade

$\uparrow$ 25-50% IR

- . Reduz após a pub
- . Etnias de risco px sem hiperinsulinismo compensatório



$\uparrow$ risco DT2

Gravidez

$\uparrow$ 25-50% IR

- . Recuperam pós- parto
- . Necessidades tróficas do feto
- . Necessidade nutrientes mãe e feto

Horm lactogénea placentária
Prolactina



$\uparrow \uparrow$ nº Células beta



Hiperinsulinémia

Métodos de avaliação

HOMA (**H**omeostasis **M**odel **A**ssessment)

1985, Matthews

Boa correlação com clamps euglicémicos e hiperglicémicos

Glicémia JJ e insulinémia JJ

- Sensibilidade à insulina S % (=IR)

$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Glucose} \times \text{Insulin}}{22.5}$	$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Glucose} \times \text{Insulin}}{405}$	
$\text{HOMA-}\beta = \frac{20 \times \text{Insulin}}{\text{Glucose} - 3.5} \%$	$\text{HOMA-}\beta = \frac{360 \times \text{Insulin}}{\text{Glucose} - 63} \%$	
Glucose in <u>Molar Units</u> mmol/L	Glucose in <u>mass units</u> mg/dL	

- Função da célula beta B %

Constante: indivíduos >35 A, IMC 18-25, 100%B e IR=1

Adultos HOMA-IR < 2,5 : Normal

>3,2: DT2

Puberdade HOMA-IR <3,1: Normal

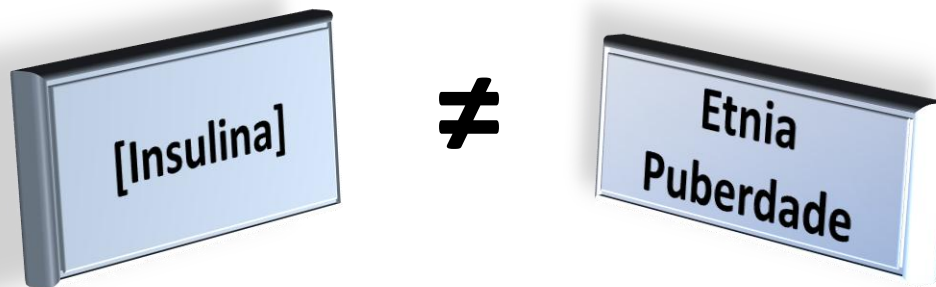
Hispanicos adultos

HOMA-IR < 3,8 : Normal

Métodos de avaliação em crianças

Consensus 2010, Levy-Marchal C.JCEM,2010

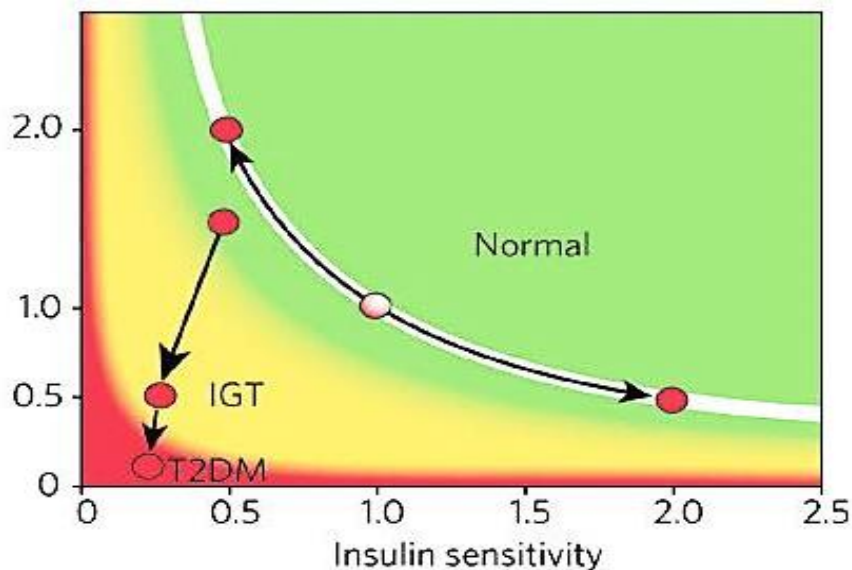
- **GOLD STANDARD** - Clamps euglicémicos : moroso
dispendioso
- **PTOG** - Boa correlação com clamps em adultos
poucos estudos em crianças
- **HOMA-IR** - Boa correlação com clamps em adultos
Boa correlação com insulinemia JJ em
adultos e crianças



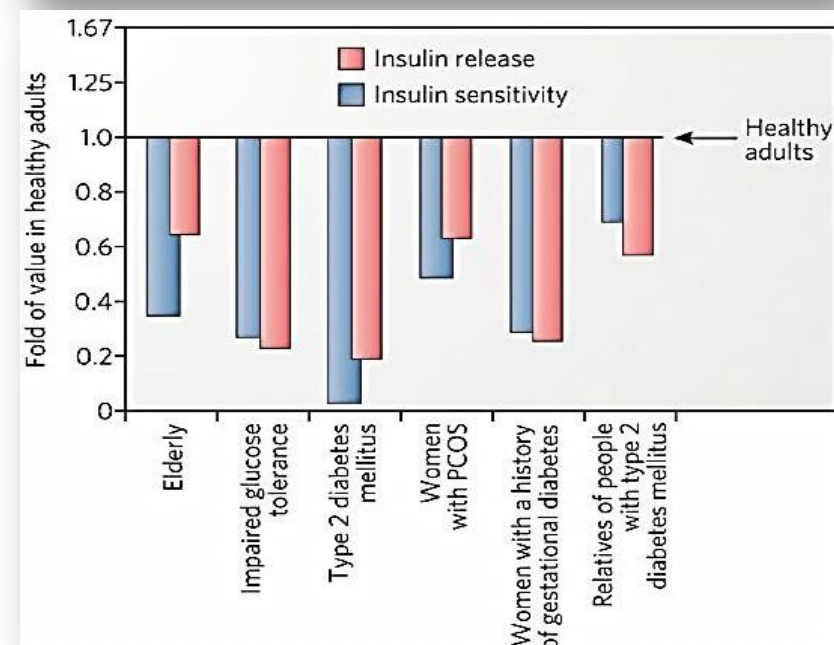
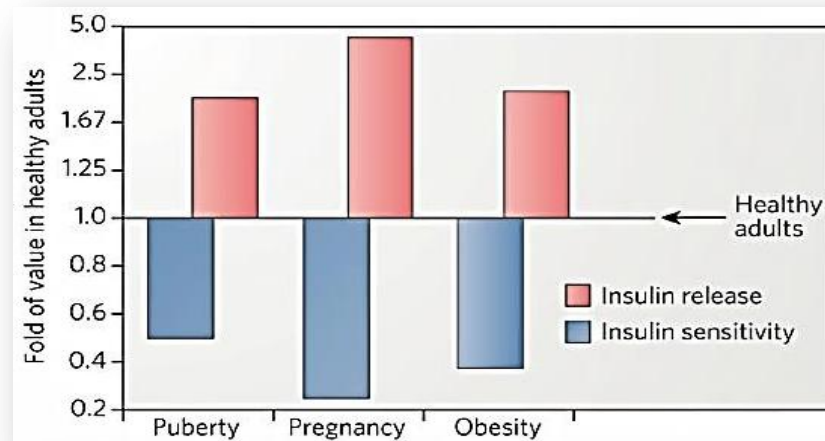
**Não se estabeleceram ainda standards de IR na criança
Atendendo à raça, sexo e puberdade.**

Sensibilidade e secreção insulina

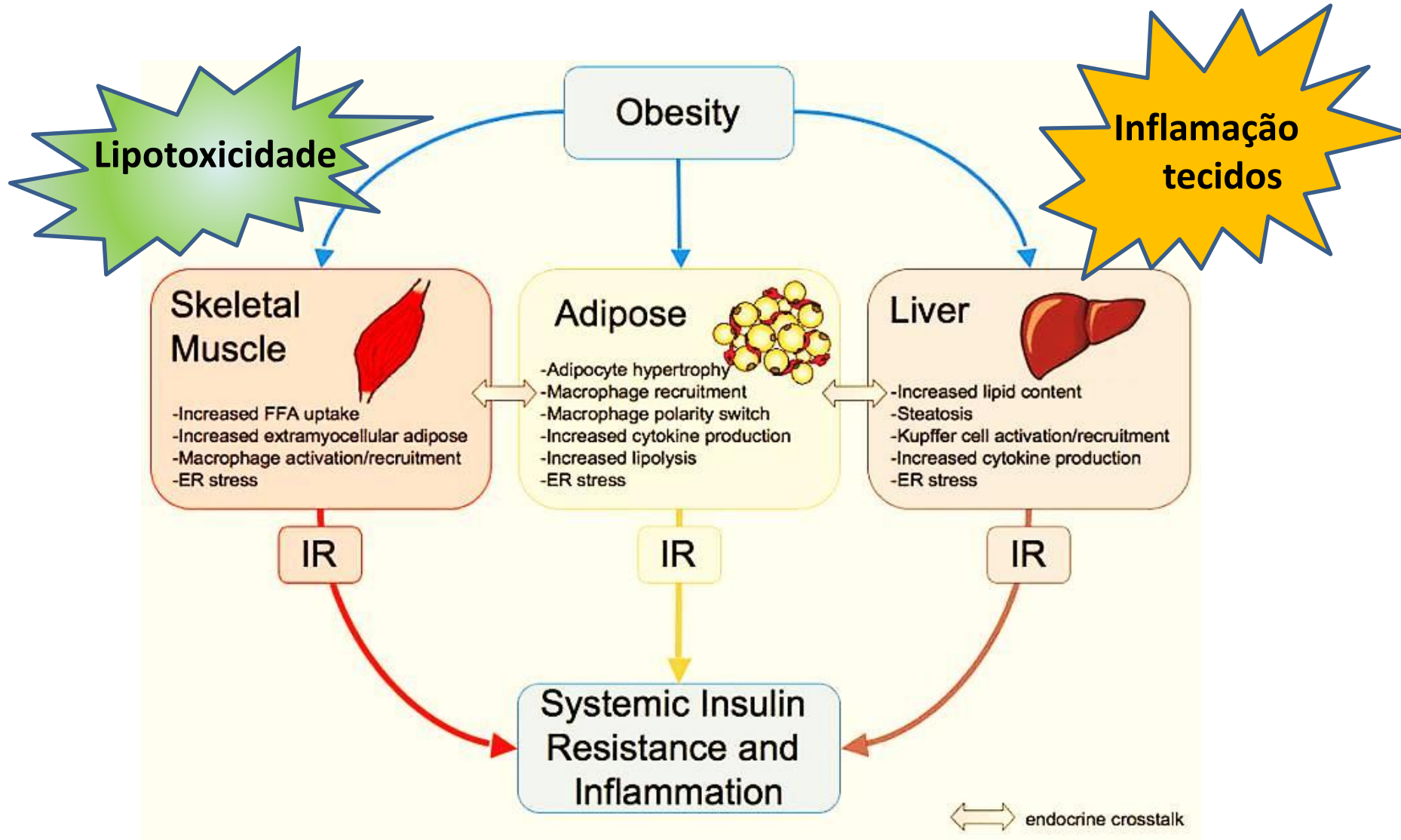
Função celular beta Normal
secreção de insulina ↑
hiperinsulinémia compensatória



Função celular beta insuficiente
secreção de insulina ↓
IOG (pre-diabetes) e DT2

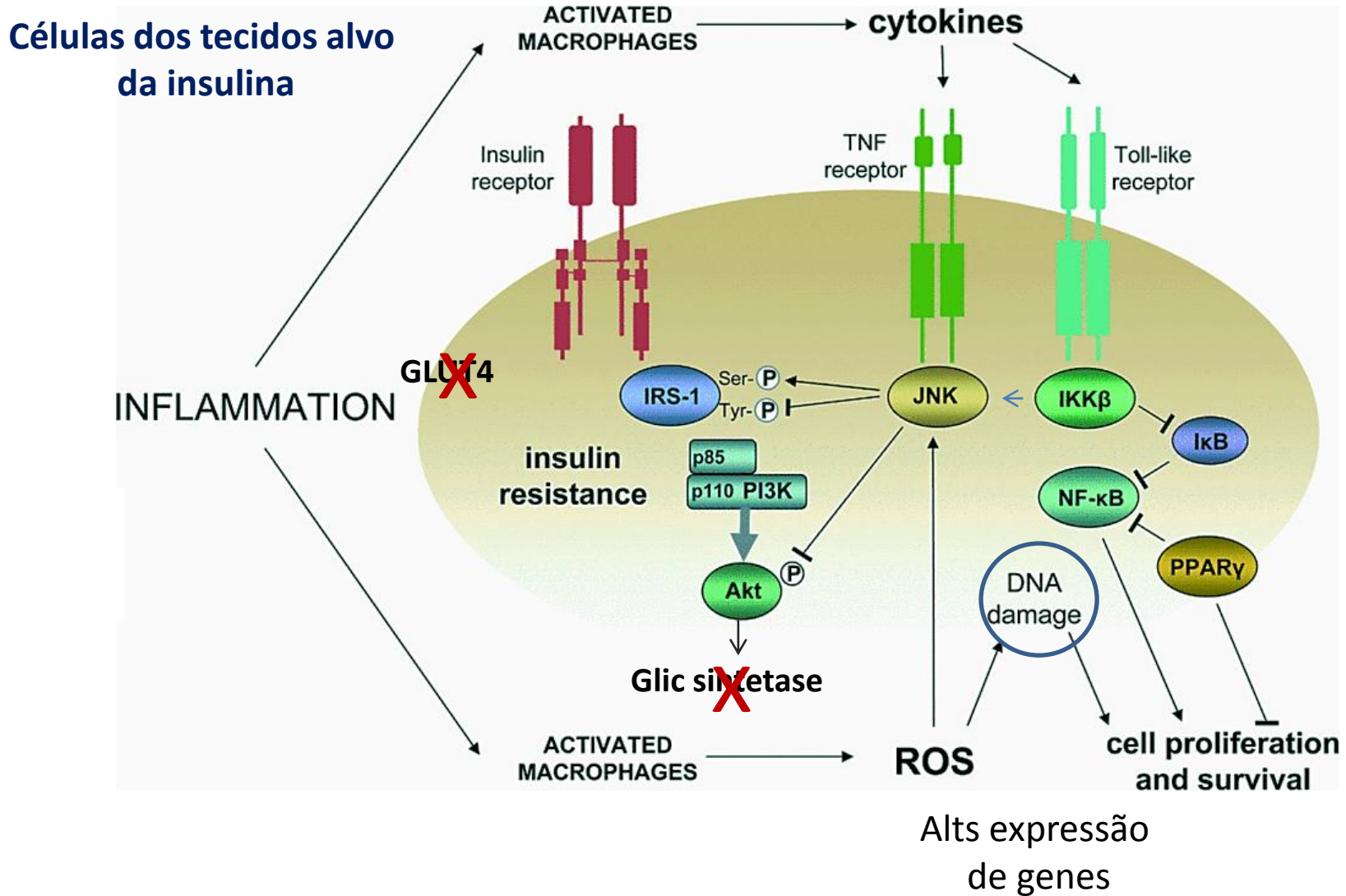


Mecanismos de IR na obesidade



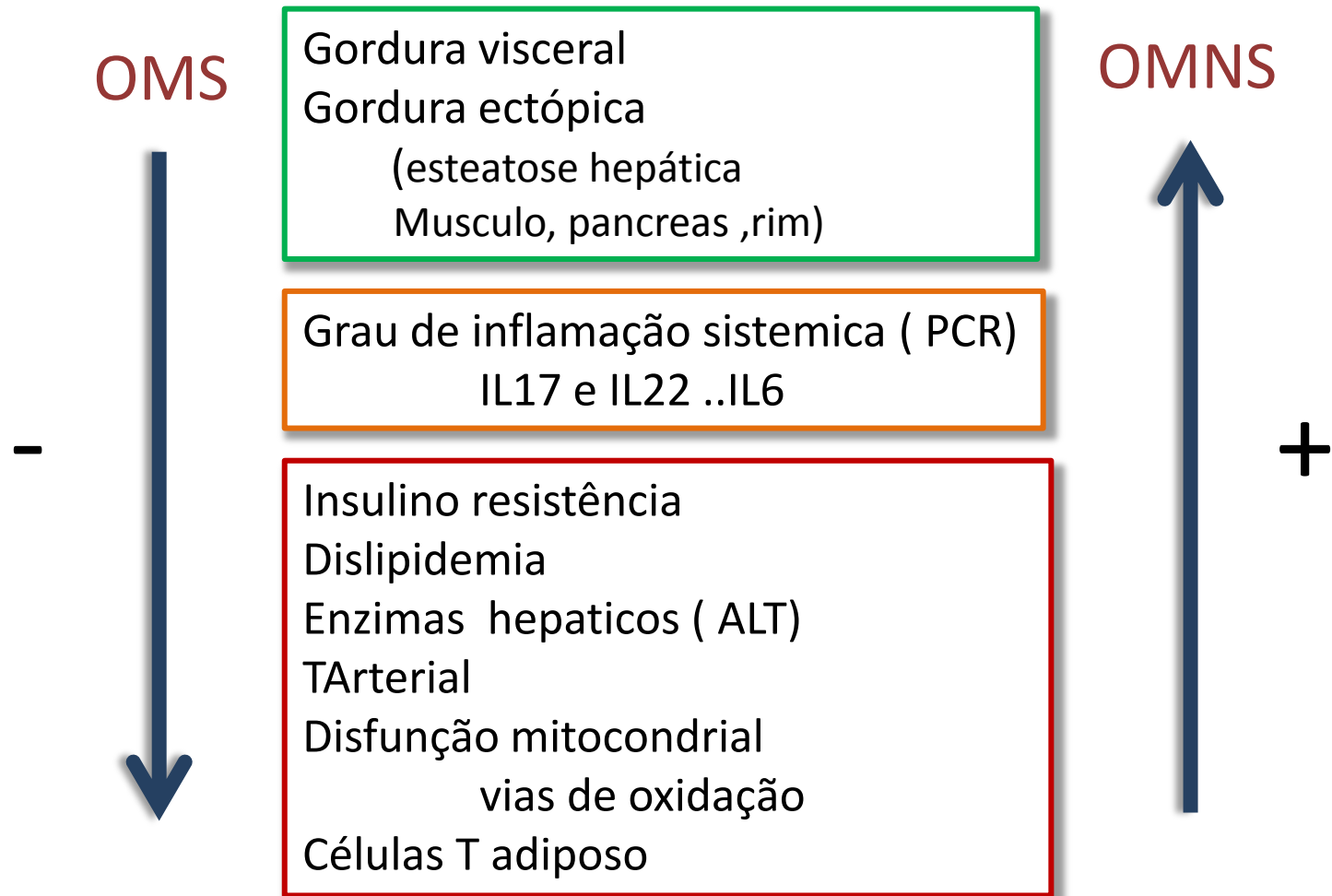
Mecanismos parácrinos e autócrinos

Mecanismo celular de IR e inflamação



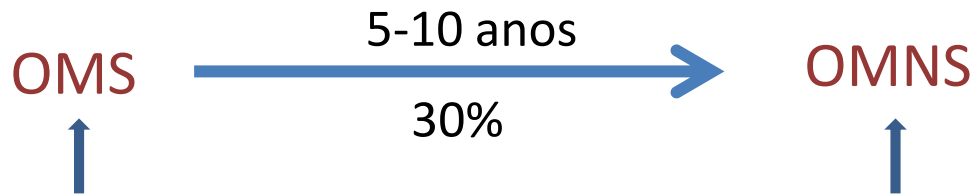
Obesidade saudável vs não saudável

= Massa gorda, idade e sexo



Obesidade saudável vs não saudável

Evolução (estudo longitudinais)



Factores protectores :

- perda de peso
- actv fisica

Factores risco :

- idade
- aumento de peso



*Appleton SL, Diab Care 2013
Soriguer F, JCEM, 2013*

Mecanismos ?

Proteção/ susceptibilidade genética

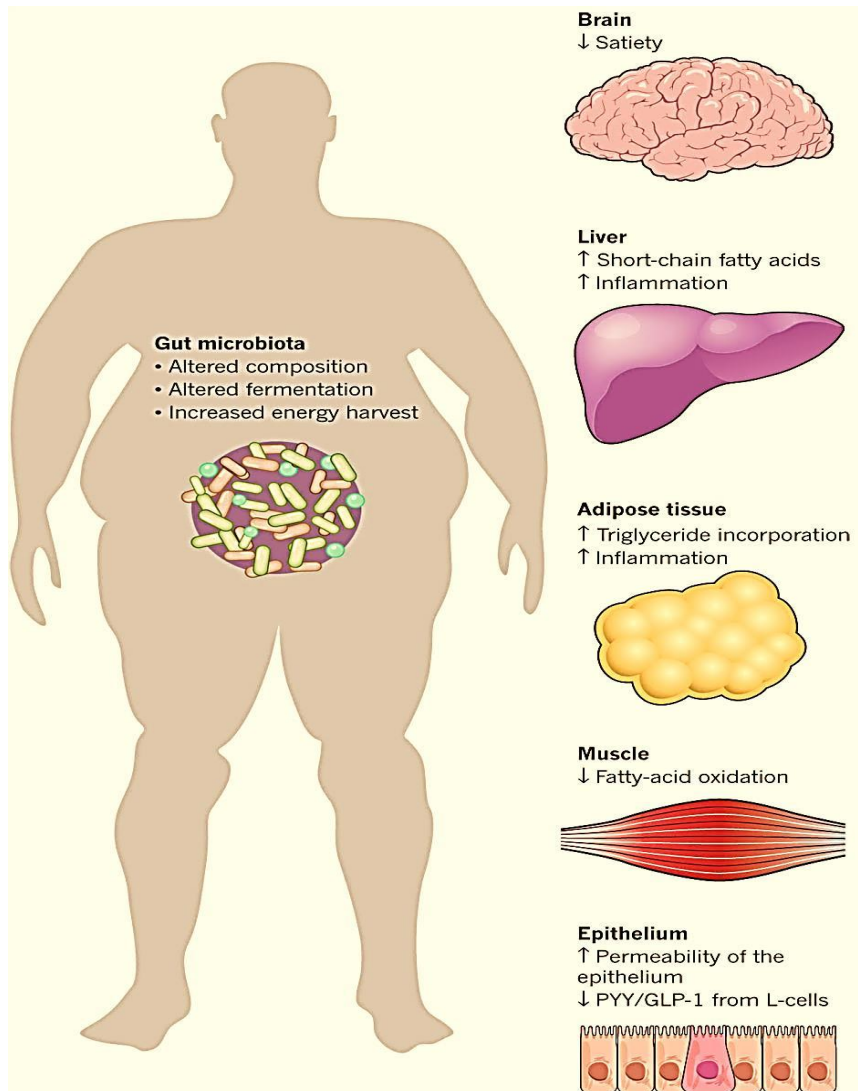
Estudos em ratinhos :
genes protetores (Ob e IR)



Ambiente

- Dieta
- Microbioma
- Estilo de vida

Alterações do microbioma favorecem obesidade e IR



Alts do controlo da saciedade

↑ da síntese e armazenamento de lipidos (AGL e TG)

- Fígado,
- T adiposo
- Músculo



Inflamação e IR sistémica



↑ permeabilidade intestinal

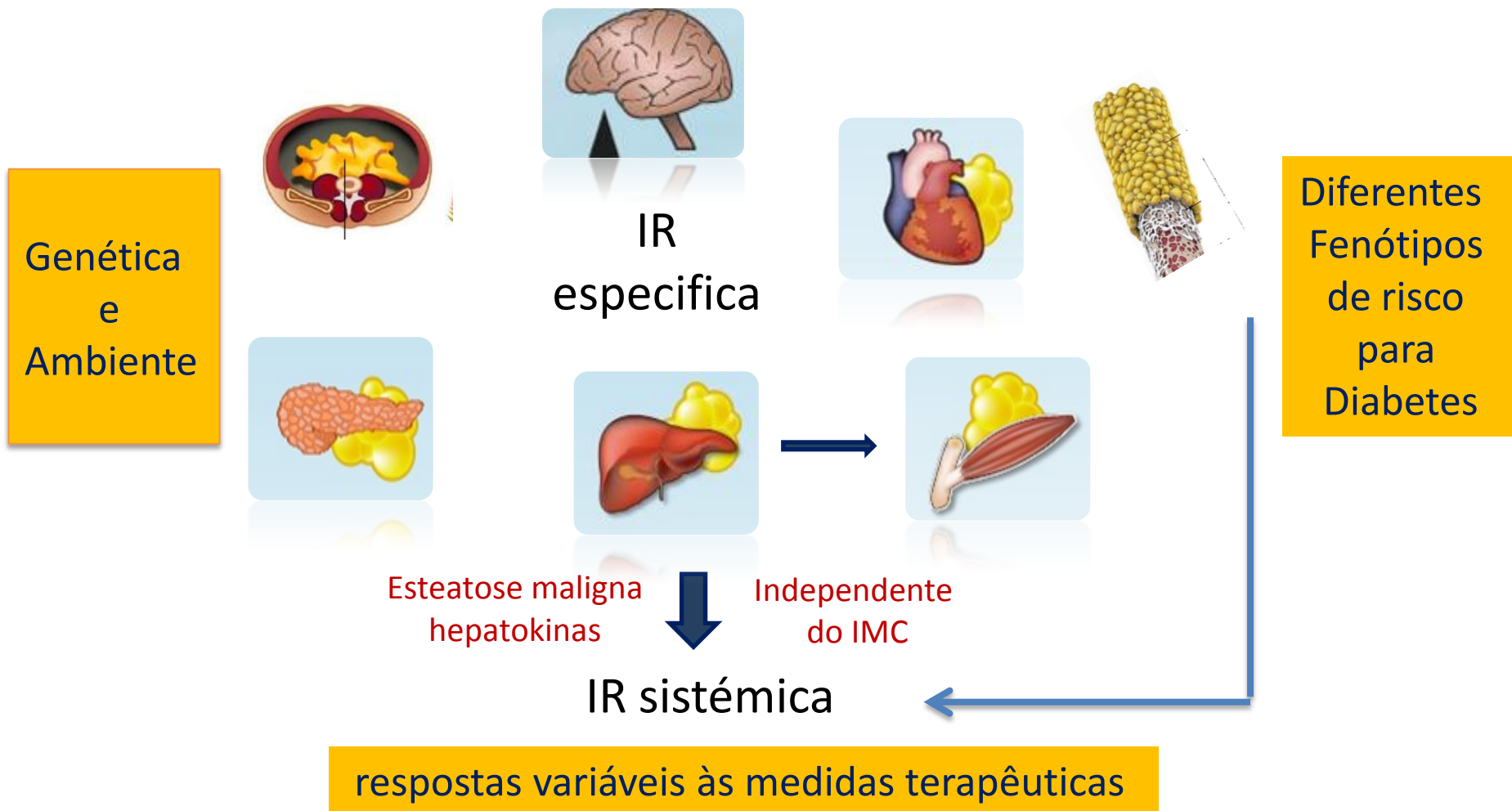
↓ Libertação hormonas intestinais (GLP-1 e PYY)

IR específica de órgão

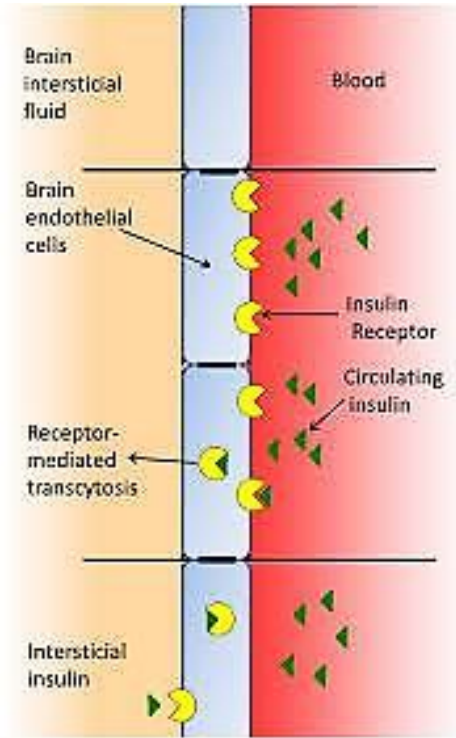
Orgãos-alvo da insulina



- Acumulação T. adiposo ectópico
- Inflamação

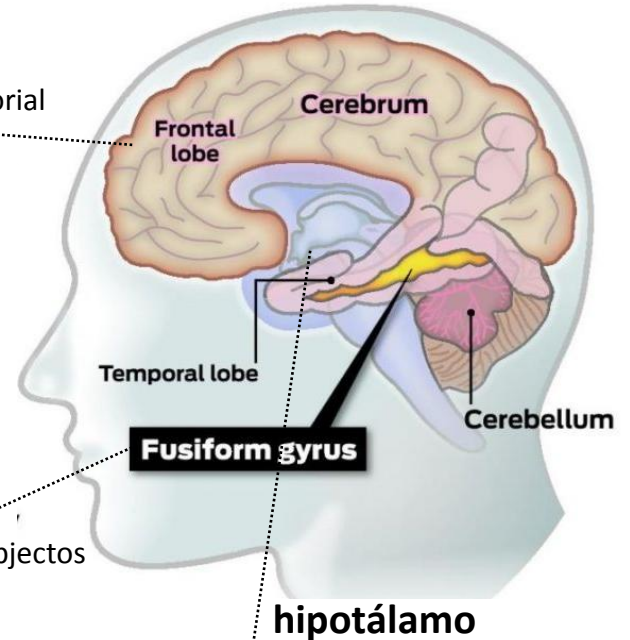


Áreas cerebrais sensíveis à insulina



Receptores Insulina
-Hipotálamo
-Hipocampo
-Córtex cerebral

- Reconhecimento
- Integração da informação Sensorial



- Reconhecimento objectos (ex: alimentos)
- Processamento de emoções + , Gratificação

- Regulador homeostase energética
- Appetite

Imagens de alimentos

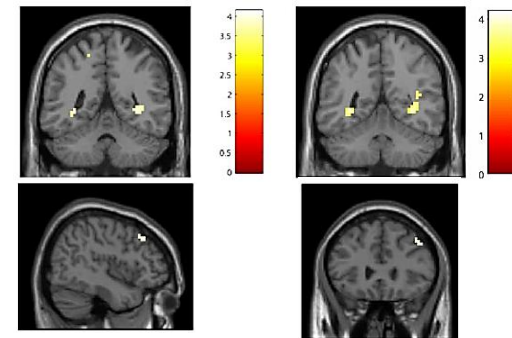


placebo

VS

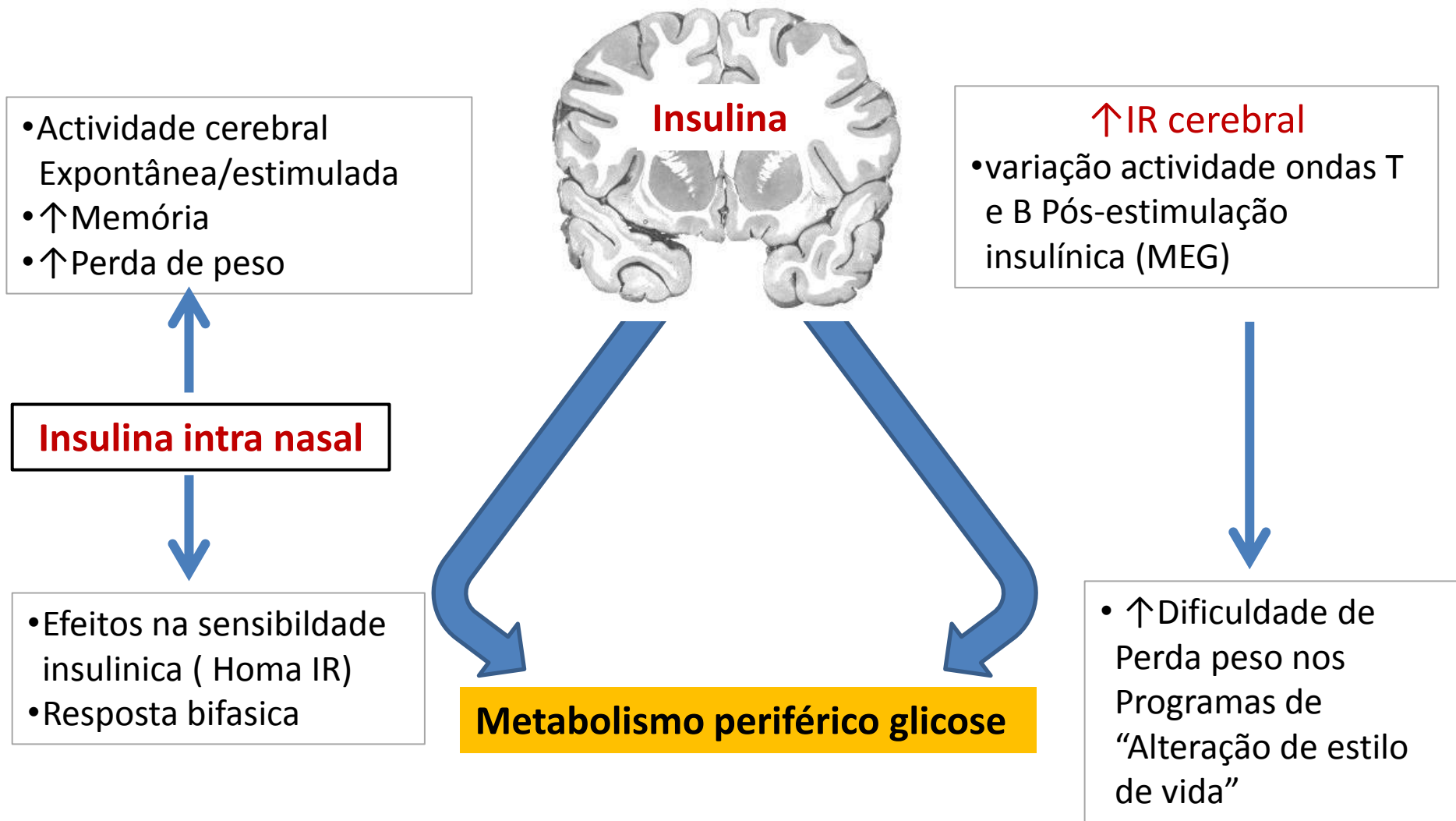
Insulina inalada

↓ Actividade :
gyrus fusiformes e área pré frontal

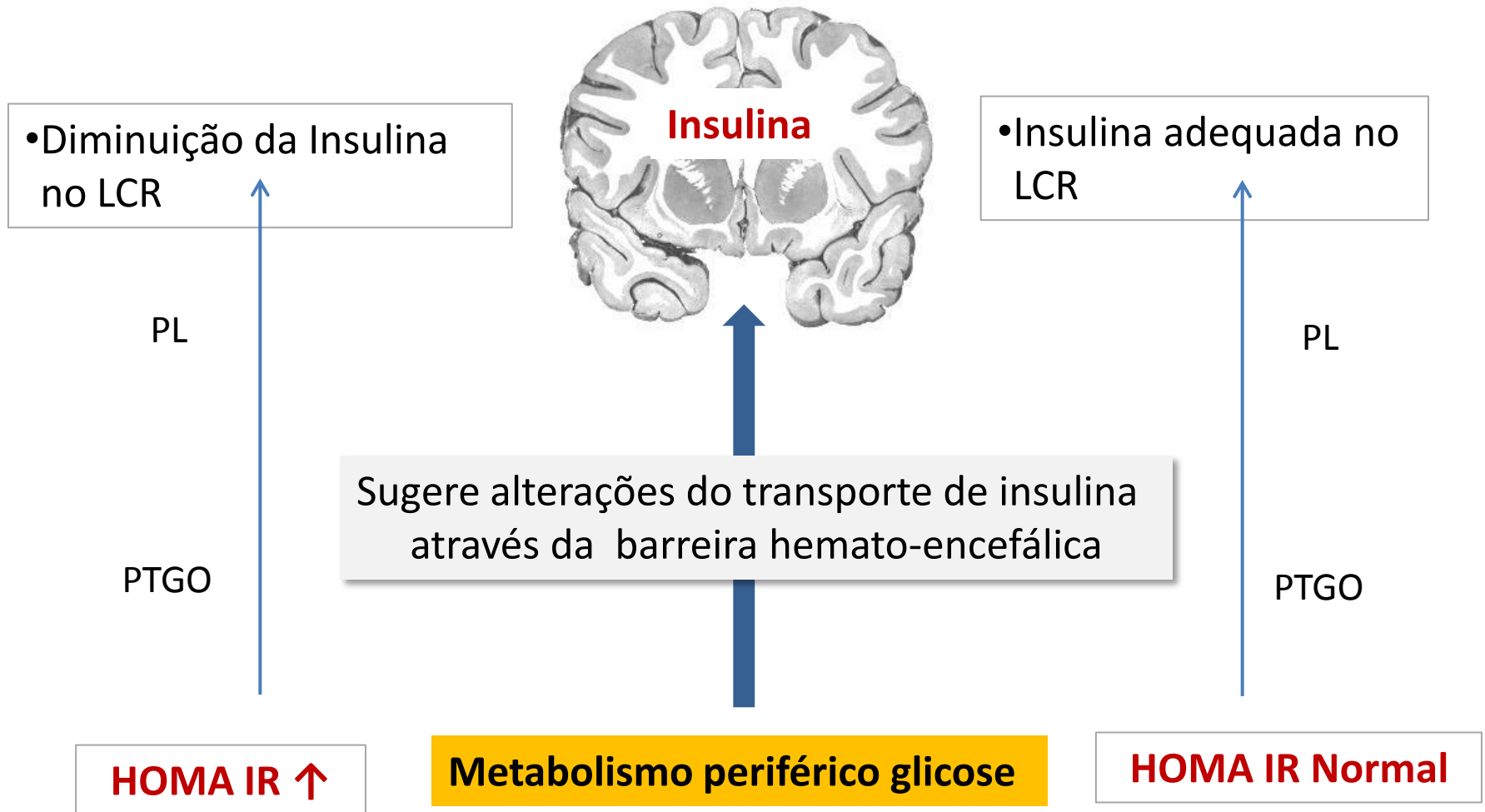


Guthoff M. Endoc Care 2010

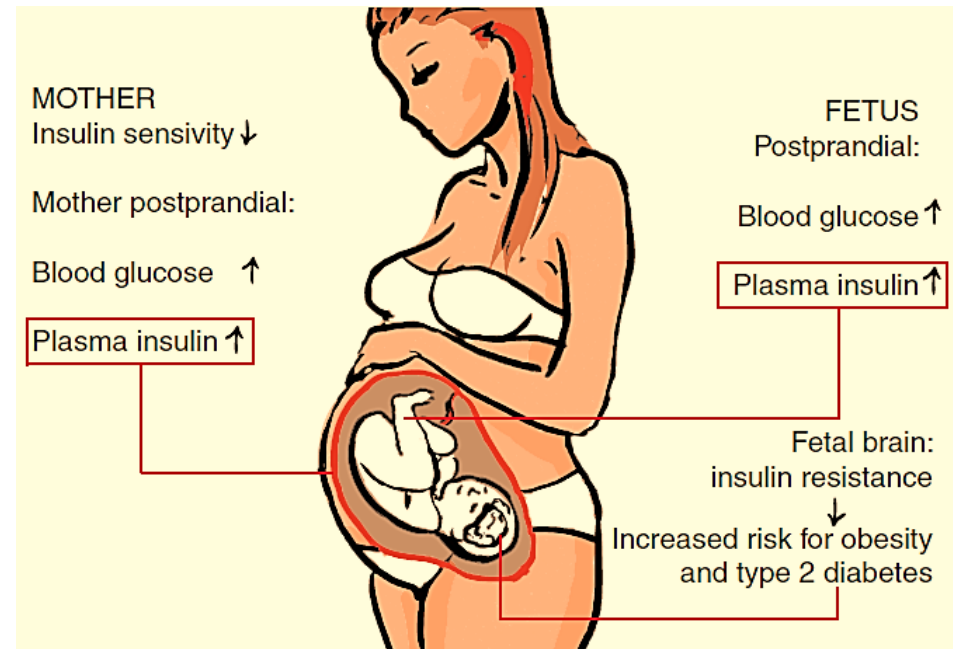
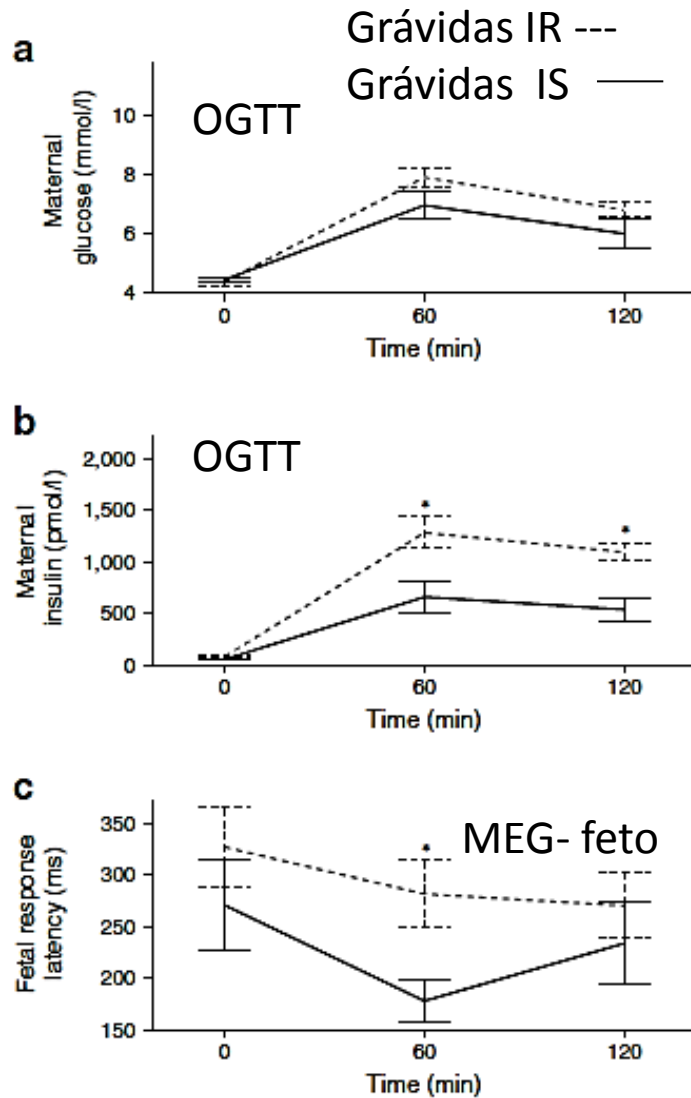
Efeitos periféricos da insulina cerebral e IR cerebral



Efeitos IR periférica na insulina cerebral



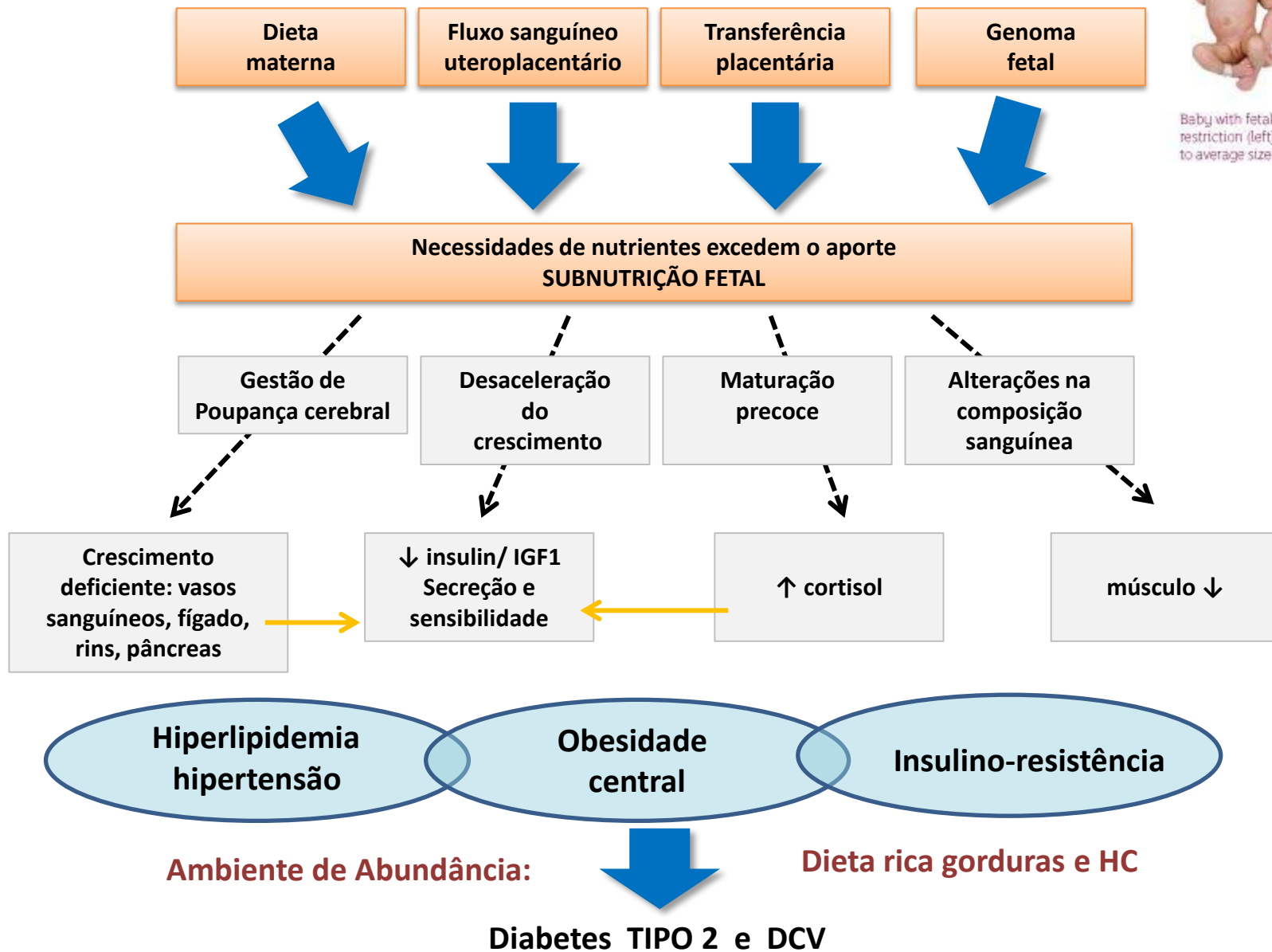
Efeito da ob e IR maternas na programação fetal



↑Tempo de latência neuronal
> imaturidade cerebral no feto

↑
Hiperinsulinismo e IRC fetal

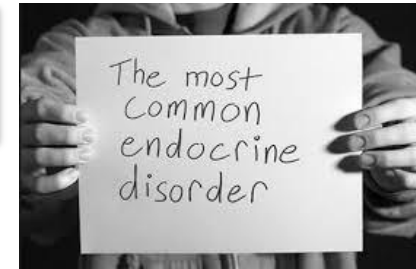
Mecanismo de IR na RCIU



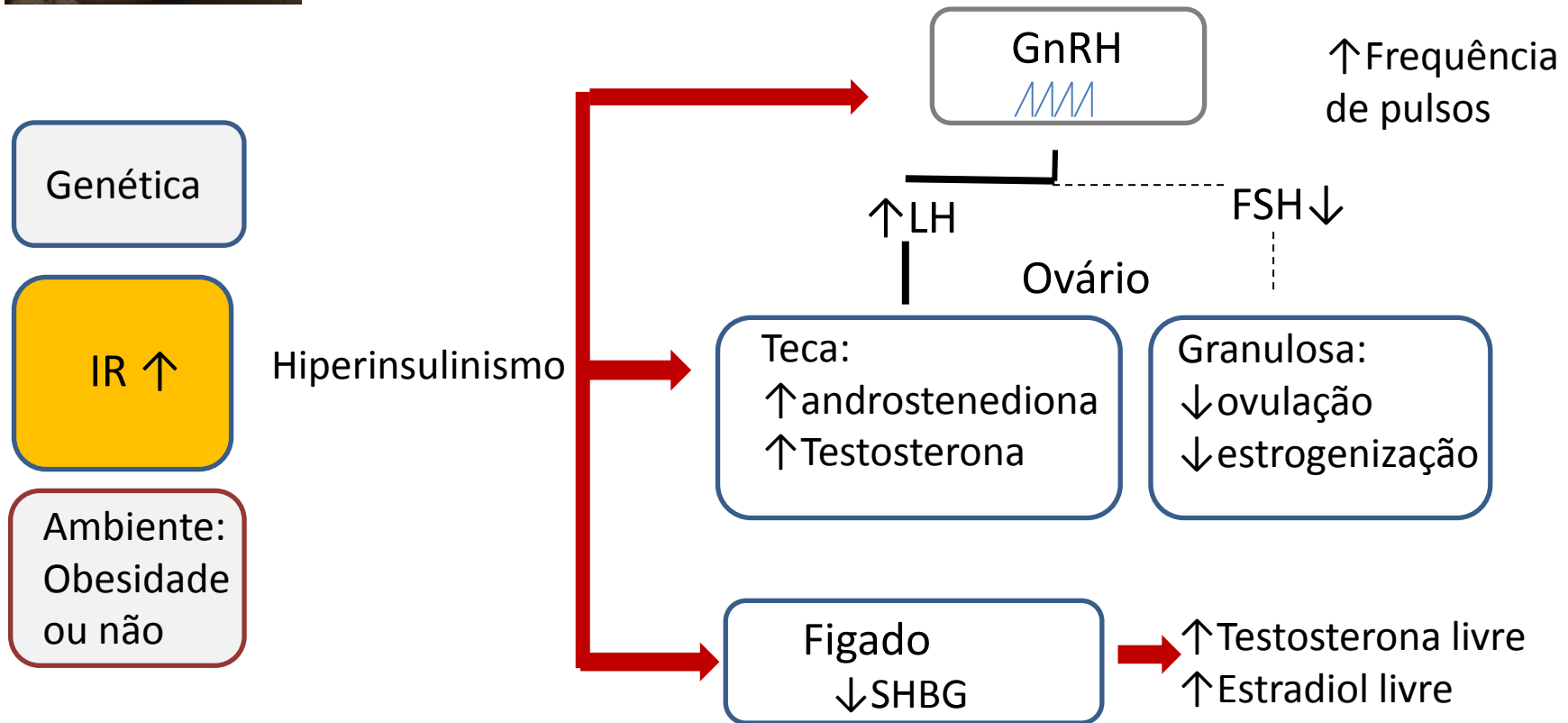
Mecanismo de IR no SOP



Hiperandrogenismo e anovulação crônica
45-75% dos casos com IR independentemente do IMC



6-8% mulheres



Medidas de alts estilo de vida e/ou Terapêutica sensibilização insulina e/ ou ACO

IR de causa monogénica



- **Receptoropatias:** defeitos genéticos nas vias de sinalização da insulina

Tipo A ($\neq$ *INSR*)

Tipo B (auto imune)

leprechaunismo

- **Lipodistrofias:** defeitos genéticos na síntese de tecido adiposo



	Common IR	Insulin receptoropathy	Lipodystrophy
Acanthosis nigricans	+	+++	++
T2DM	+	++	++
NAFLD	+	-	++
Dyslipidaemia	+	-	++
PCOS	+	++	++
Adiponectin	↓	↑↑	↓↓
Leptin	↑	→	↓↓
SHBG	↓	↑↑	↓
Obesity	+/-	-	-

Pontos chave



- Não sendo uma doença per si, a IR é um componente importante de um vasto espectro de doenças.
- Avaliação da obesidade não deve considerar apenas a “adiposidade per si” (IMC) mas também a insulinemia de jejum, perímetro abdominal e as comorbidades.
- A caracterização fenotípica da obesidade e IR permite identificar as crianças em risco para DT2.
- O controlo da obesidade, IR e DT2 deve ser iniciado no período preconcepcional e gestacional dada a influência destes factores na programação metabólica fetal.
- A Obesidade metabólicamente saudável deve ser medicamente acompanhada.
- A regulação da homeostase energética tem um componente cerebral importante, que pode vir a ser alvo de futuras terapêuticas .
- A etiopatogenia da SOP é desconhecida, mas a IR é um componente importante, cujo tratamento leva a melhoria do hiperandrogenismo.