



Metabolismo funcional

11. Disfunciones del metabolismo

Raquel García



Disfunciones del metabolismo

2. Desregulación glucémica

2.1 Funciones fisiológicas de la insulina

2.2 Resistencia a la insulina

2.3 Cuando nos pasamos de rosca

Resistencia a la insulina no fisiológica

De inflamación local a sistémica

Pérdida de la flexibilidad metabólica

Otras complicaciones derivadas de la resistencia a la insulina

Resistencia a la leptina

Obeso metabólicamente sano y la importancia del músculo

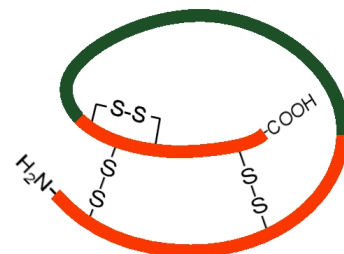
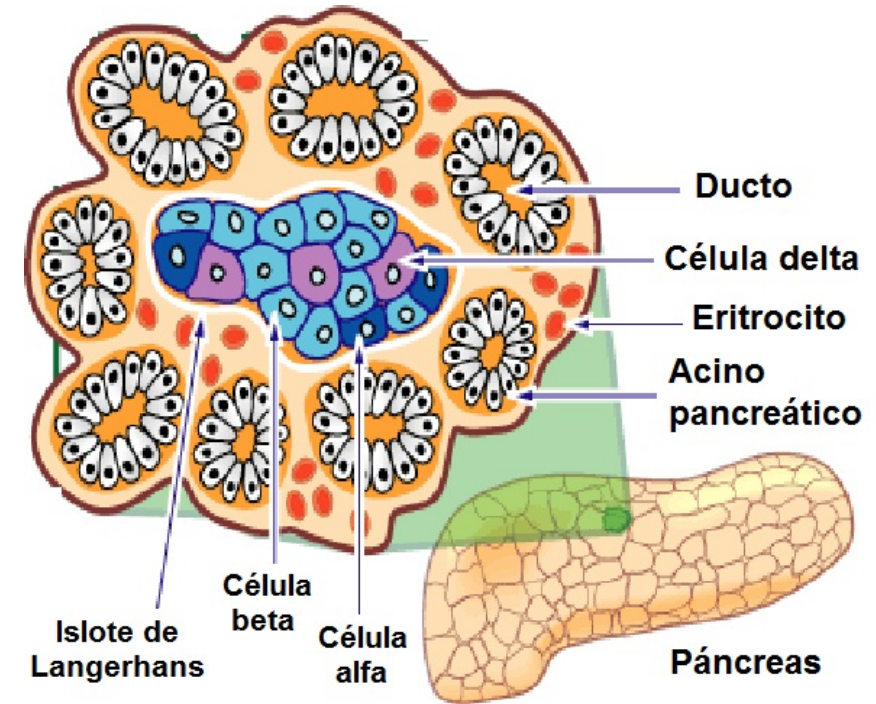
Azúcares añadidos: fructosa y sacarosa

2.4 Diabetes Mellitus tipo 2

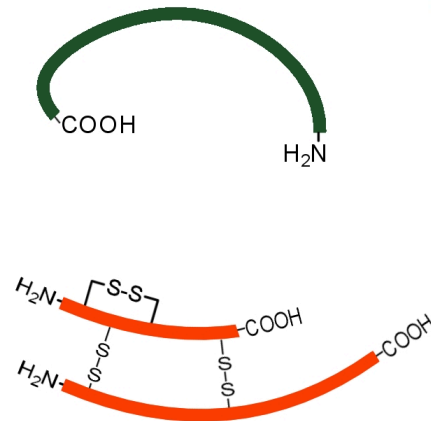
Glicotoxicidad

2.1 Funciones fisiológicas de la insulina

1922 **Banting y Best**



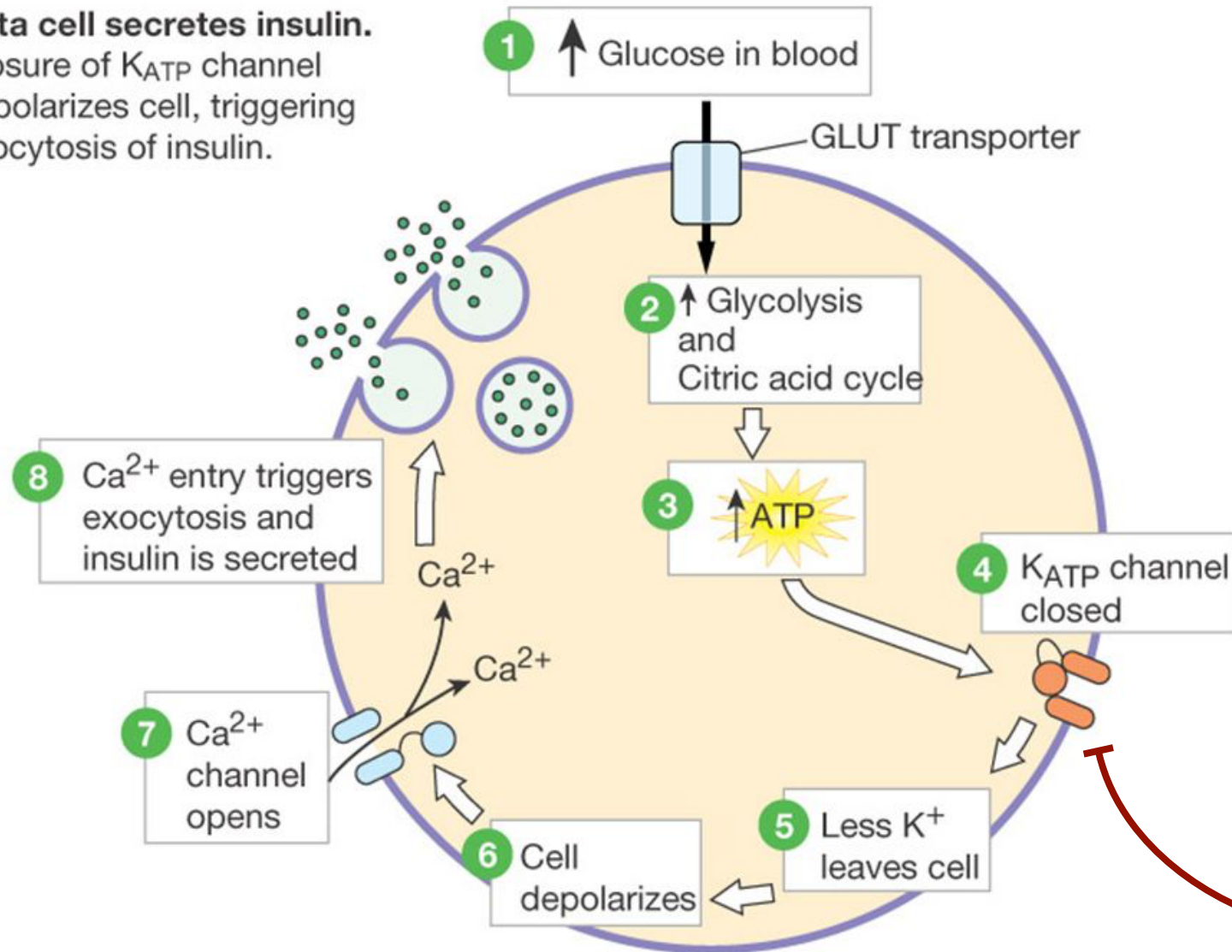
Proinsulina



Insulina

(b) Beta cell secretes insulin.

Closure of K_{ATP} channel depolarizes cell, triggering exocytosis of insulin.



Glucosa

Aminoácidos

Hormonas gastrointestinales

Gastrina

Secretina

CCK

Péptido inhibidor gástrico

Cortisol

SNA (N.X)

Obesidad

Resistencia a la insulina

AGL

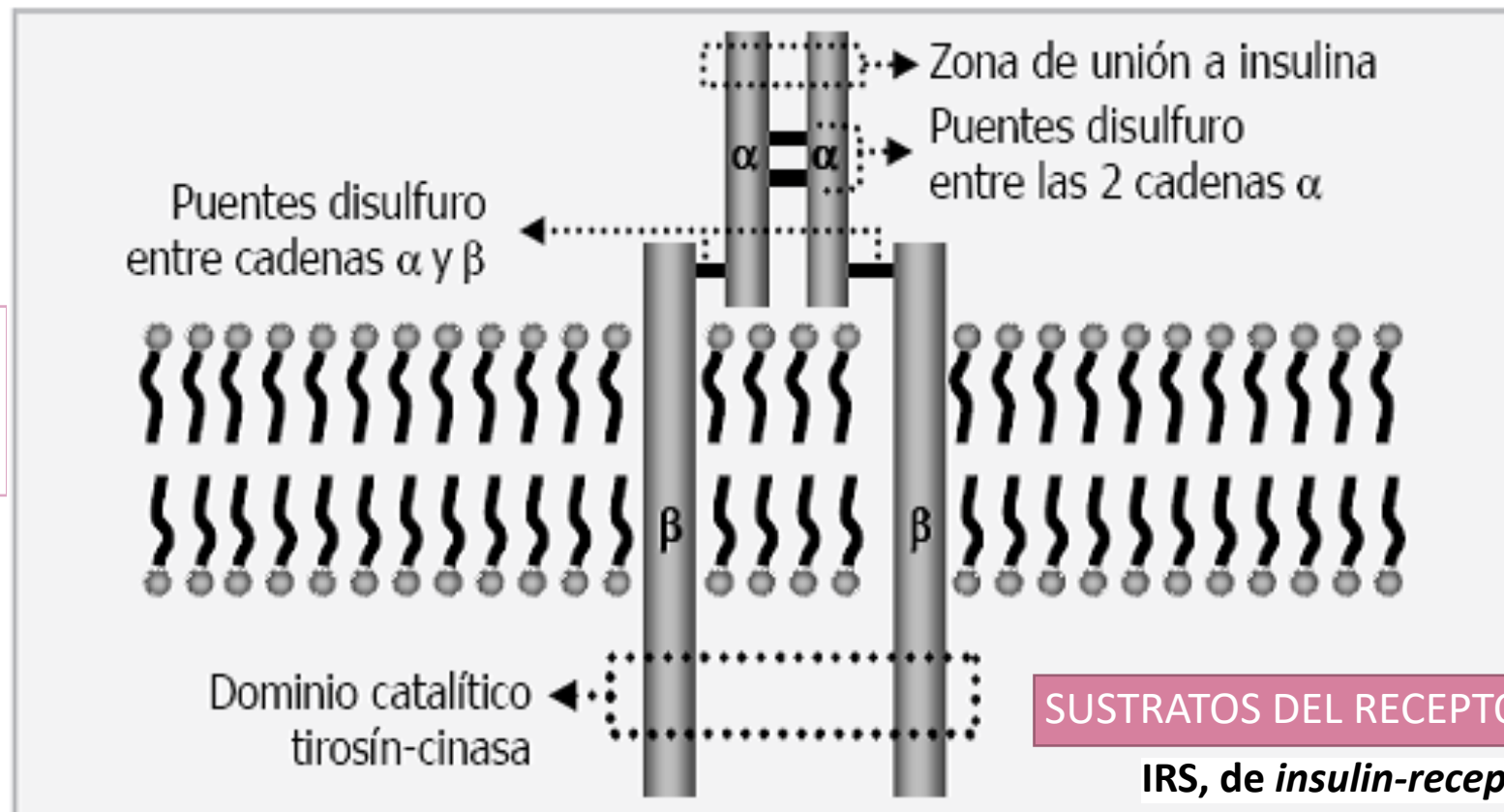
Sulfonilureas (Tolbutamida)



Insulina

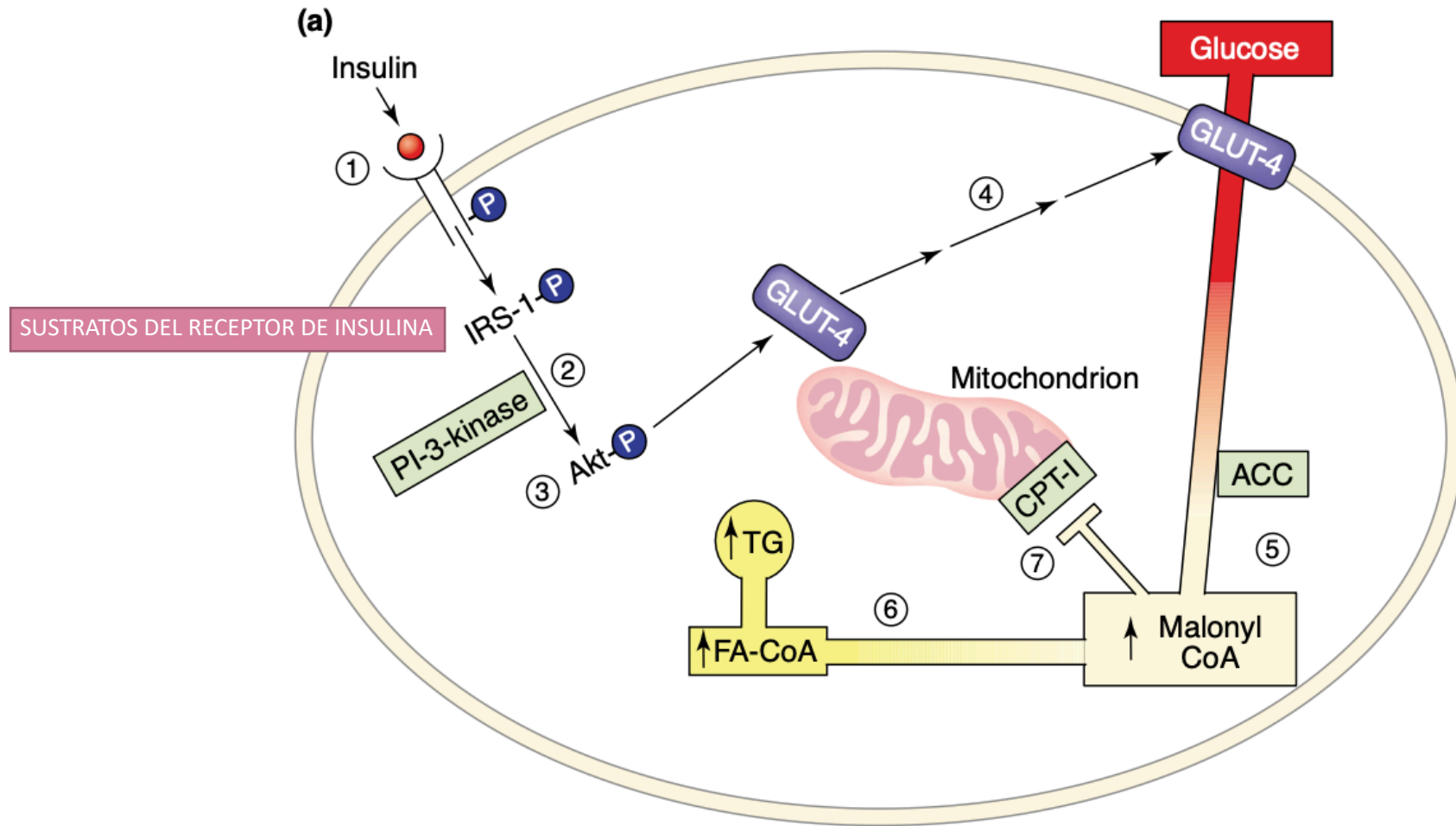
- Liberada en forma libre cuando aumentan los niveles de glucemia
- Semivida plasmática = 6 minutos
- La parte que no se une a sus receptores se degrada por la **insulinasa** (Hígado > riñones, músculo)

Hígado
Tejido adiposo
Músculo esquelético (reposo)



Representación del receptor de insulina. Fuente: Insulin action and resistance: molecular aspects. Carlos Olimpo Mendivil Anaya, Iván Darío Sierra Ariza. rev.fac.med. vol.53 no.4 Bogotá Oct. 2005

1. Aumenta la captación de glucosa a través de la translocación de receptores tipo GLUT4 en la superficie de las membranas celulares.



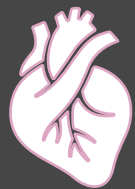


Cuando el **músculo esquelético** está en **contracción** no requiere de INSULINA para que entre GLUCOSA en su interior



Ca^{2+} -----> GLUT4

- Músculo **activado** > utilizar glucosa para obtener energía
- Músculo en **reposo** > aumentar las reservas de glucógeno



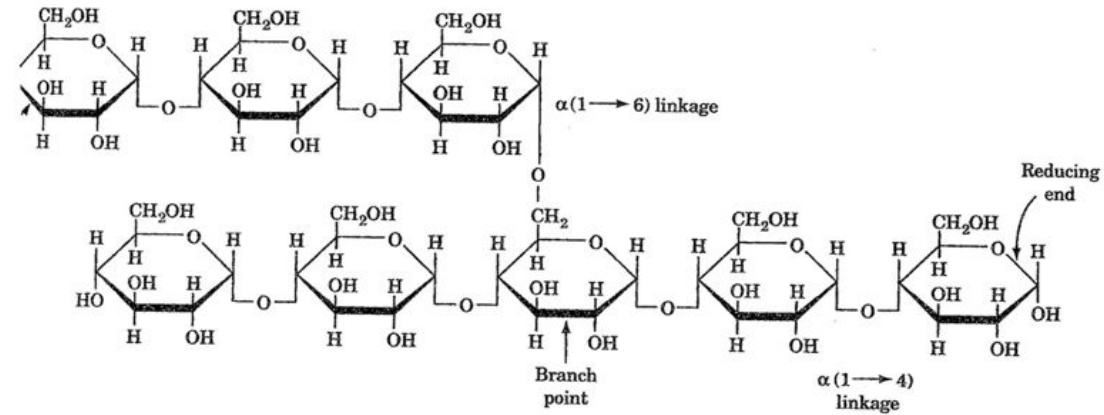
CORAZÓN, HÍGADO, CEREBRO (GLUT1, GLUT2, GLUT3)

Tampoco requieren de insulina para captar GLUCOSA

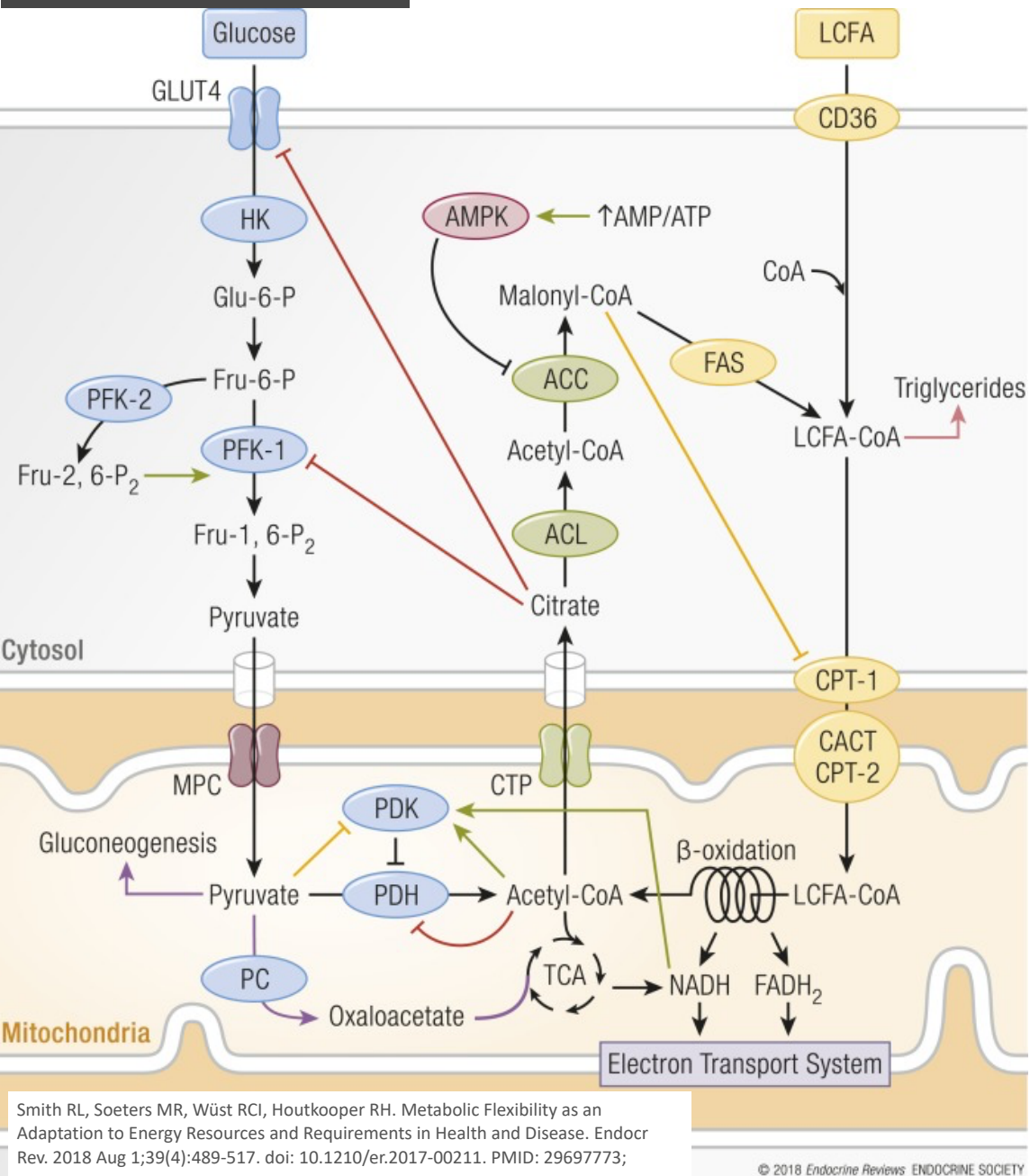
SUPERVIVENCIA

2. Estimula de los procesos de glucogénesis en el hígado

GLUCÓGENO



- Inactiva la enzima encargada de la hidrólisis del glucógeno (**fosforilasa hepática**)
- Fosforila la glucosa que entra en el hepatocito aumentando la actividad de la **glucocinasa**, así se bloquea su salida fuera de la célula
- Estimula la enzima encargada de la polimerizar los monosacáridos para producir el glucógeno (**glucógeno sintetasa**)

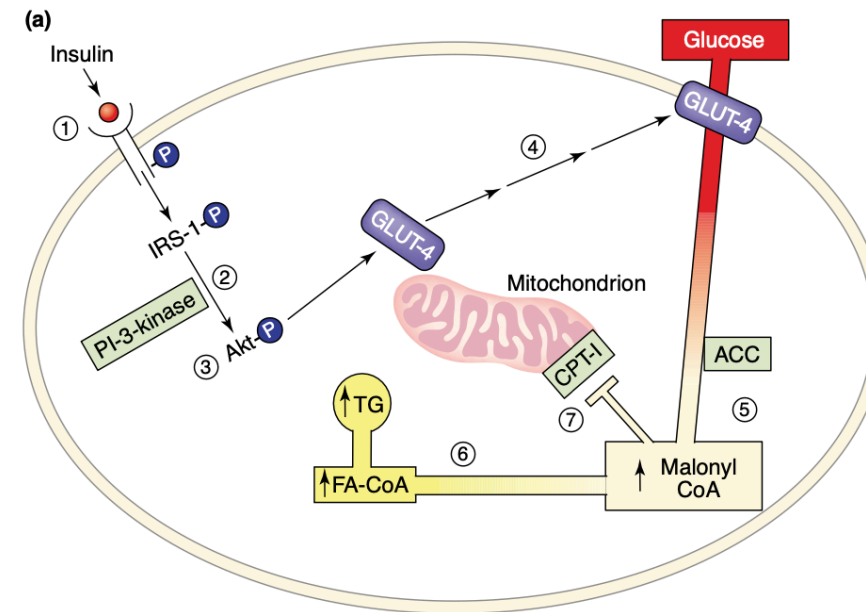


3. Favorece la el consumo de glucosa y la conversión del exceso en ácidos grasos en el hígado y la inhibición de su consumo

↑ GLUCOSA

↑ Piruvato > ∅ PDK > Δ PDH = oxidación piruvato a **Acetil CoA** =

↑ Consumo de glucosa



↑ Lipogénesis

Δ ACC

↓ Lipólisis

∅ CPT-1

E. Mc Garry

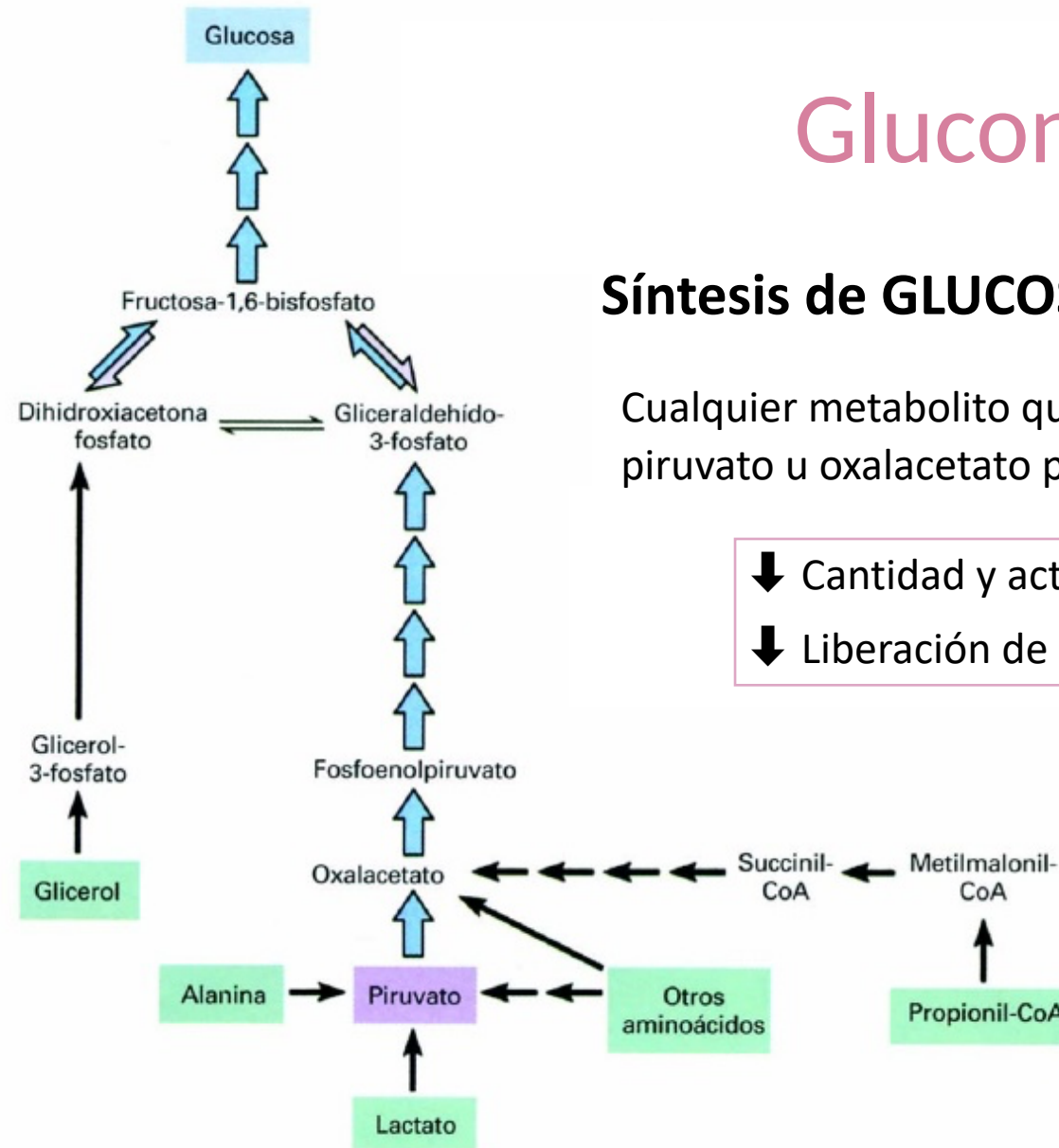
Unger RH. Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome. Trends Endocrinol Metab. 2003 Nov;14(9):398-403. doi: 10.1016/j.tem.2003.09.008. PMID: 14580758.

4. Inhibe la gluconeogénesis hepática

Gluconeogénesis

Síntesis de GLUCOSA a partir de piruvato

Cualquier metabolito que pueda ser convertido a piruvato u oxalacetato puede ser precursor de glucosa



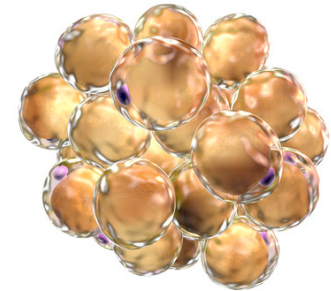
- ↓ Cantidad y actividad de enzimas
- ↓ Liberación de aminoácidos (precursores)

5. Favorece el almacenamiento de grasa en células adiposasas

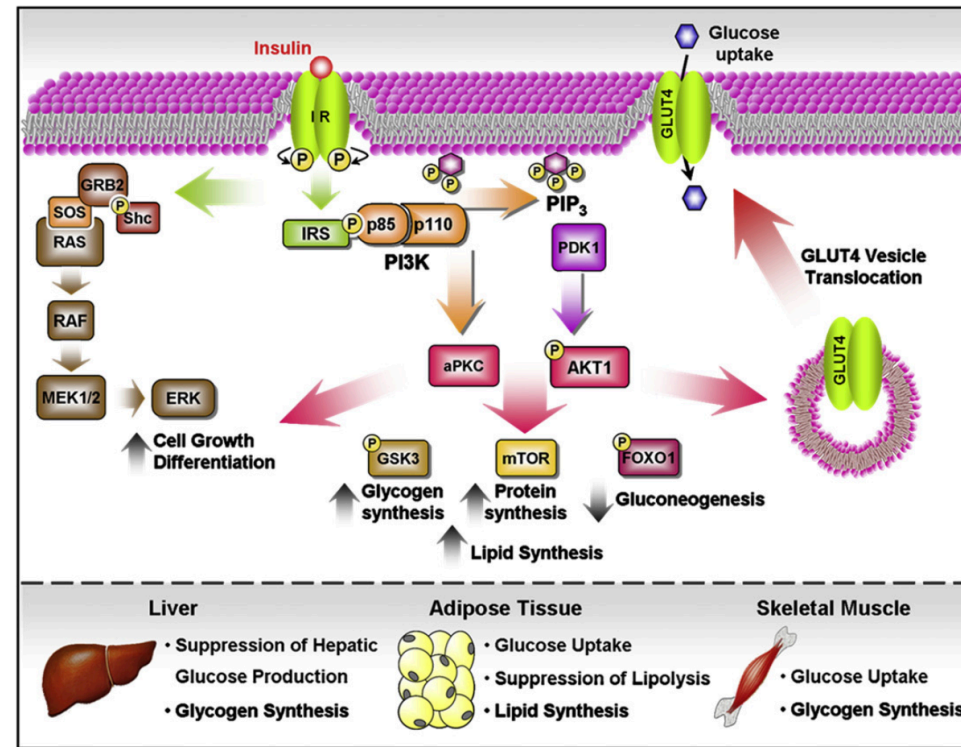
↑ captación de glucosa

↑ lipogénesis

⊘ lipasa sensible a la insulina (⊘ liberación AG a la circulación)

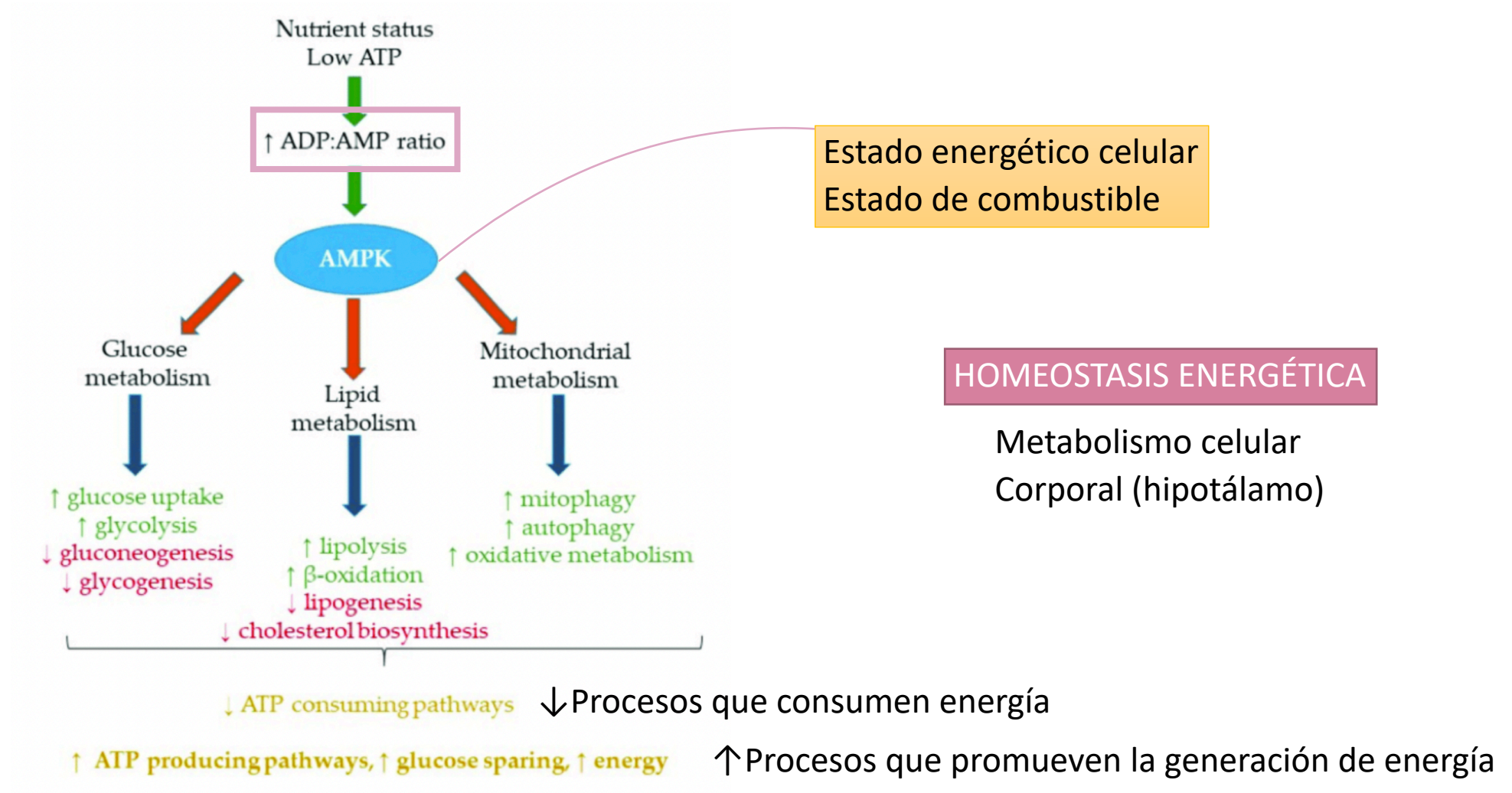


6. Favorece la síntesis de proteínas y la proliferación celular



Tsatsoulis A, Mantzaris MD, Bellou S, Andrikoula M. Insulin resistance: an adaptive mechanism becomes maladaptive in the current environment - an evolutionary perspective. Metabolism. 2013

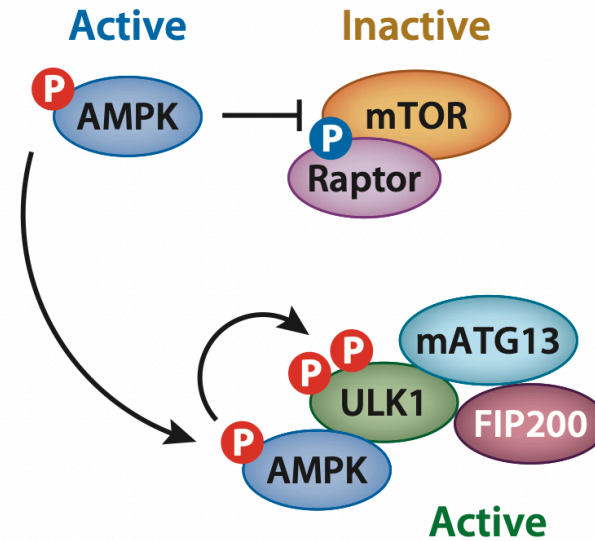
REGULADOR METABÓLICO



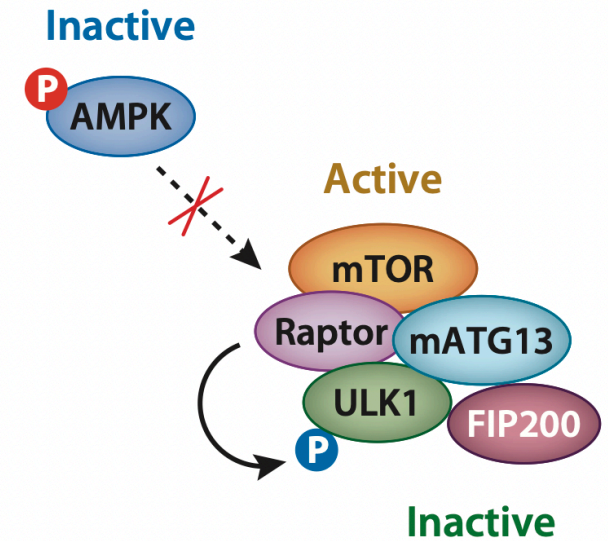


REGULADOR DEL CRECIMIENTO Y PROLIFERACIÓN CELULAR

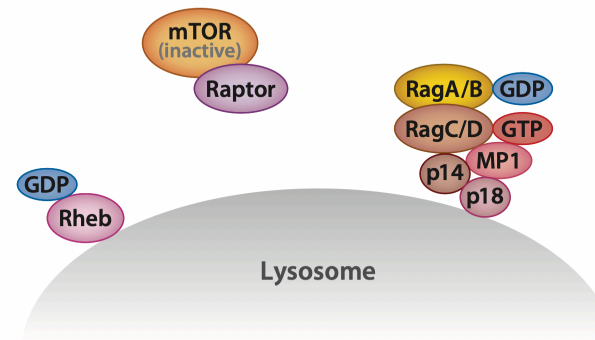
Inoki K, Kim J, Guan KL. AMPK and mTOR in cellular energy homeostasis and drug targets. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2012;52:381-400. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010611-134537. Epub 2011 Oct 17. PMID: 22017684.



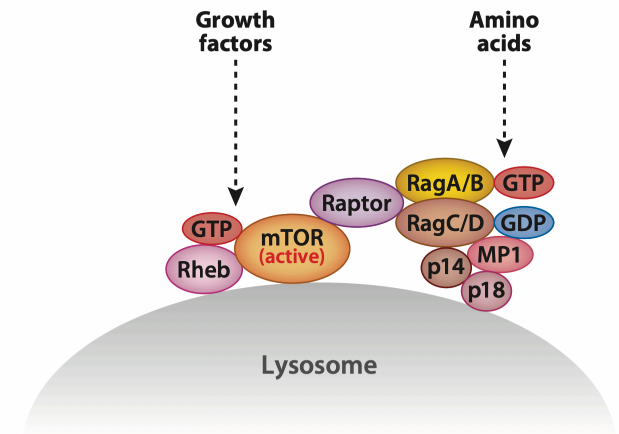
Nutrient starvation
(low glucose)



Nutrient-rich condition
(high glucose)



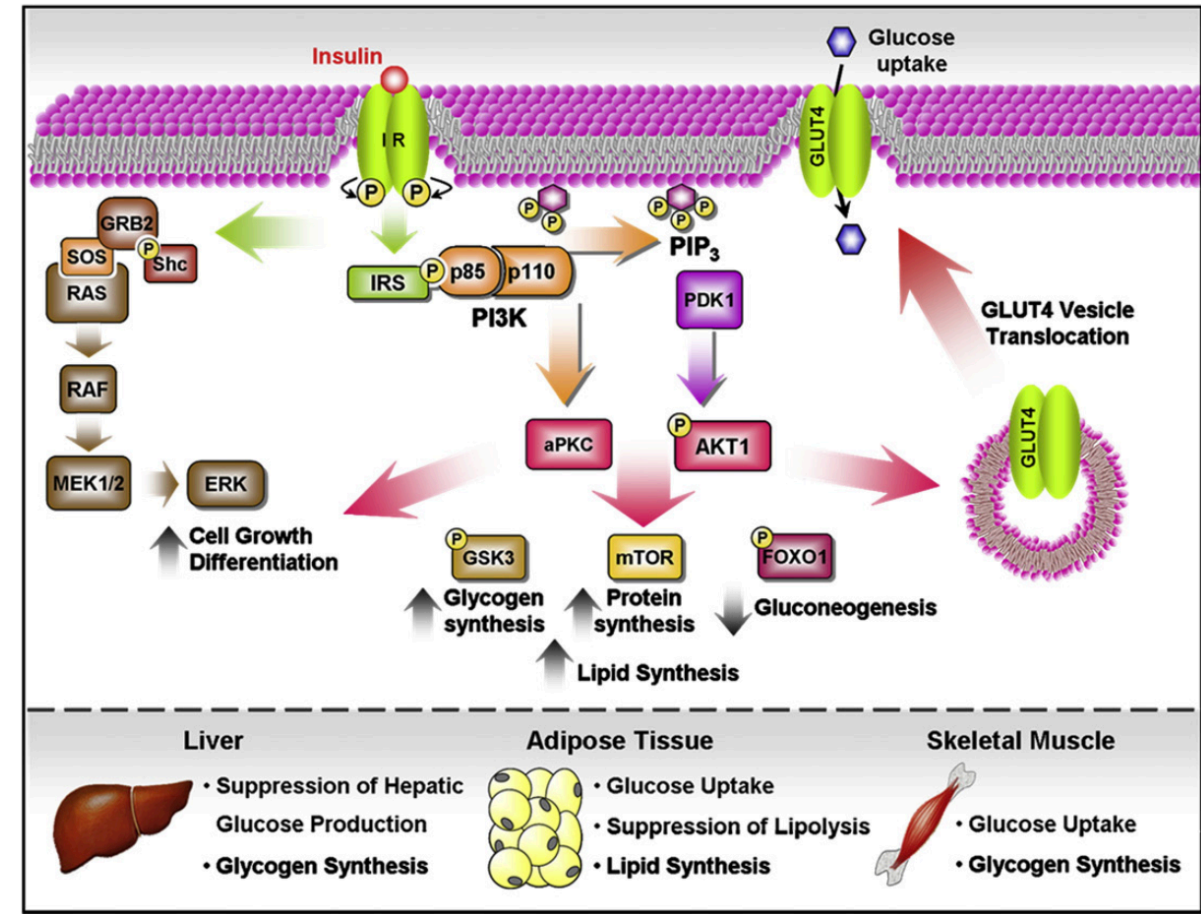
Nutrient starvation
(low amino acids and growth factors)



Nutrient-rich condition
(high amino acids and growth factors)

Insulina

1. Aumenta la captación de glucosa a través de la translocación de receptores tipo GLUT4 en la superficie de las membranas celulares.
2. Estimula de los procesos de glucogénesis en el hígado
3. Favorece el consumo de glucosa y la conversión del exceso en ácidos grasos en el hígado y la inhibición de su consumo
4. Inhibe la gluconeogénesis hepática
5. Favorece el almacenamiento de grasa en células adiposas
6. Favorece la síntesis de proteínas y la proliferación celular



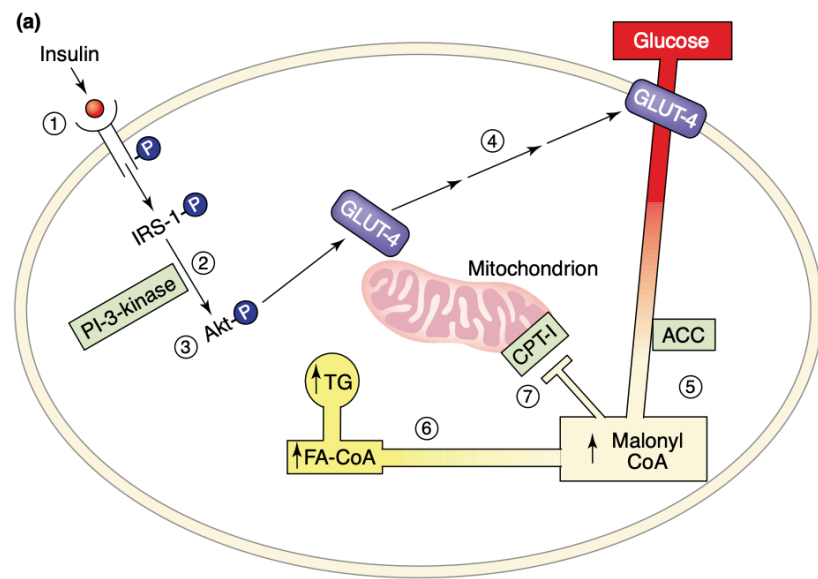
2.2 Resistencia a la insulina



Destinar el exceso de energía al tejido adiposo que sí está preparado para almacenar la energía en forma de grasa

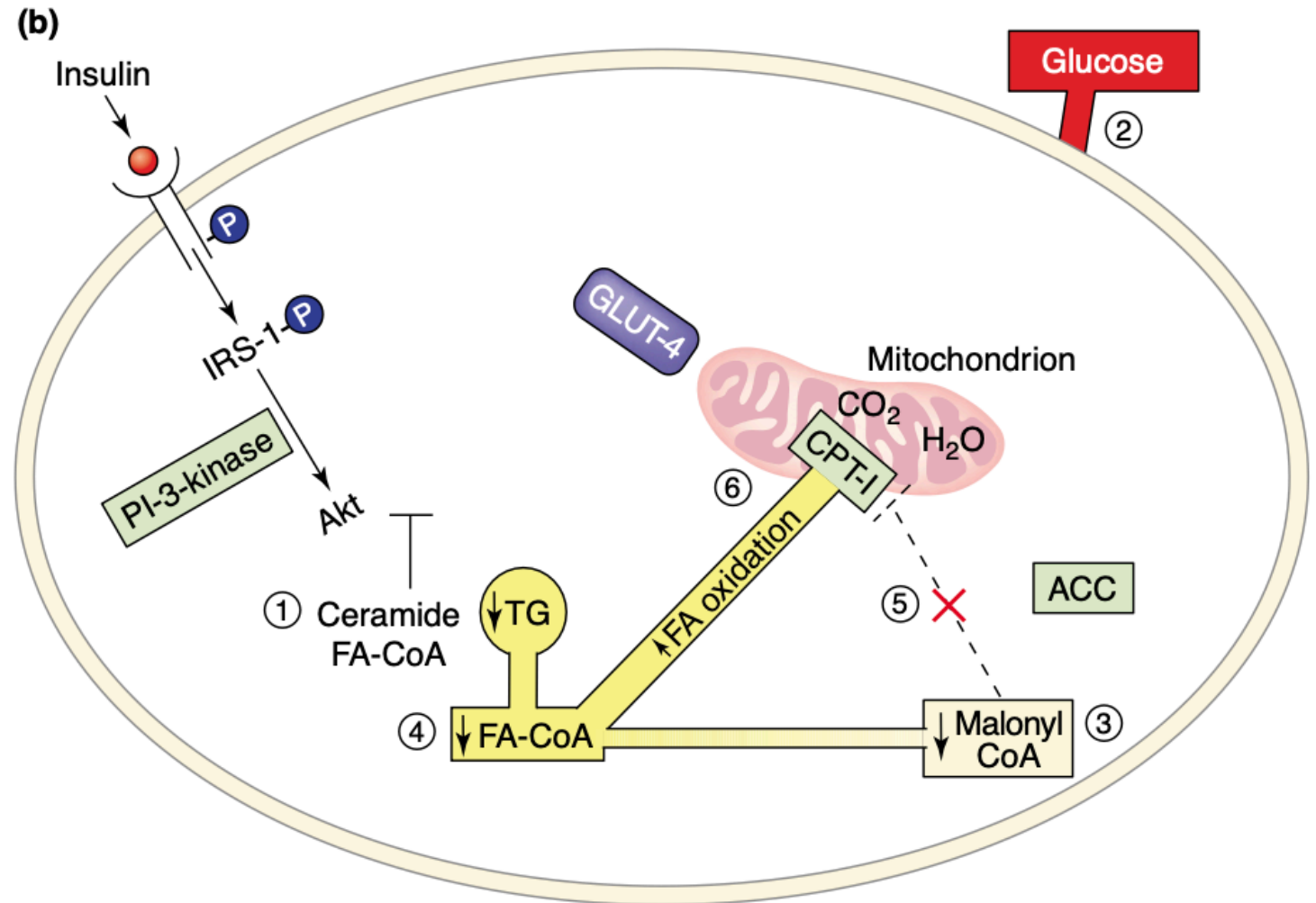


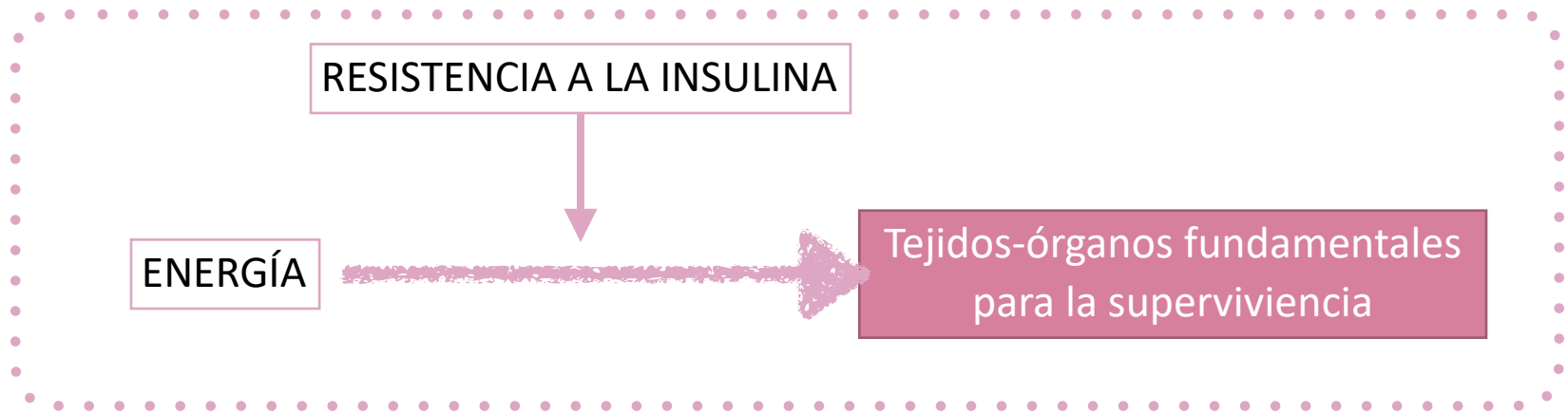
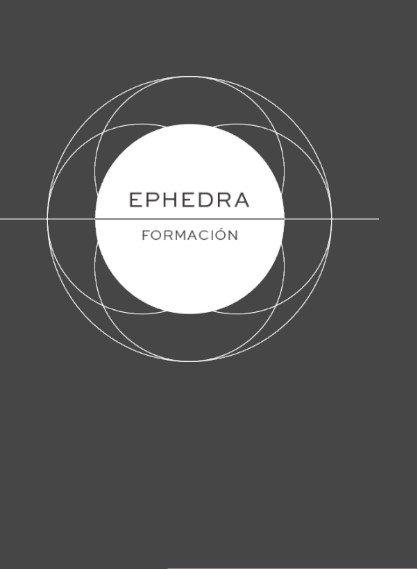
Resistencia a la insulina



↑ TG, AGCL, ceramidas = ∅ IRS-PI3-kinasa-Akt
 ∅ externalización GLUT4

No entra más GLU
 ↓ Malonil-CoA (∅ E. Mc Garry)
 No hay sustrato para lipogénesis
 ↑ β-oxidación AG

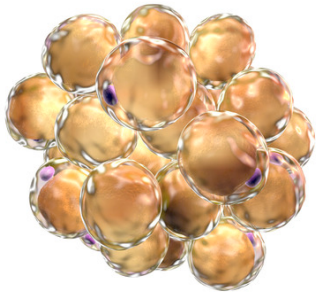




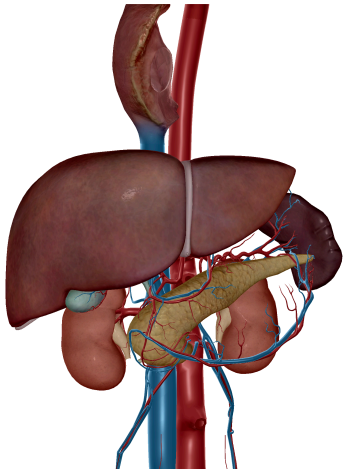
RESISTENCIA A LA INSULINA

CITOQUINAS INFLAMATORIAS

INFECCIÓN

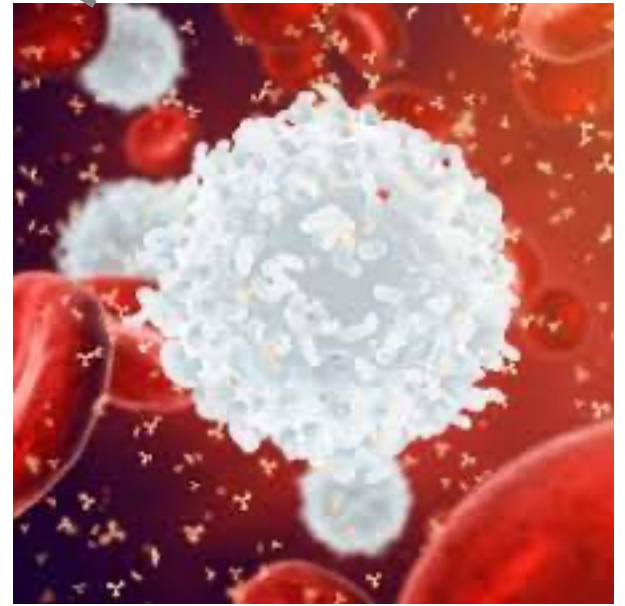


↑ lipólisis
(se deshinibe lipasa sensible a la insulina)
↑ liberación AG a la circulación



↑ gluconeogénesis

ENERGÍA





Adolescencia

RESISTENCIA A LA INSULINA

ENERGÍA

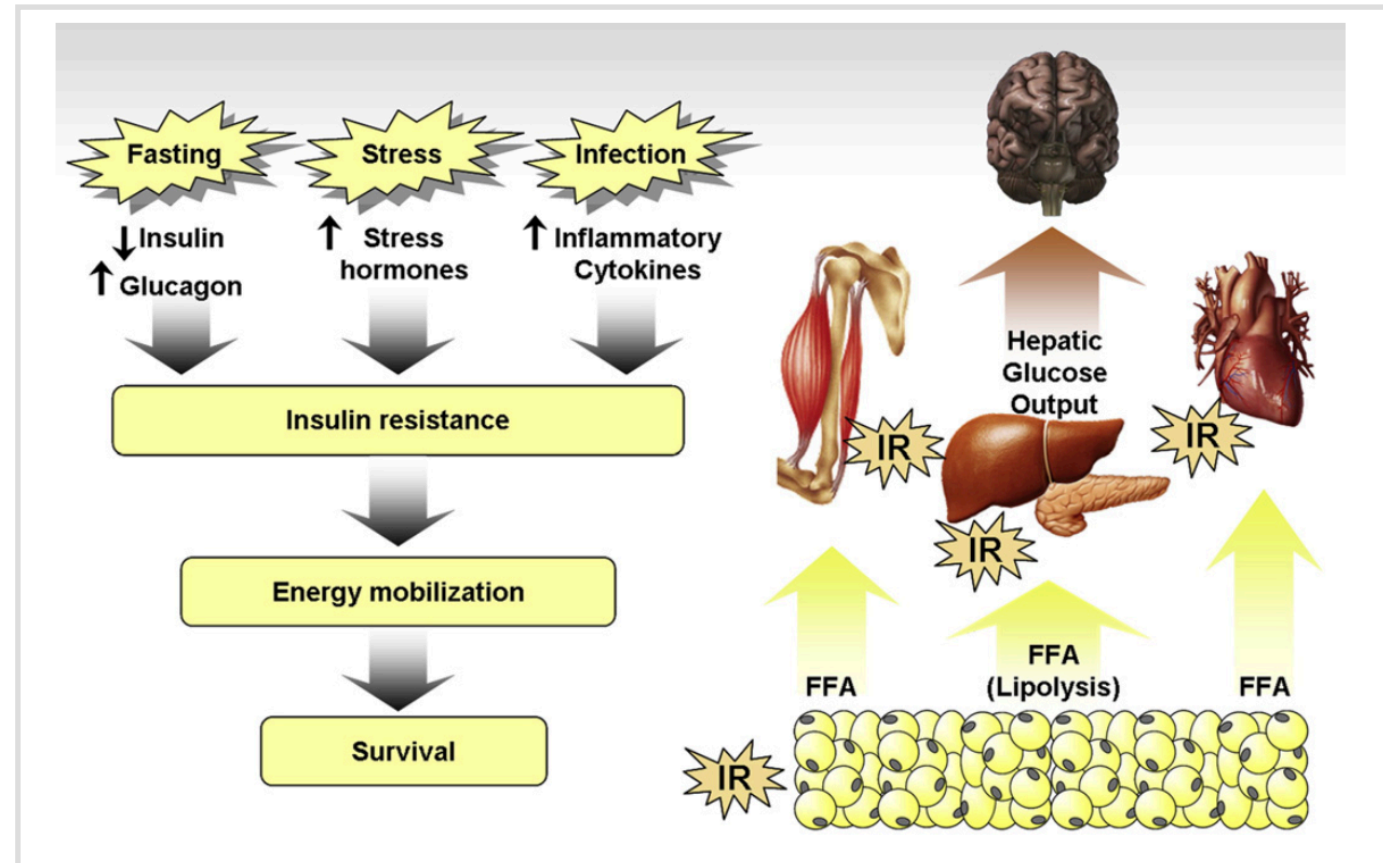
Desarrollo de
tejidos
importantes

NO se afecta la función MITOGENÉTICA (mTor)

Estrés

Ayuno

Embarazo



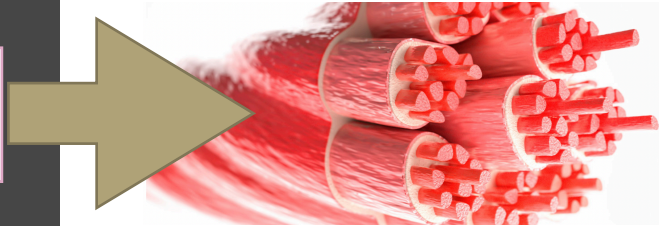


Resistencia a
la INSULINA

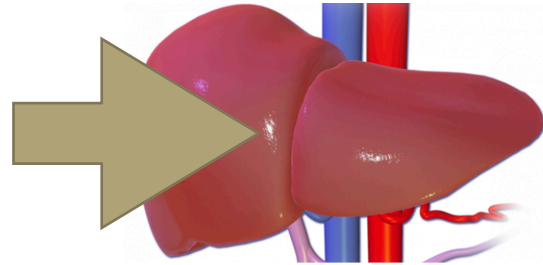
El páncreas libera más insulina para que la glucosa se incorpore en otros tejidos insulín-dependientes. Va a haber mucha insulina y sus funciones estarán sobre-estimuladas.

2.3 Cuando nos pasamos de rosca

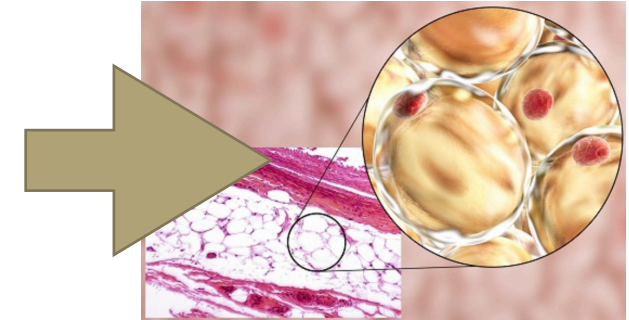
¿Qué ocurre cuándo ingerimos más de lo que necesitamos y no lo consumimos?



MÚSCULO



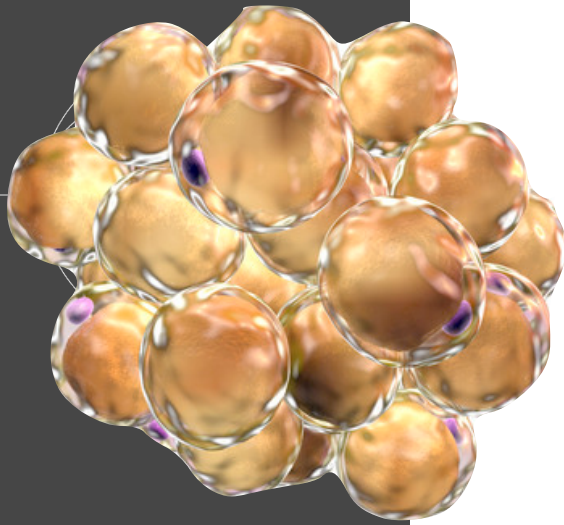
HÍGADO



TEJIDO ADIPOSO

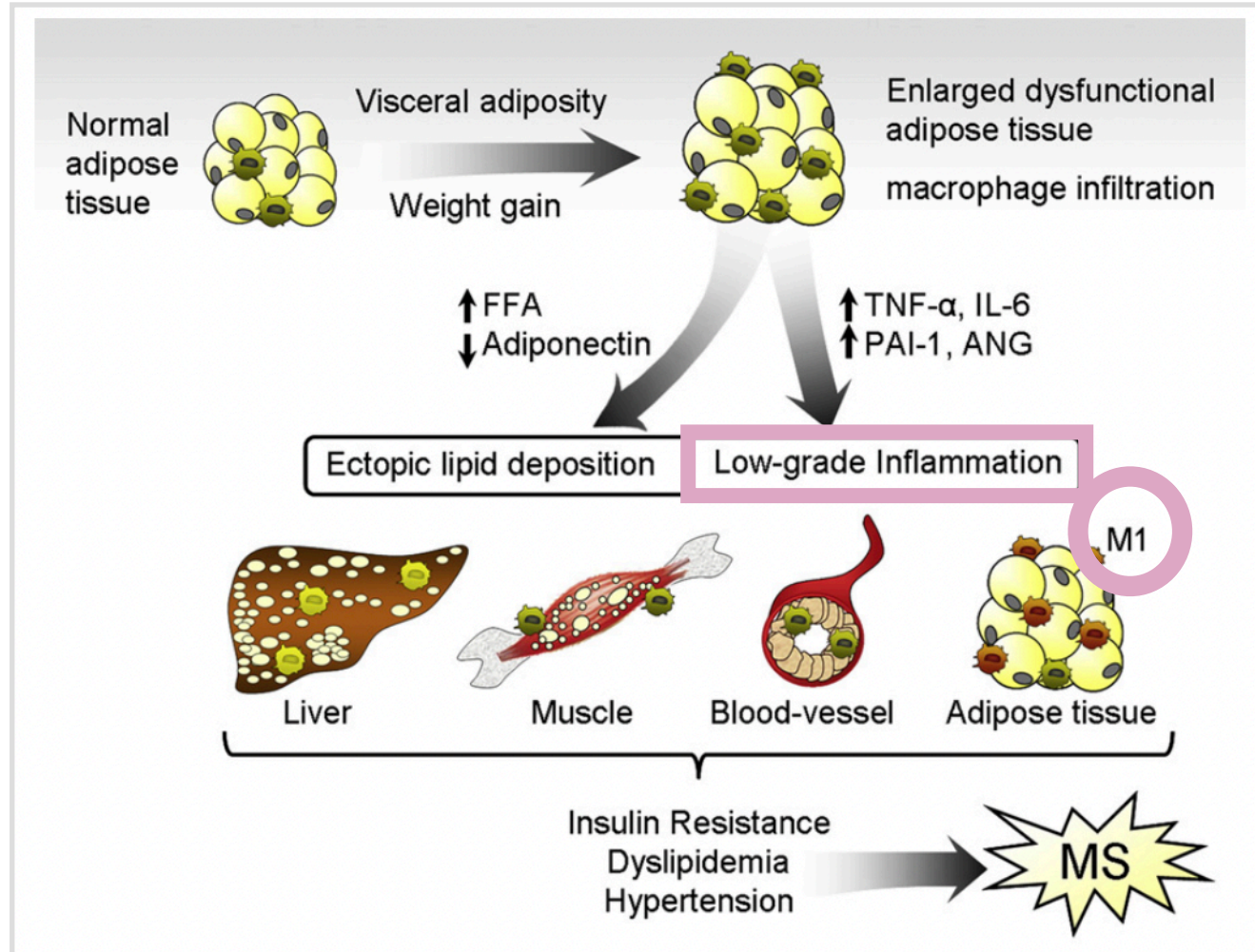
- Externalización de GLUT4
- Activación del factor de transcripción **SREBP1** (conversión directa de GLU > LÍPIDOS)
- β - oxidación está inhibida
- $\uparrow$ grasa = RESISTENCIA INSULINA
- GLUR que no necesitan insulina = sigue entrando GLU que se convierte en grasa = HÍGADO GRASO

- Sólo nos queda el tejido adiposo para guardar el exceso de GLU = **Todos los CH que se consumen se convierten en grasa directamente y no podemos utilizarlos como sustrato energético**



IL-1 e IL-6: estimulan la lipólisis, inhiben la adipogénesis y liberan ácidos grasos libres (AGL) a la sangre con la consiguiente disminución del tamaño del adipocito.

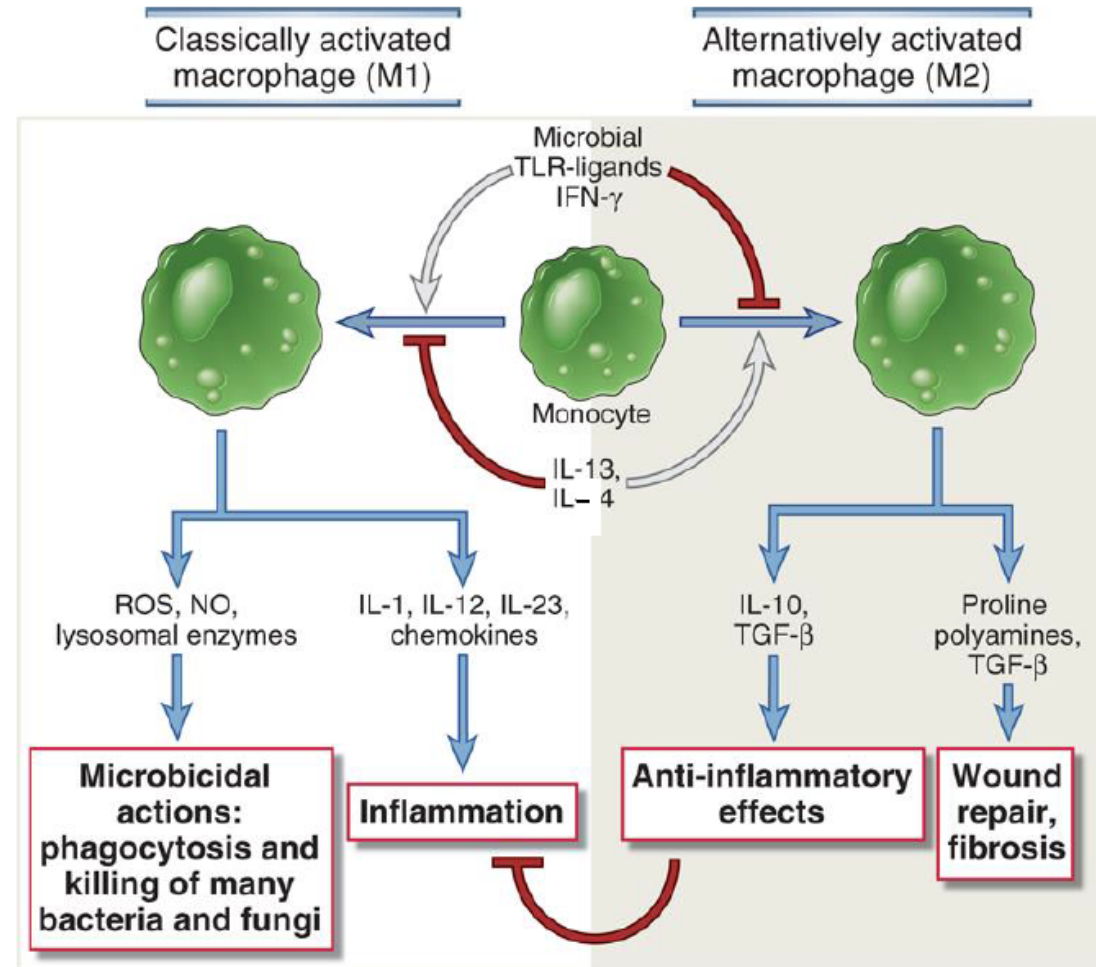
Adipocitoquinas: con efecto anorexígeno, por lo que frena el consumo de alimentos. Además estimula el consumo de grasa intracelular en los tejidos viscerales.



Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization

Carey N Lumeng¹, Jennifer L Bodzin, Alan R Saltiel

Inflamación crónica →
DESORDEN METABÓLICO →
DESORDEN INMUNUTARIO



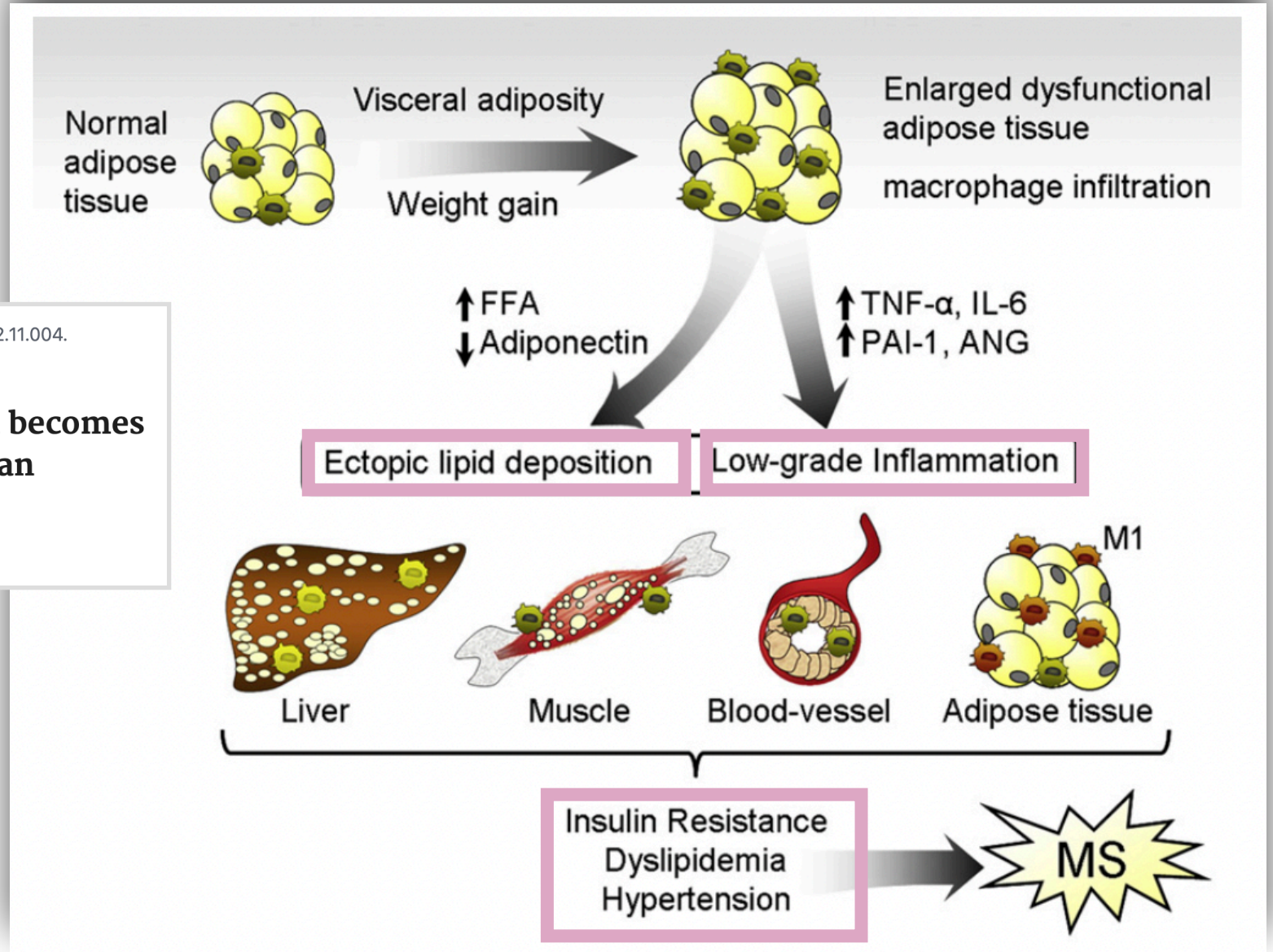
Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, 7e.

Review > [Metabolism](#). 2013 May;62(5):622-33. doi: 10.1016/j.metabol.2012.11.004.

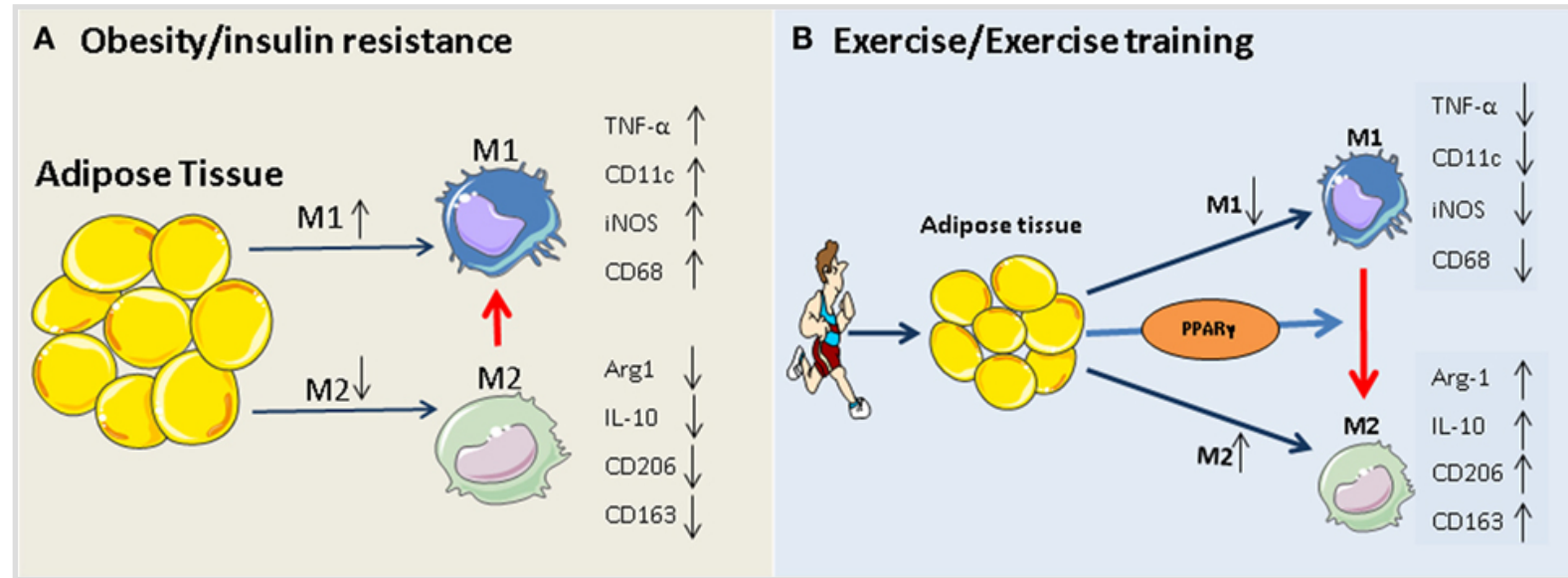
Epub 2012 Dec 20.

Insulin resistance: an adaptive mechanism becomes maladaptive in the current environment – an evolutionary perspective

Agathocles Tsatsoulis¹, Michalis D Mantzaris, Sofia Bellou, Maria Andrikoula

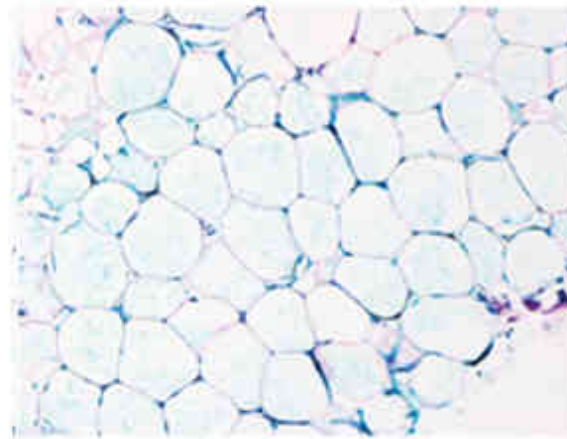


EJERCICIO

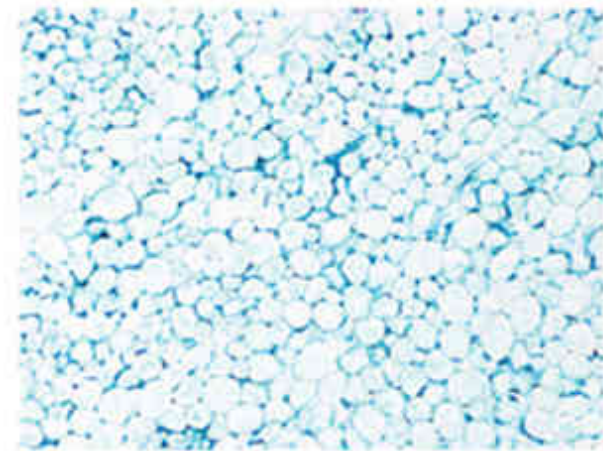


Goh J, Goh KP, Abbasi A. Exercise and Adipose Tissue Macrophages: New Frontiers in Obesity Research? Front Endocrinol (Lausanne). 2016 Jun 14

- 1) disminuye la grasa visceral (y con ello la liberación de adipocinas proinflamatorias),
- 2) disminuye la expresión de TLR (Toll-like receptor) en los monocitos y macrófagos (un receptor que se activa con los ácidos grasos saturados y con las citocinas proinflamatorias),
- 3) se induce la síntesis de moléculas antiinflamatorias y
- 4) se inhibe la infiltración de monocitos/macrófagos en el tejido adiposo
- 5) y se produce el cambio fenotípico de M1 a M2.



Hipertrofia



Hiperplasia



Disfunciones del metabolismo

2. Desregulación glucémica

2.1 Funciones fisiológicas de la insulina

2.2 Resistencia a la insulina

2.3 Cuando nos pasamos de rosca

Resistencia a la insulina no fisiológica

De inflamación local a sistémica

Pérdida de la flexibilidad metabólica

Otras complicaciones derivadas de la resistencia a la insulina

Resistencia a la leptina

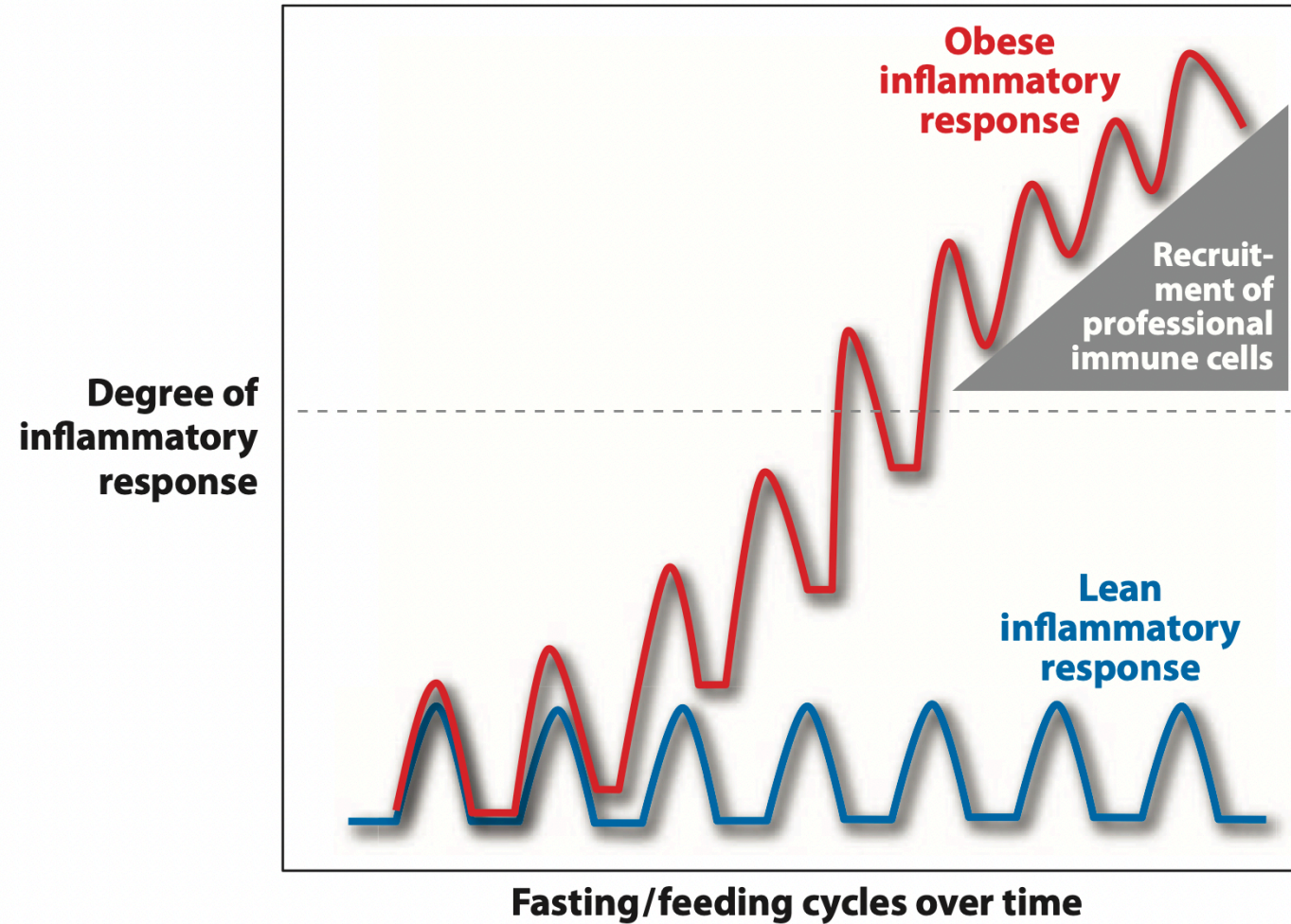
Obeso metabólicamente sano y la importancia del músculo

Azúcares añadidos: fructosa y sacarosa

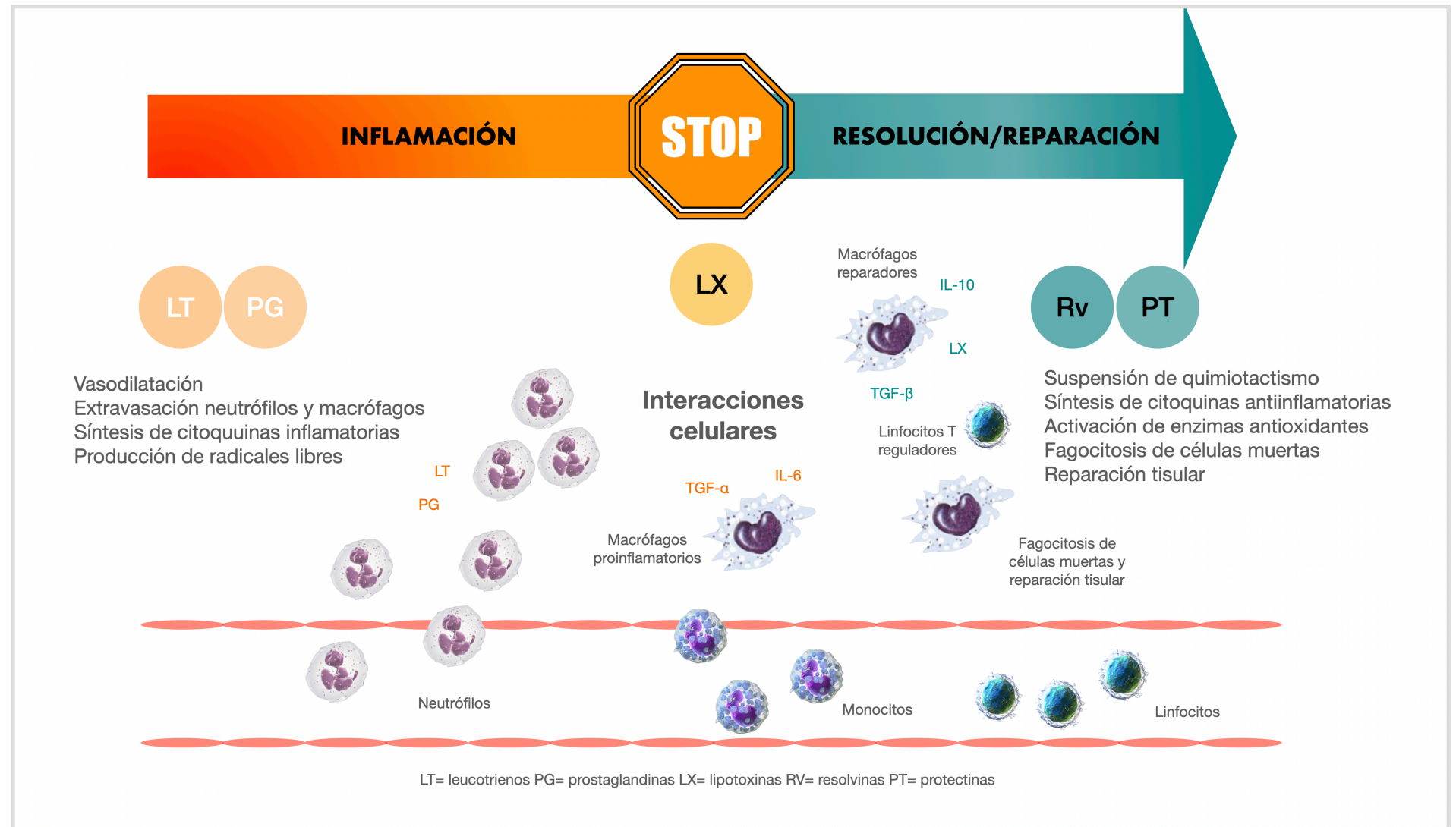
2.4 Diabetes Mellitus tipo 2

Glicotoxicidad

De inflamación local a inflamación sistémica

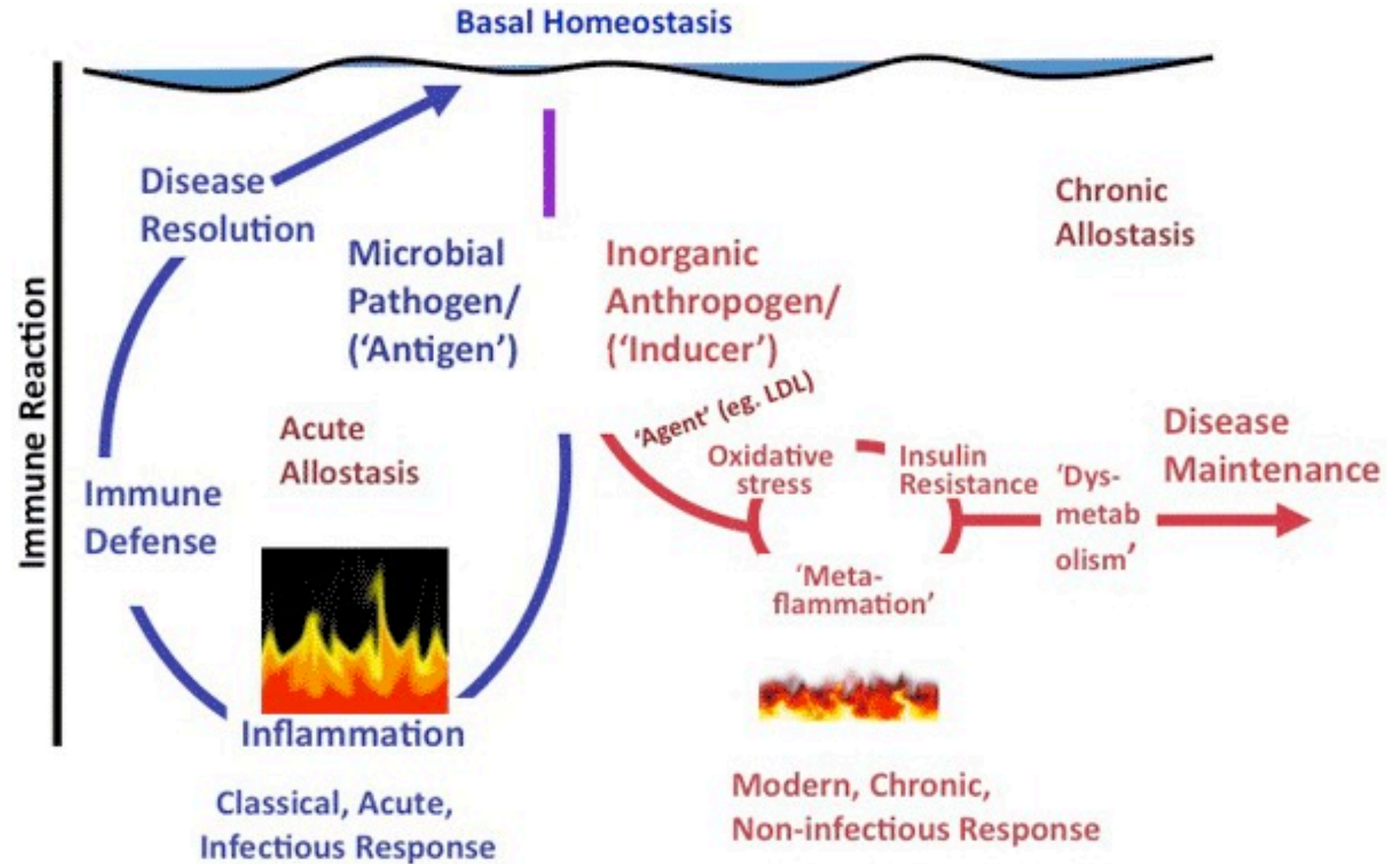


Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. Annu Rev Immunol. 2011;29:415-45. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101322. PMID: 21219177.



Inflamación y resolución de la inflamación. Se representan algunas de las diferentes células implicadas, los mediadores liberados y sus funciones. Destacar las prostaglandinas y los leucotrienos como mediadores de la inflamación, la lipoxina como señal de parada de la inflamación y las resolvinas y protectinas como mediadores de la resolución de la inflamación y la reparación tisular.

Inflamación crónica de bajo grado: META-INFLAMACIÓN





REPORT | VOLUME 26, ISSUE 3, P410-417, FEBRUARY 08, 2016

Constrained Total Energy Expenditure and Metabolic Adaptation to Physical Activity in Adult Humans

Herman Pontzer • Ramon Durazo-Arvizu • Lara R. Dugas • ... Richard S. Cooper • Dale A. Schoeller •

Amy Luke • [Show all authors](#)

[Open Archive](#) • Published: January 28, 2016 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.12.046>

NO es cuestión de cuántas calorías
si no en qué las gastamos

MÚSCULO

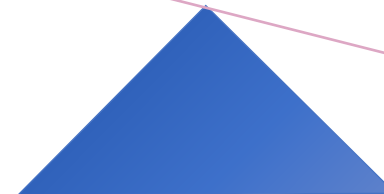
Teoría de la restricción del gasto energético total

El cuerpo humano se adapta dinámicamente para mantener el gasto total de energía dentro de un rango fisiológico estrecho



Ejercicio físico

2000-1700 kcal al día



Mantenimiento de otras funciones

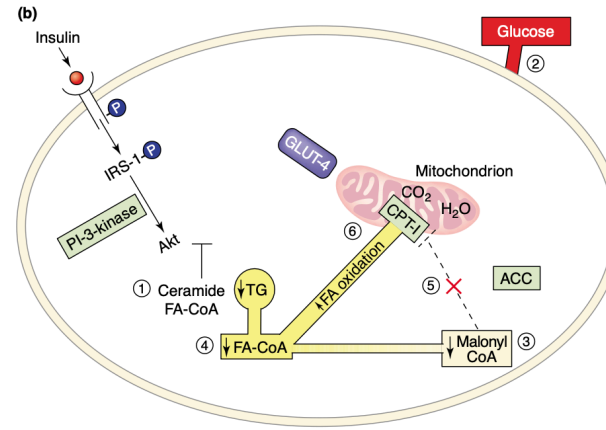


Pérdida de la flexibilidad metabólica

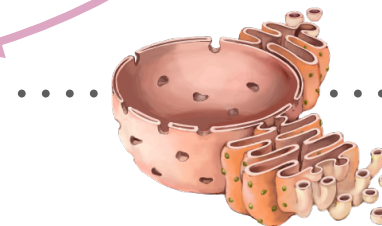
OBESIDAD



RESISTENCIA A LA INSULINA

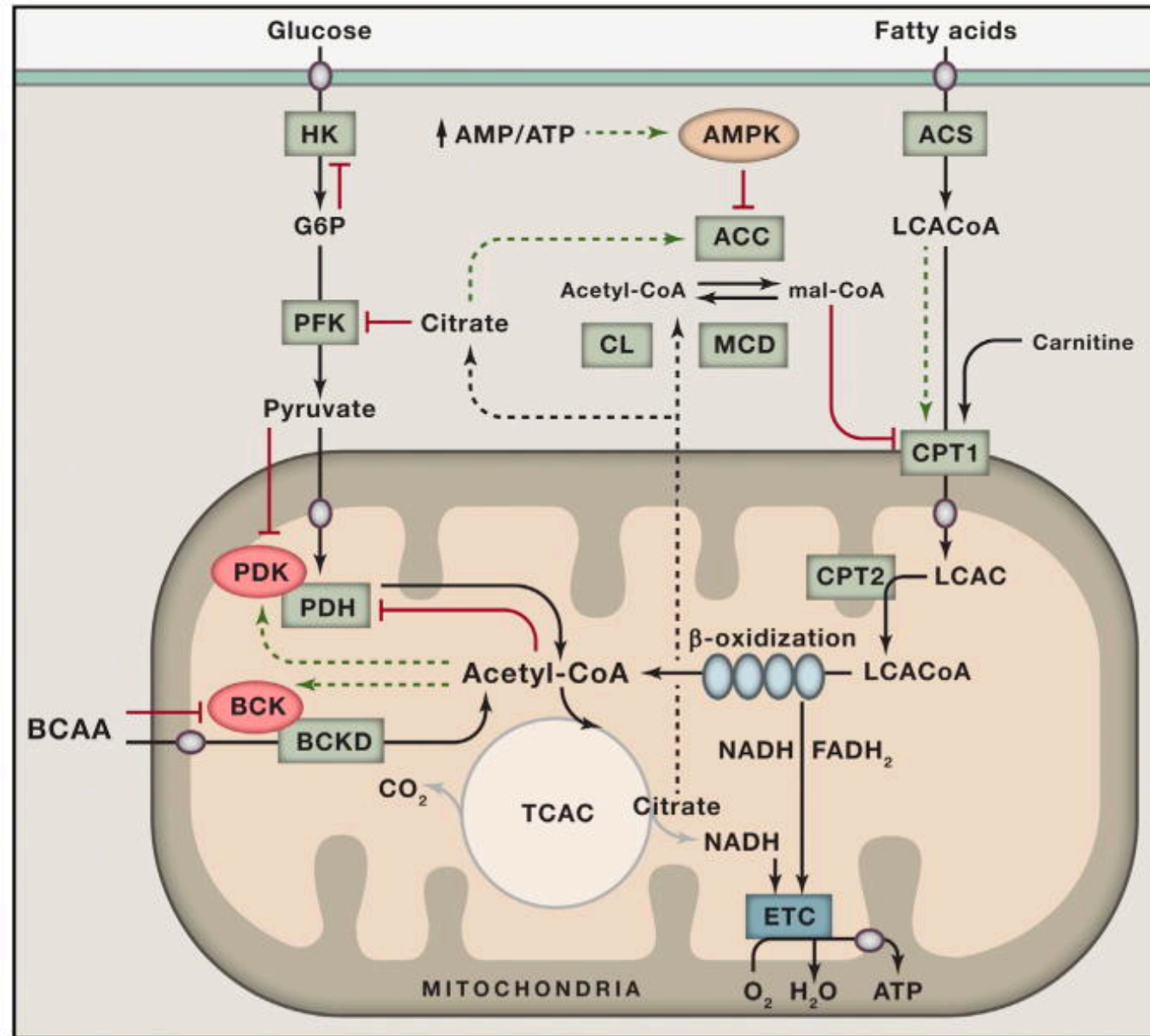


DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL



Pérdida de la homeostasis celular

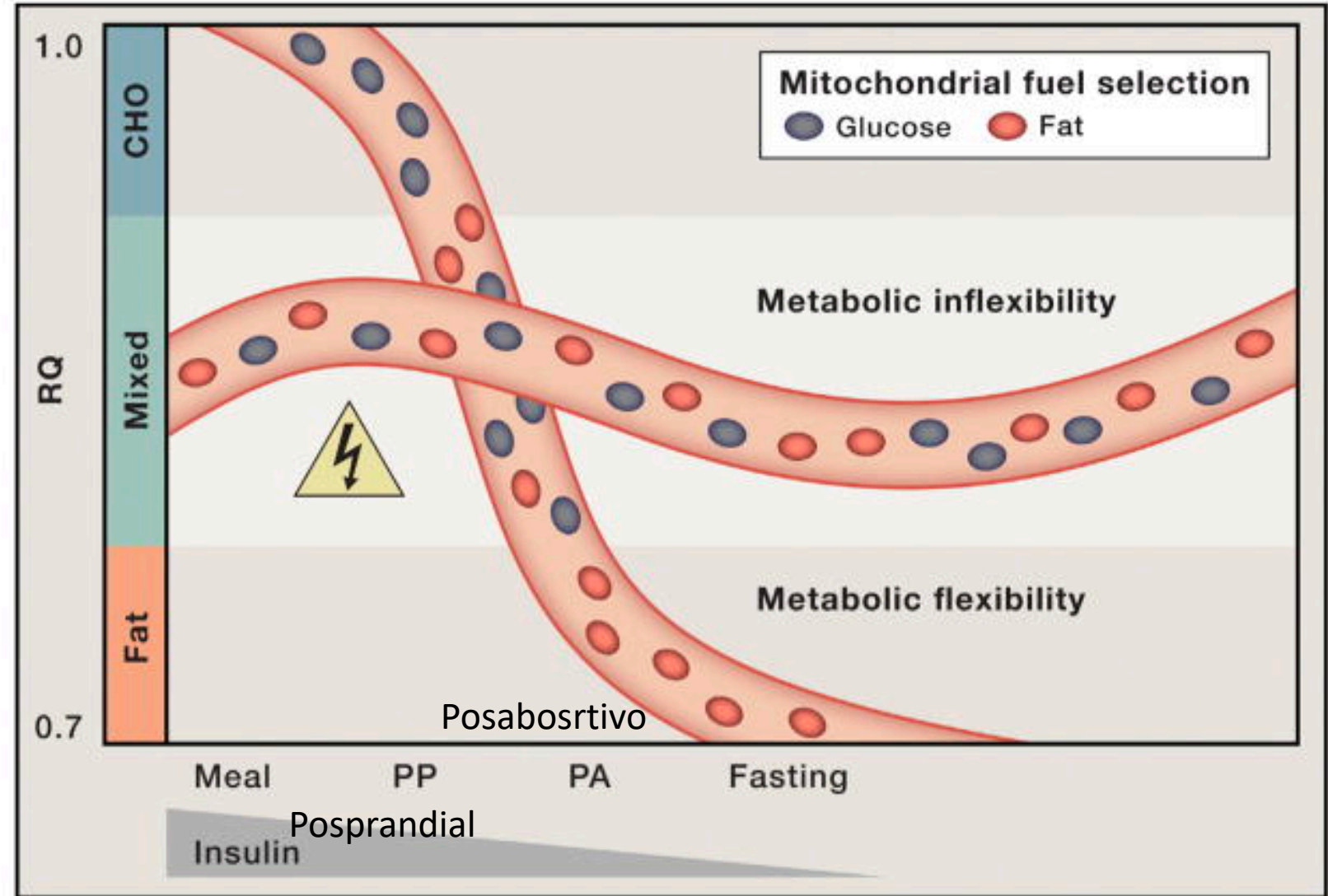
- **Detectores** de la cantidad de energía (sustratos energéticos disponibles)
- Sistemas de **transporte** (reparto de nutrientes, oxígeno y recogida de los productos de desecho)
- Mecanismos de **almacenamiento** de energía y regulación de su **utilización**



Muoio D. M. (2014). Metabolic inflexibility: when mitochondrial indecision leads to metabolic gridlock. *Cell*, 159(6), 1253–1262. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.11.034>

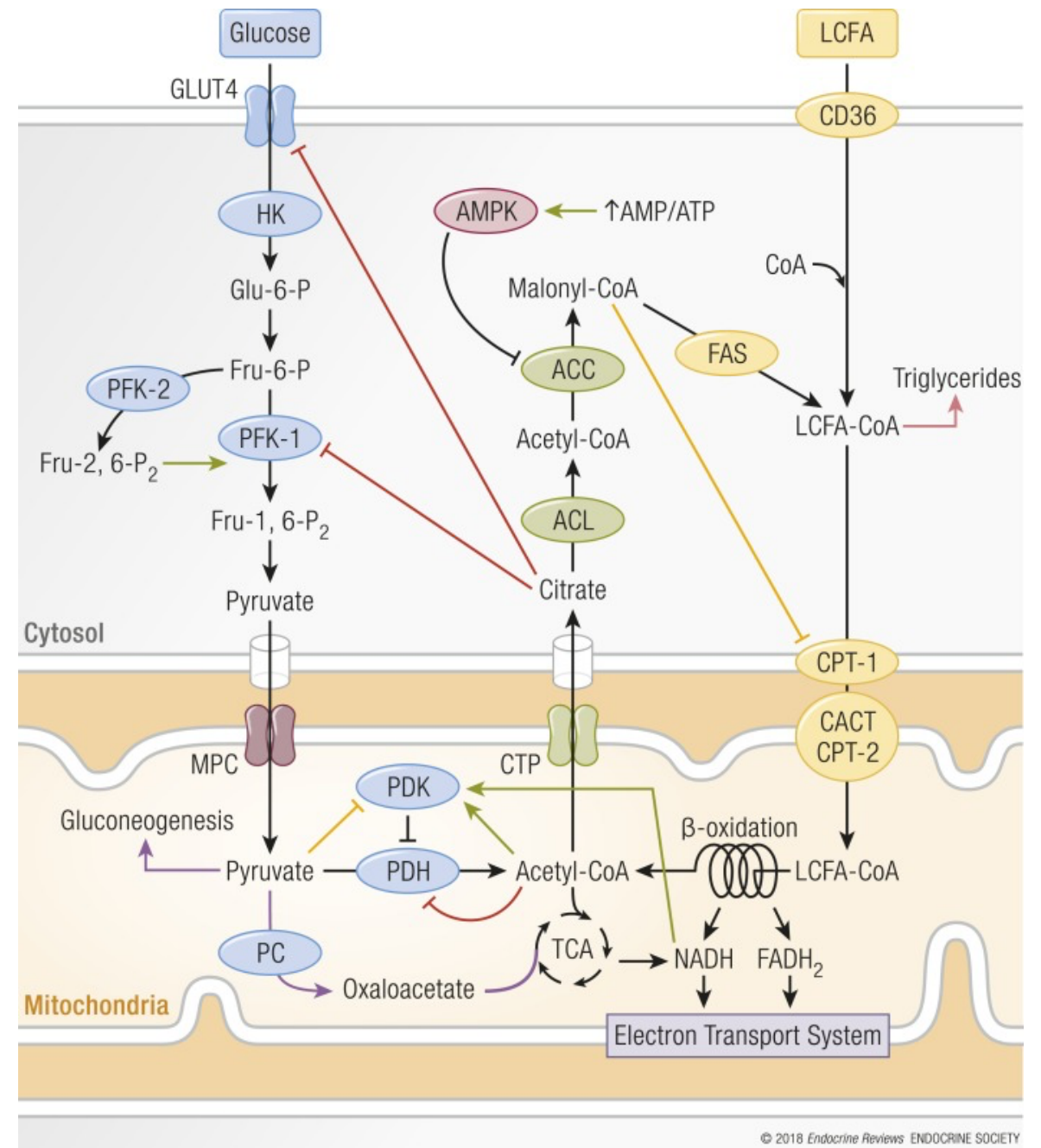
La mitocondria debe se capaz de utilizar un sustrato u otro dependiendo del contexto metabólico

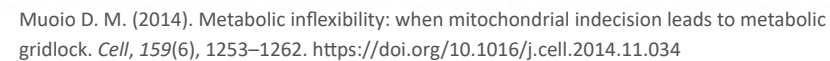
V_{CO2}/V_{O2}



Muoio D. M. (2014). Metabolic inflexibility: when mitochondrial indecision leads to metabolic gridlock. *Cell*, 159(6), 1253–1262. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.11.034>

El metabolismo de los diferentes sustratos se coordina y regula recíprocamente mediante de una compleja red de señales que se basan en el gasto y aporte de energía a través de ATP







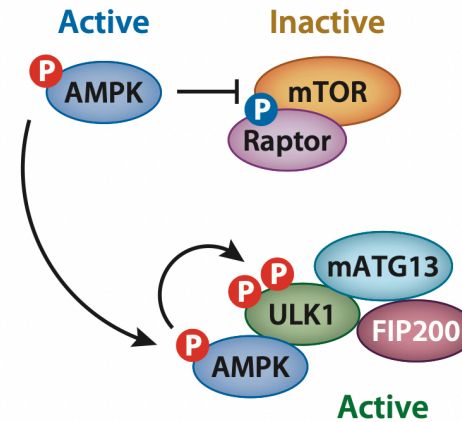
Otros factores que influyen en la flexibilidad metabólica

- Regulación hormonal con insulina y glucagón
- Ácidos biliares: tienen receptores (farneoside X) en cerebro, páncreas, músculo.. que permiten dirigir el metabolismo en función de la cantidad de nutrientes y el perfil de éstos.
Además, aumentan la sensibilidad a la insulina.
- Grelina: disminuye gluconeogénesis y aumenta la captación muscular de glucosa.
- Citoquinas liberadas por el músculo, tejido adiposo, hígado...

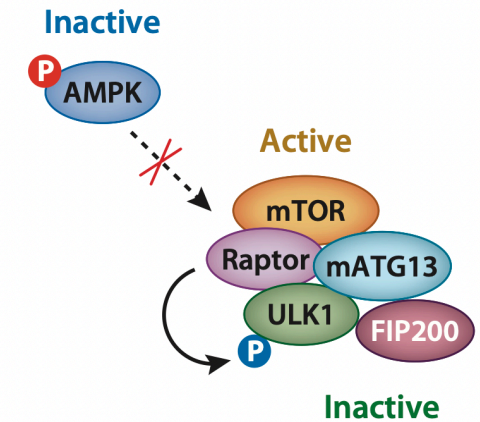
Otras complicaciones de la resistencia a la insulina

- Proliferación celular y tisular de forma excesiva
- **Carcinogénesis**

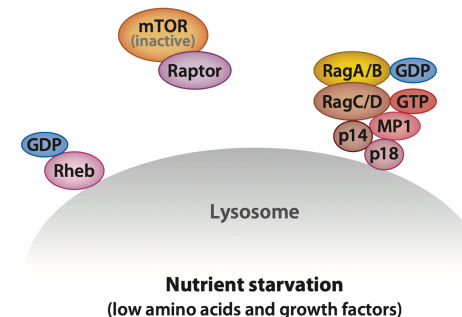
Inoki K, Kim J, Guan KL. AMPK and mTOR in cellular energy homeostasis and drug targets. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2012;52:381-400. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010611-134537. Epub 2011 Oct 17. PMID: 22017684.



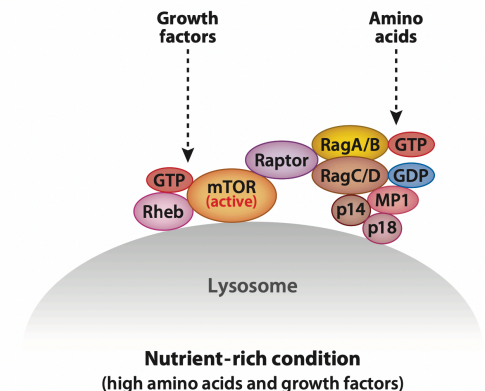
Nutrient starvation
(low glucose)



Nutrient-rich condition
(high glucose)



Nutrient starvation
(low amino acids and growth factors)

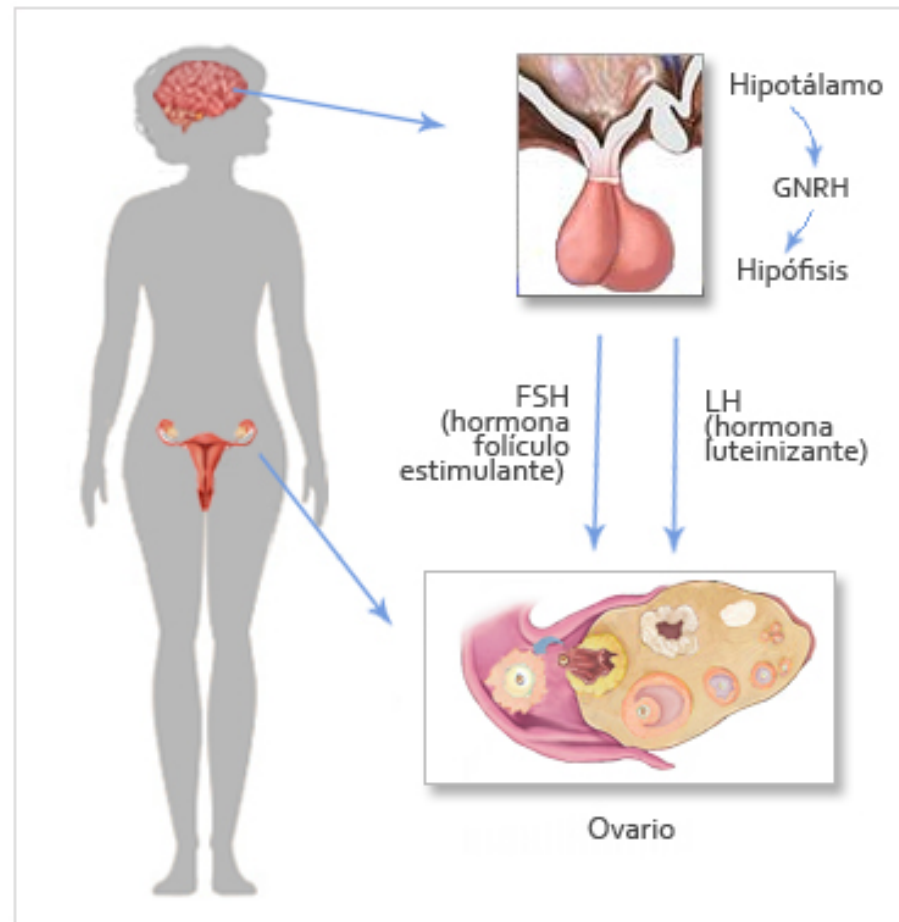


Nutrient-rich condition
(high amino acids and growth factors)

- Alteración hormonas sexuales

CÉLULAS THECA>> para producir TESTOSTERONA

CÉLULAS DE LA GRANULOSA>> para producir ESTRADIOL



Ovarios poliquísticos
Dismenorrea
Calvicie
Hirsutismo

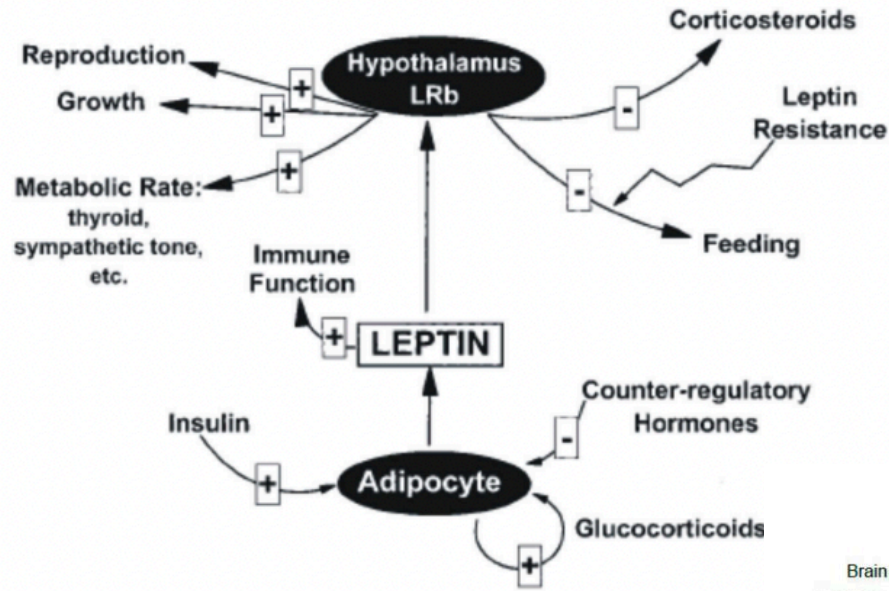
- Alteraciones dermatológicas

Sobrecrecimiento de la epidermis de forma desorganizada

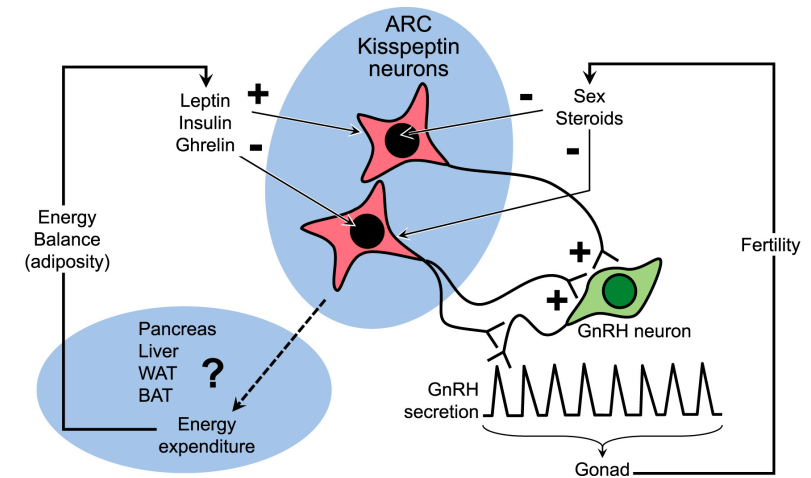
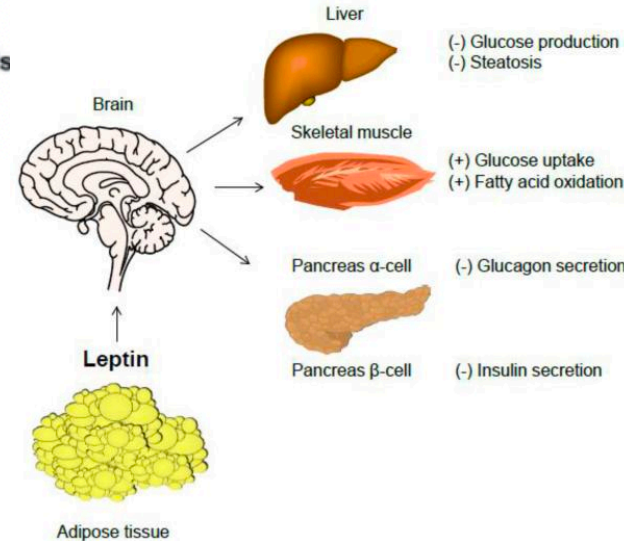
?



Resistencia a la leptina



1. Efecto anorexígeno
2. Activación del sistema noradrenérgico y dopaminérgico
3. Activación eje tiroideo
4. Control glucémico y aumento consumo grasa intracelular visceral
5. Estimulación del eje gonadal

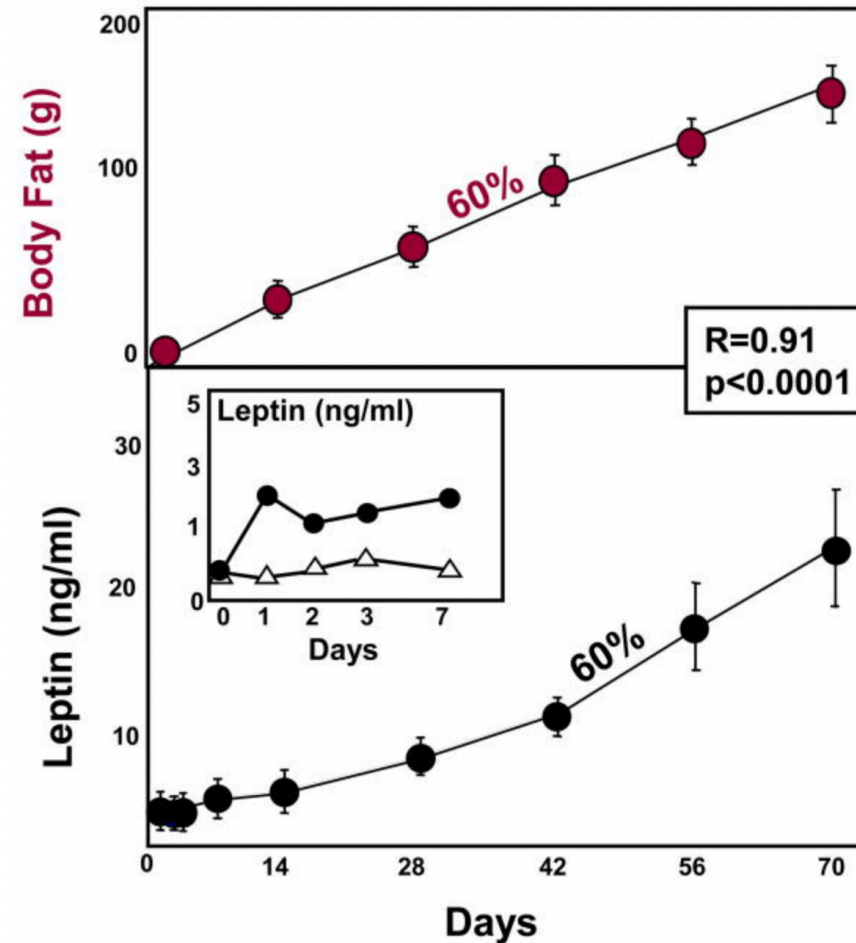


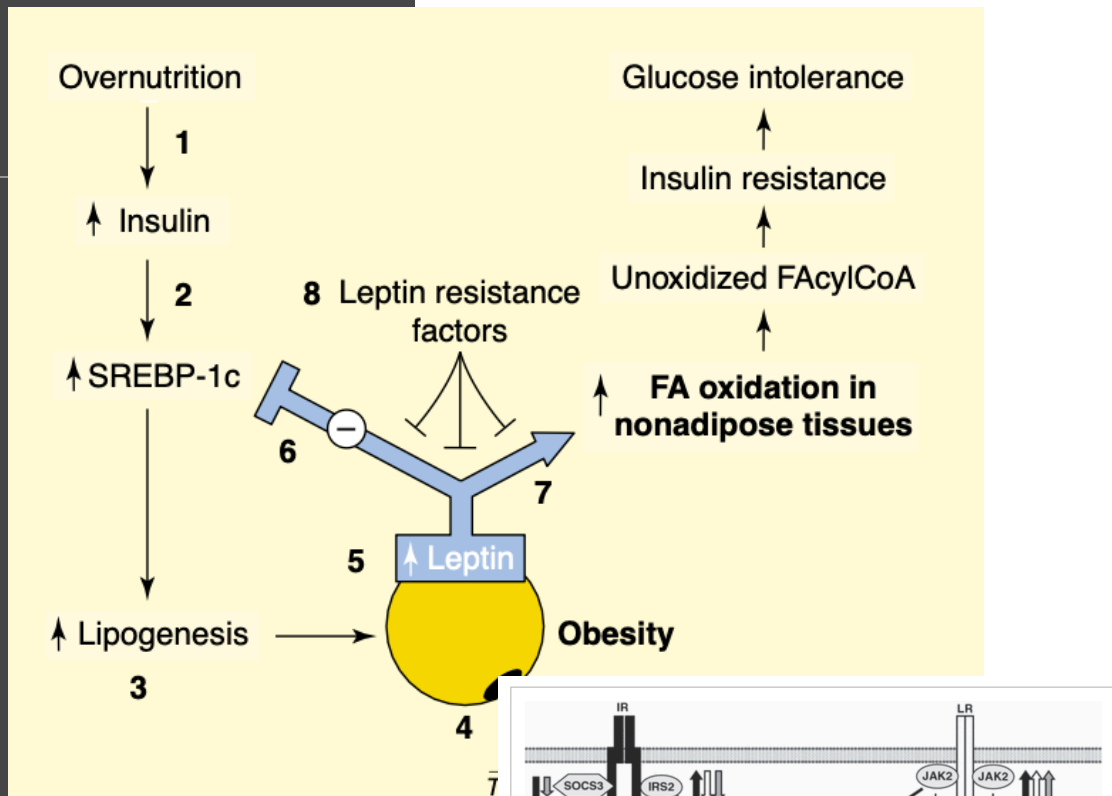
Lubis AR, Widia F, Soegondo S, Setiawati A. The role of SOCS-3 protein in leptin resistance and obesity. Acta Med Indones. 2008 Apr;40(2):89-95. PMID: 18560028.

Park, H. K., & Ahima, R. S. (2015). Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism: clinical and experimental*, 64(1), 24–34. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.08.004>

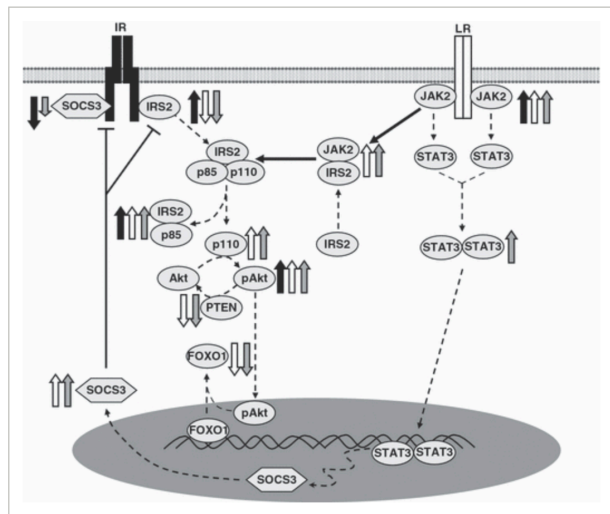
Harter CJL, Kavanagh GS, Smith JT. The role of kisspeptin neurons in reproduction and metabolism. *J Endocrinol*. 2018

Existe una correspondencia directamente proporcional entre la obesidad, el tejido adiposo y los niveles de leptina en sangre





Unger RH. Lipid overload and overflow: metabolic trauma. Metab. 2003 Nov;14(9):398-403. doi: 10.1016/j.tem.2003.11.001.



Burgos-Ramos E, Chowen JA, Arilla-Ferreiro E, Canelles S, Argente J, Barrios V. Chronic central leptin infusion modifies the response to acute central insulin injection by reducing the interaction of the insulin receptor with IRS2 and increasing its association with SOCS3. J Neurochem. 2011 Apr;117(1):175-85. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07191.x. Epub 2011 Feb 9. PMID: 21255014.

- 1) Dificultad de transporte de leptina a través de la BHE
- 2) Atrofia de los circuitos relacionados con la leptina (señalización celular) = disminuye la expresión de factores inhibitorios de SERBP-1c y se bloquea la beta-oxidación compensatoria en hígado, los AG no oxidados aumentan, así como los TG y derivados tóxicos en tejidos no adiposos comprometiendo su funcionalidad o promoviendo su apoptosis.
- 3) Mutación de los receptores de leptina (raro)
- 4) Inhibición competitiva con la insulina. La resistencia a la insulina y la leptina se suelen relacionar porque en la transducción de señales tras la unión a sus correspondientes receptores, comparten un mismo mensajero en la cascada de señalización (IRS2)
- 5) Neuroinflamación. Liberación de SOCs3, (supresor de la señalización de citoquinas-3), que inhibe la transducción de señales de varias citoquinas en el cuerpo como la leptina que es una adipocina.



Inflamación **LOCAL**
↓
Inflamación **SISTÉMICA**
↓
NEUROINFLAMACIÓN

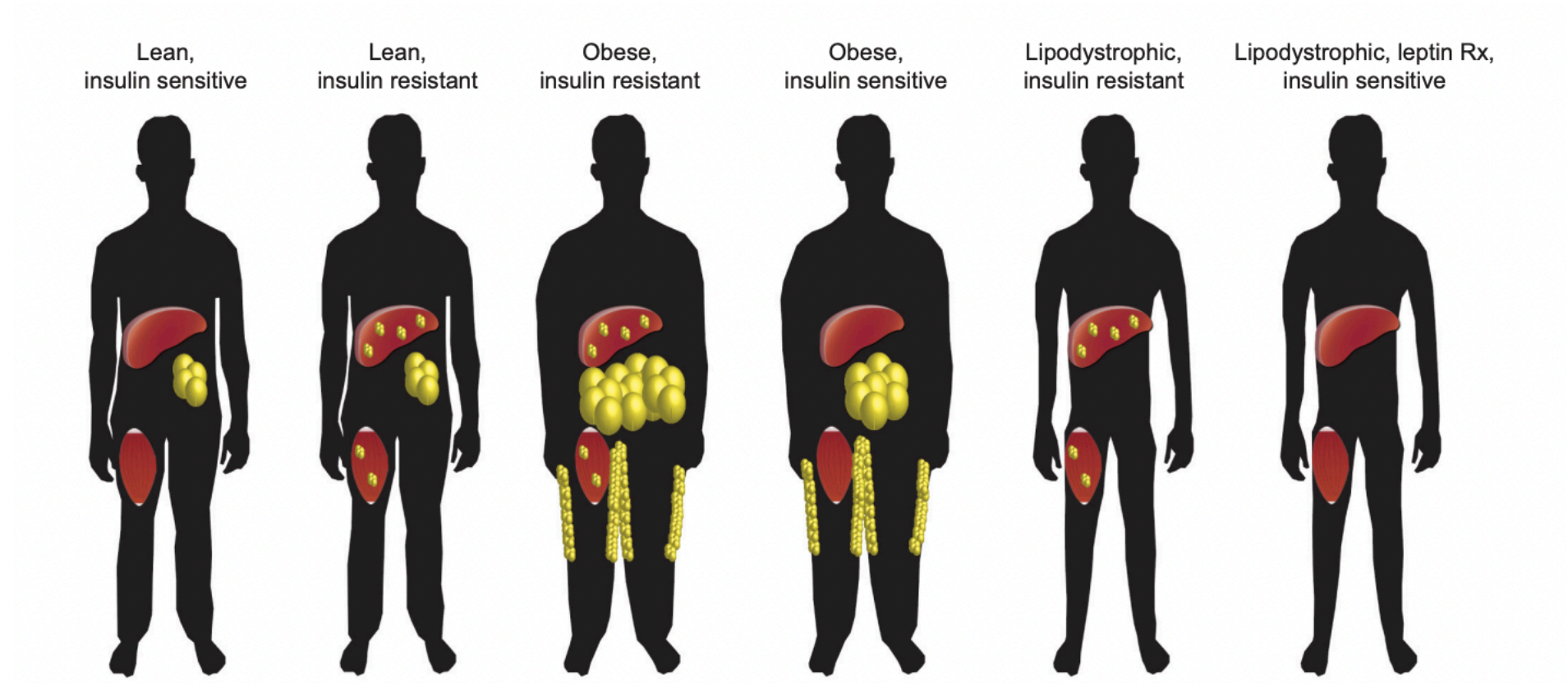
RESISTENCIA A LA LEPTINA



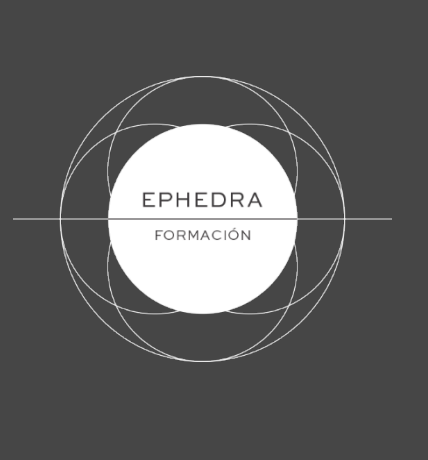
Non-permissive brain disorder

- Exercise avoidance
- Thermoregulation disorders
- Social isolation
- Reduction of libido
- Gluttony or
- Lack of appetite
- Increased pain sensitivity
- Fatigue
- Concentration deficiency
- Attention disorders
- Memory problems
- Change of body composition (muscle atrophy and increased fat deposits)
- Decreased fertility
- Impaired hair growth and boldness
- Decrease of top-down decision making
- Self-defeating behaviour
- Depressive mood

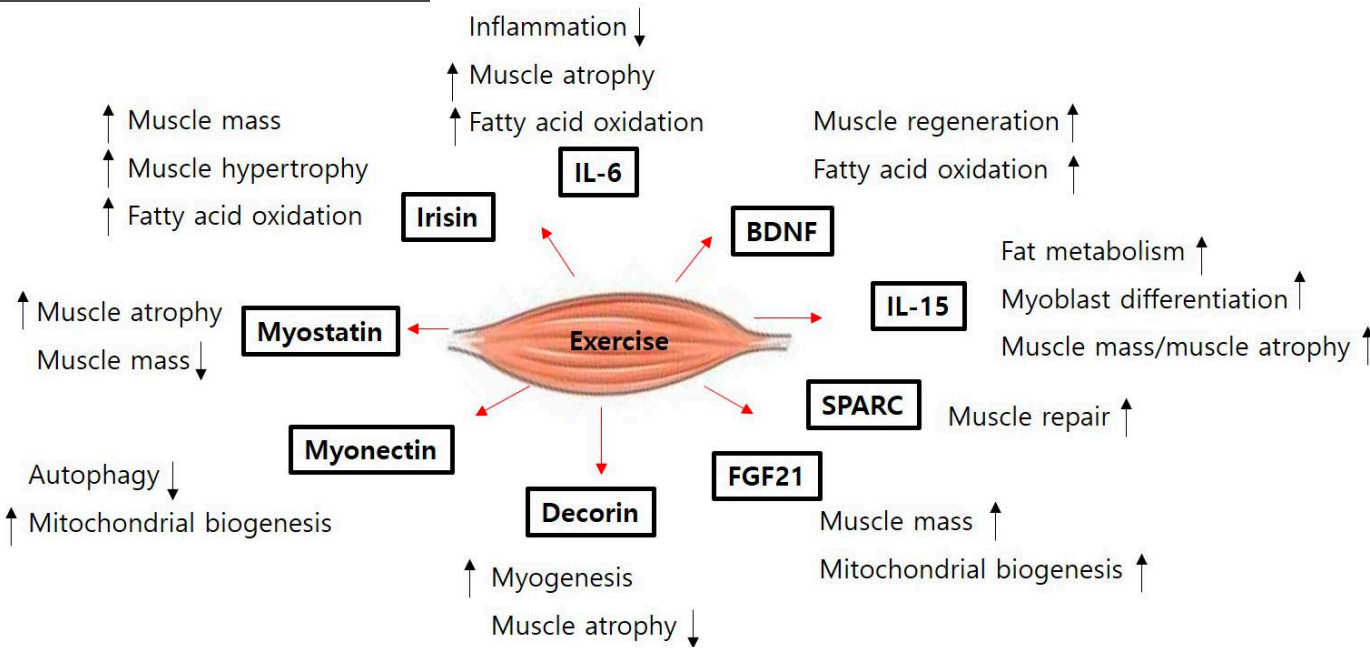
Obeso metabólicamente sano y la importancia del músculo



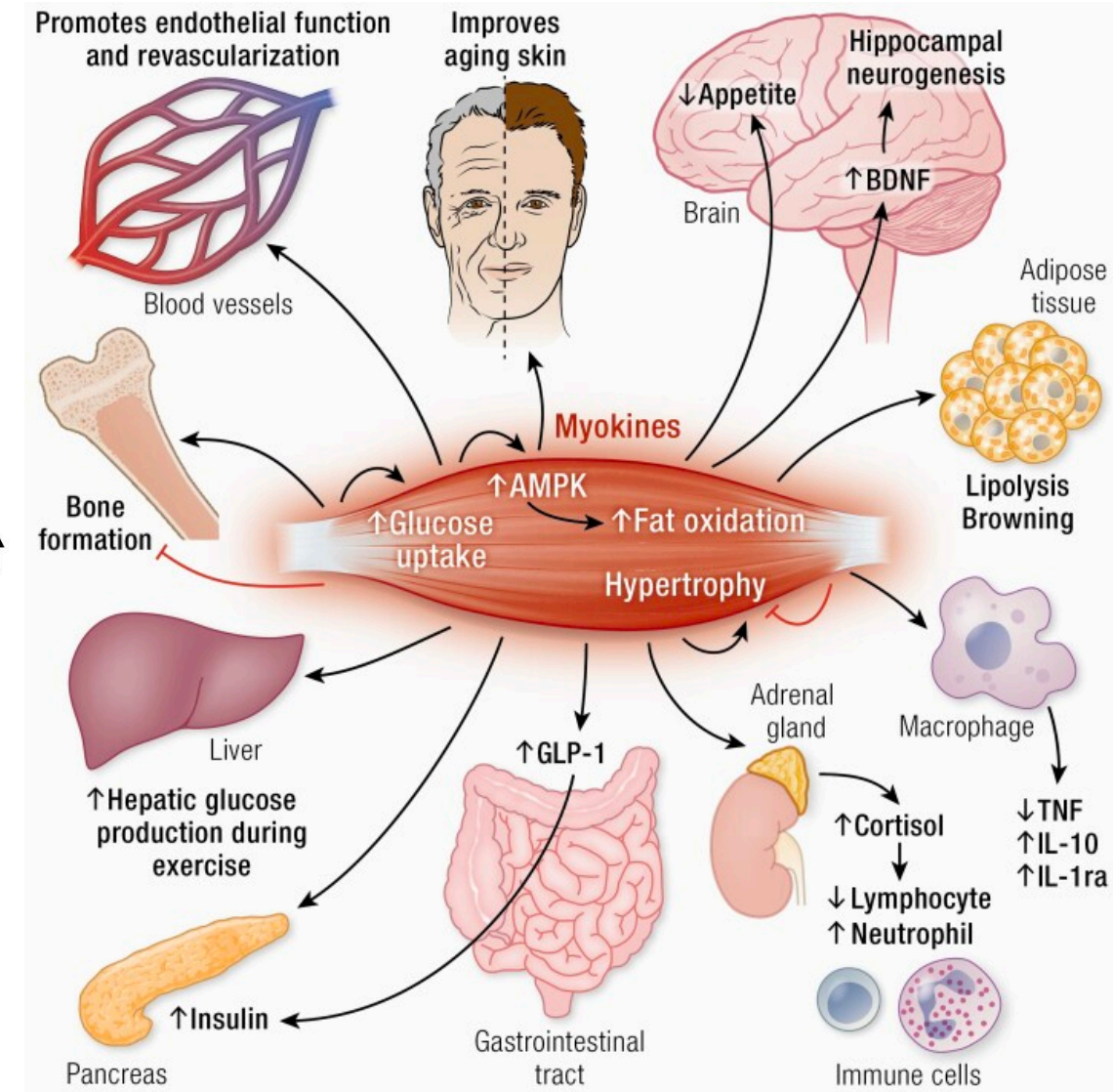
Physiol Rev 98: 2133–2223, 2018 Published August 1, 2018; doi:10.1152/physrev.00063.2017



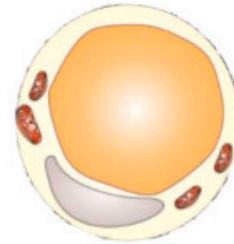
Severinsen, M., & Pedersen, B. K. (2020). Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocrine reviews*, 41(4), 594–609. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa016>



Lee JH, Jun HS. Role of Myokines in Regulating Skeletal Muscle Mass and Function. *Front Physiol*.

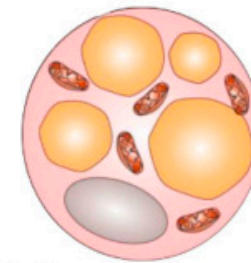


White adipose tissue (WAT)



White adipocyte
energy storage/release

Beige adipose tissue



Beige adipocyte
thermogenesis/endocrine organ

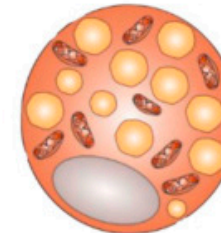


Pink adipose tissue



Pink adipocyte
during pregnancy and lactation

Brown adipose tissue (BAT)



Brown adipocyte
fatty acid oxidation/thermogenesis



Mitochondria



Nucleus



Lipid storage



Milk vesicle



Golgi

Azúcares añadidos: Fructosa y sacarosa

- Obesidad
- DM 2
- Hígado graso no alcohólico
- Cáncer
- Enf. CV
- Enf. Renal



[J Clin Endocrinol Metab.](#) 2021 Nov; 106(11): 3248–3264.

Published online 2021 Jul 15. doi: [10.1210/clinem/dgab508](#)

PMCID: PMC8530743

PMID: [34265055](#)

Consuming Sucrose- or HFCS-sweetened Beverages Increases Hepatic Lipid and Decreases Insulin Sensitivity in Adults

[Desiree M Sigala](#),¹ [Bettina Hieronimus](#),^{1,2} [Valentina Medici](#),³ [Vivien Lee](#),¹ [Marinelle V Nunez](#),¹ [Andrew A Bremer](#),⁴ [Chad L Cox](#),⁵ [Candice A Price](#),¹ [Yanet Benyam](#),¹ [Abhijit J Chaudhari](#),⁶ [Yasser Abdelhafez](#),⁶ [John P McGahan](#),⁶ [Michael I Goran](#),⁷ [Claude B Sirlin](#),⁸ [Giovanni Pacini](#),⁹ [Andrea Tura](#),⁹ [Nancy L Keim](#),¹⁰ [Peter J Havel](#),¹ and [Kimber L Stanhope](#)^{1,11}



Menor coste de producción, vida útil
más larga y menor efecto saciante

Neutra y beneficiosa

10-26 g/día
(Fruta)



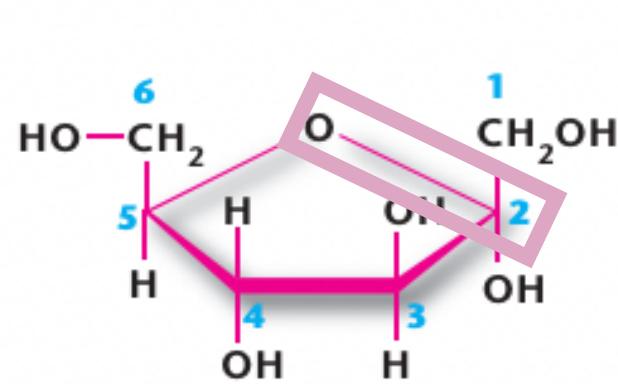
Perjudicial

85-100 g/día
(Procesados, refrescos, bebidas deportivas)

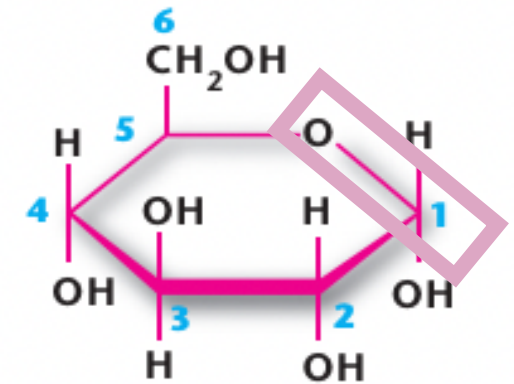
Sucrose
(Glucose-fructose)

Carbohydrate Metabolism

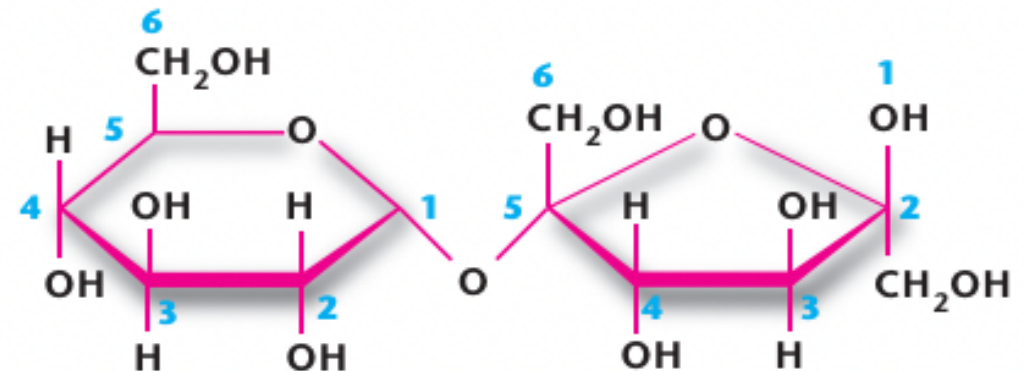
Navdeep S. Chandel



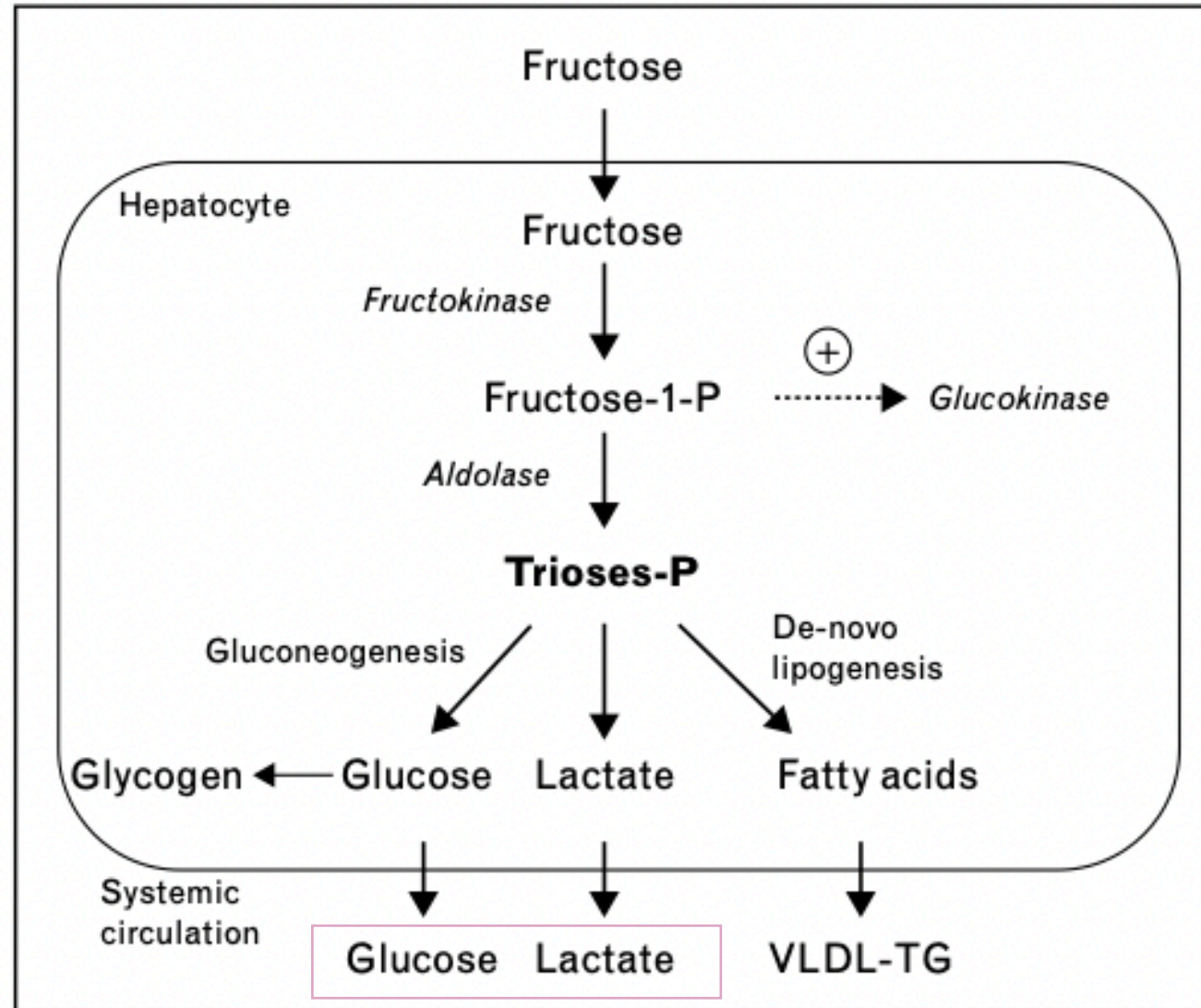
Fructose



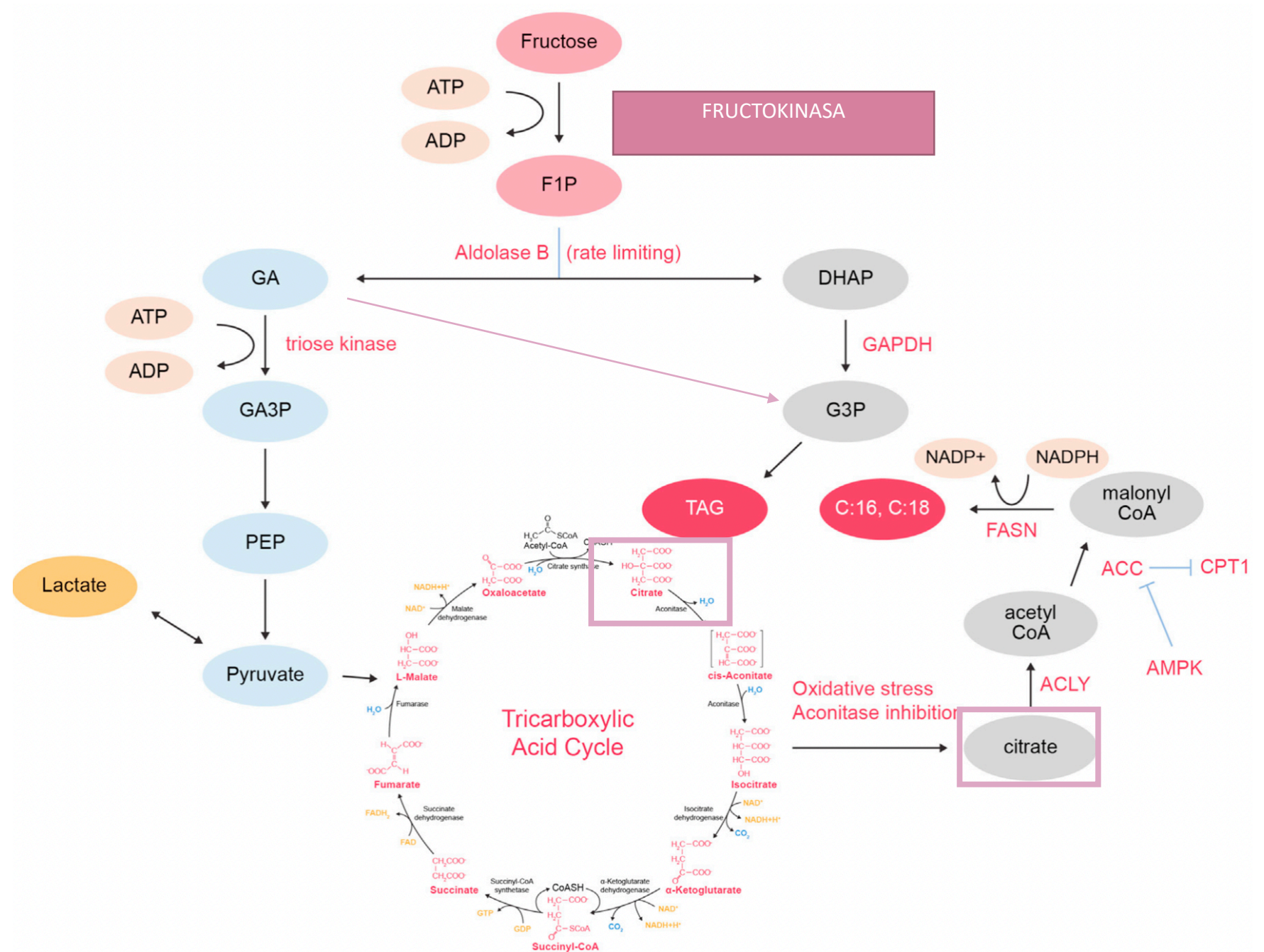
Glucose



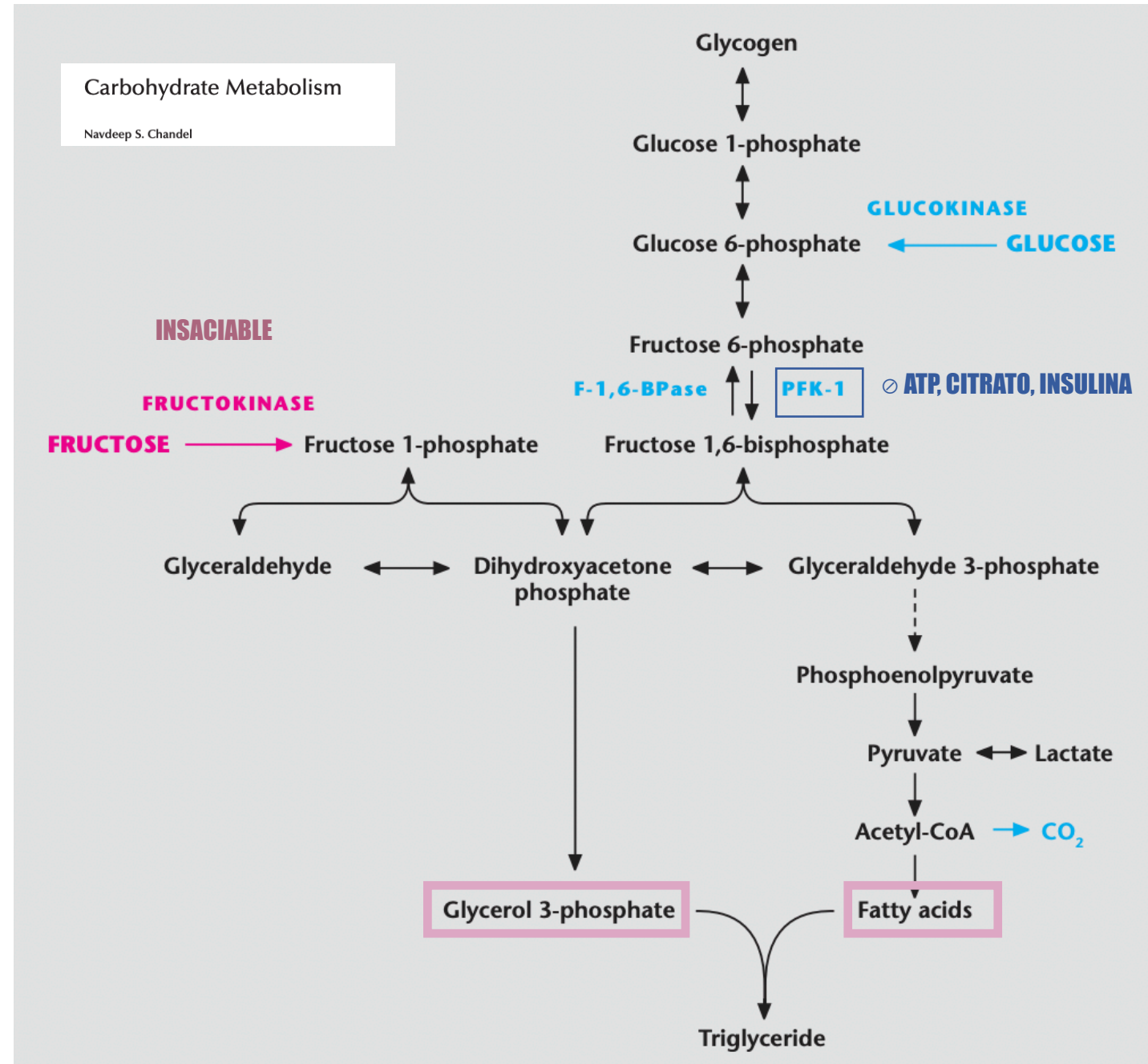
La diferencia está en cómo se metabolizan



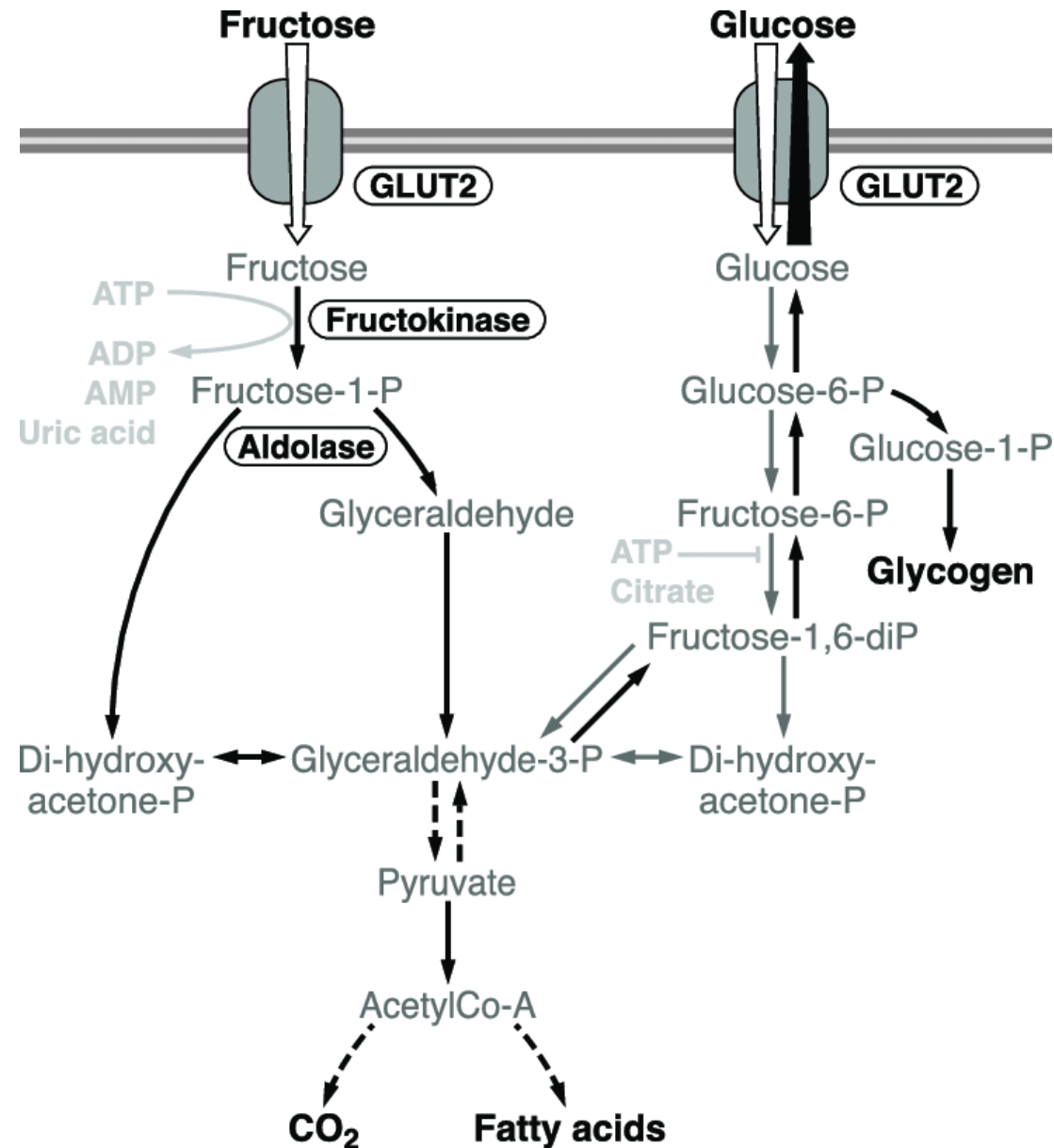
Lê, Kim-Annea; Tappy, Luca, Metabolic effects of fructose, Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care: July 2006 - Volume 9 - Issue 4 - p 469-475 doi: 10.1097/01.mco.0000232910.61612.4d



- Cuando las demandas energéticas están suplidas dejamos de oxidar la glucosa y deja de entrar glucosa en la célula
- Aunque las demandas energéticas estén suplidas seguimos metabolizando la fructosa y dando lugar a intermediarios lipogénicos



La glucosa puede salir de la célula pero la fructosa no

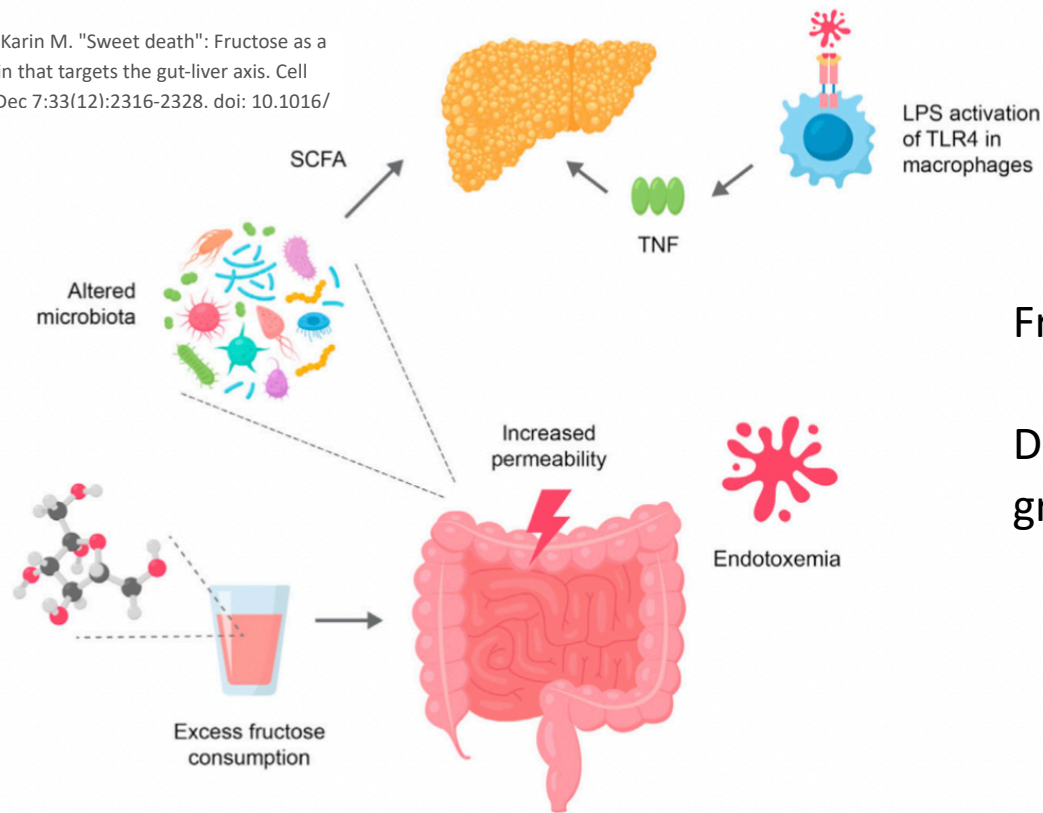




FRUCTOSA

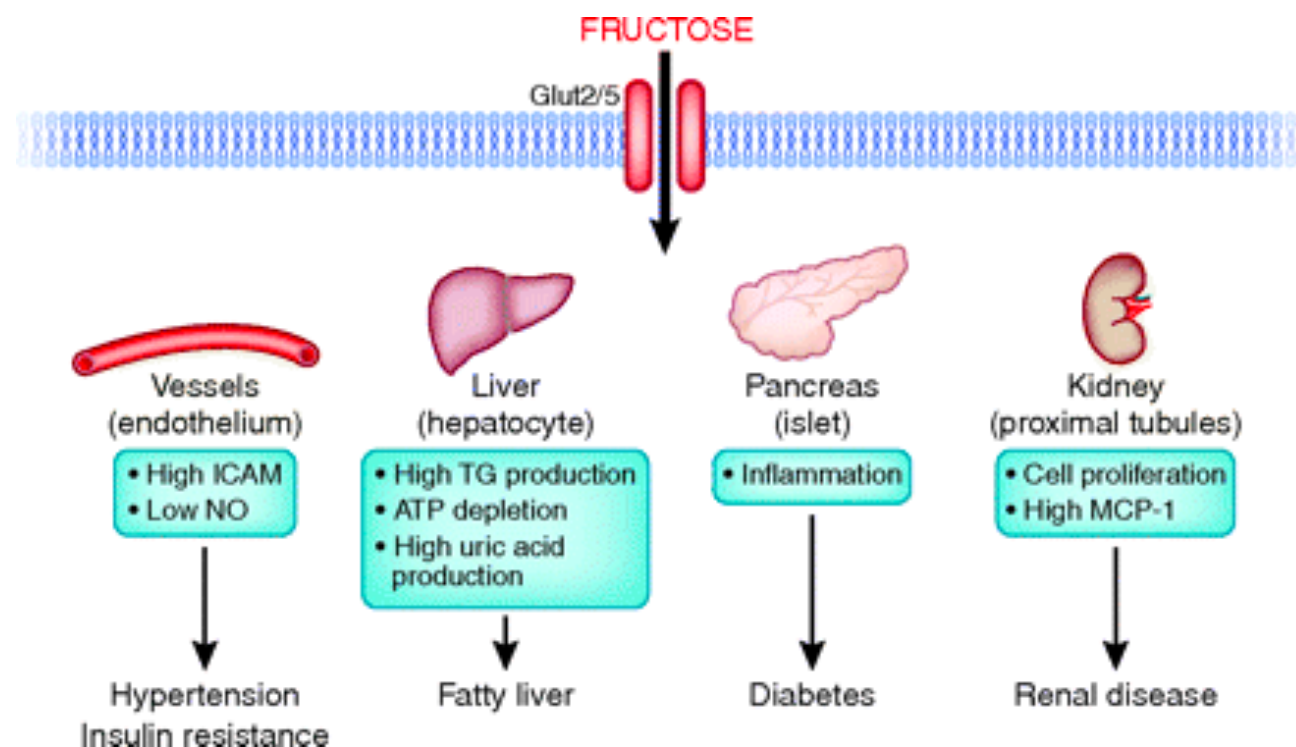
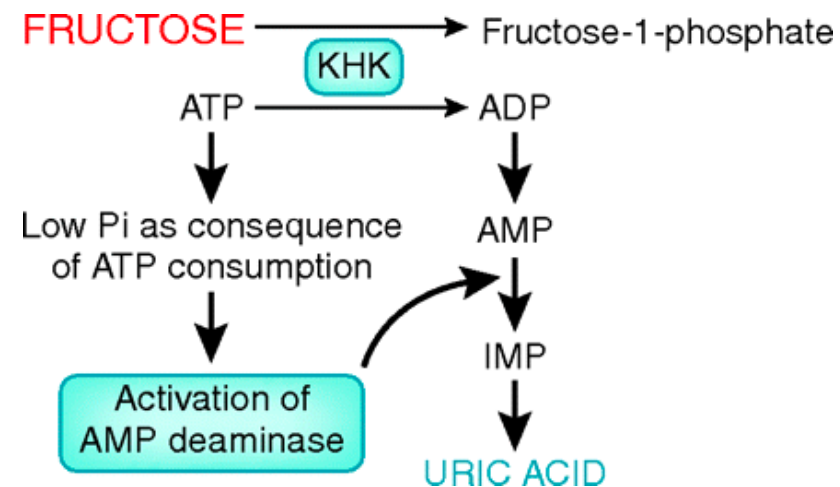
- No tiene efectos sobre las hormonas de la saciedad (grelina y leptina) $\Rightarrow$ no es responsable de la obesidad pero sí del acúmulo de grasa en el hígado
- Microbiota y metabolitos: eje intestino-hígado

Febbraio MA, Karin M. "Sweet death": Fructose as a metabolic toxin that targets the gut-liver axis. Cell Metab. 2021 Dec 7;33(12):2316-2328. doi: 10.1016/



Fructosa > acetato > Acetil-CoA = lipogénesis hepática

Deterioro de la barrera intestinal, disbiosis, inflamación bajo grado, endotoxemia y acúmulo de grasa hepática





Disfunciones del metabolismo

2. Desregulación glucémica

2.1 Funciones fisiológicas de la insulina

2.2 Resistencia a la insulina

2.3 Cuando nos pasamos de rosca

Resistencia a la insulina no fisiológica

De inflamación local a sistémica

Pérdida de la flexibilidad metabólica

Otras complicaciones derivadas de la resistencia a la insulina

Resistencia a la leptina

Obeso metabólicamente sano y la importancia del músculo

Azúcares añadidos: fructosa y sacarosa

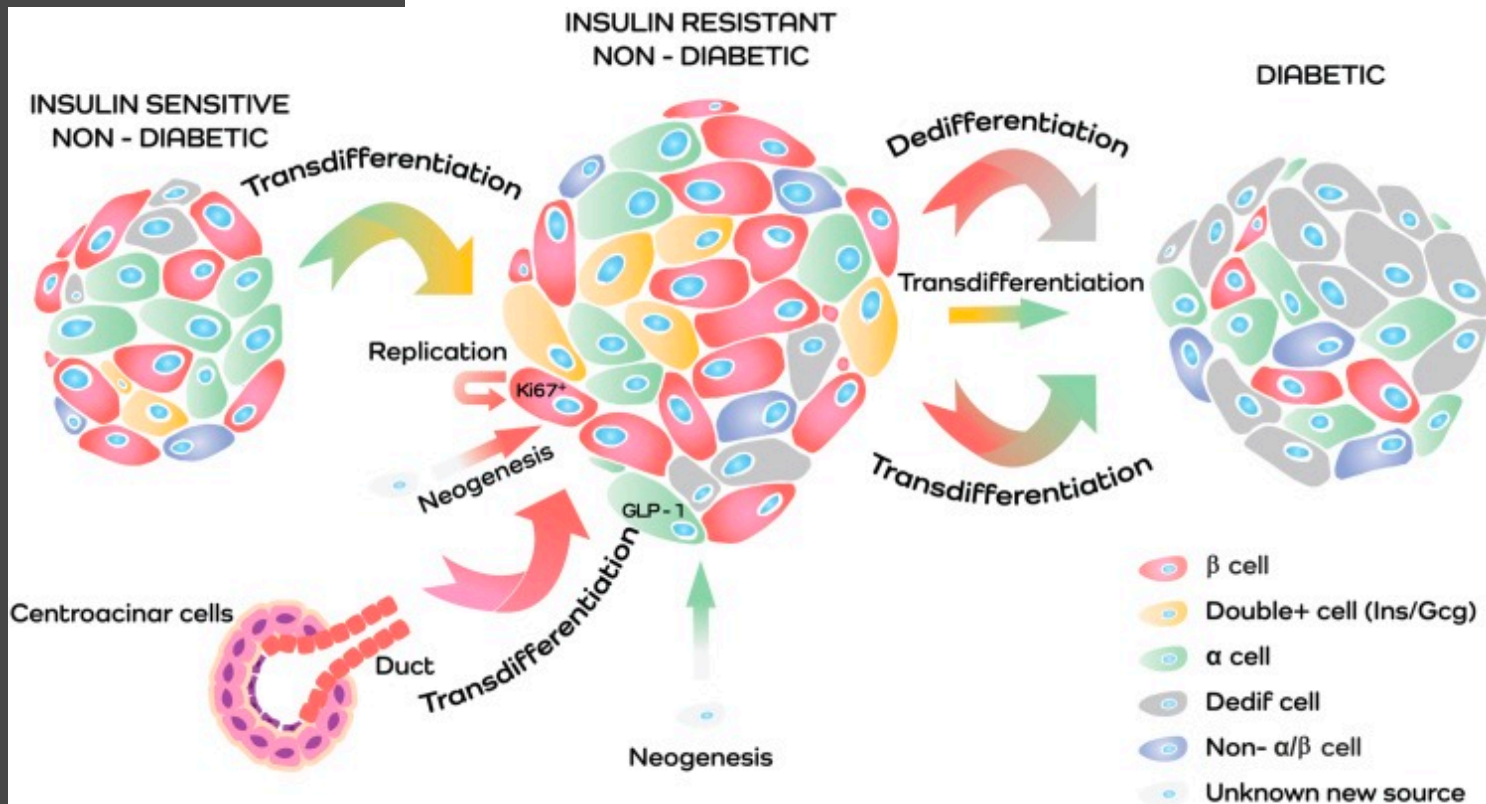
2.4 Diabetes Mellitus tipo 2

Glicotoxicidad

Diabetes Mellitus tipo 2

Resistencia a la insulina $\Rightarrow$ Hiperinsulinemia

Diabetes Mellitus tipo 2 $\Rightarrow$ afectación célula β y disminución de los niveles de insulina



- Se produce daño directo sobre las células β y empiezan a morir por apoptosis
- Se pierde la capacidad plástica (replicación, transdiferenciación y neogénesis)

STEADY-STATE

INFLAMMATION

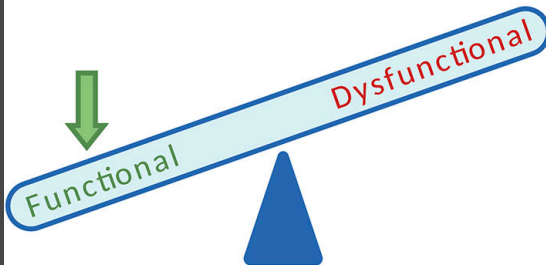
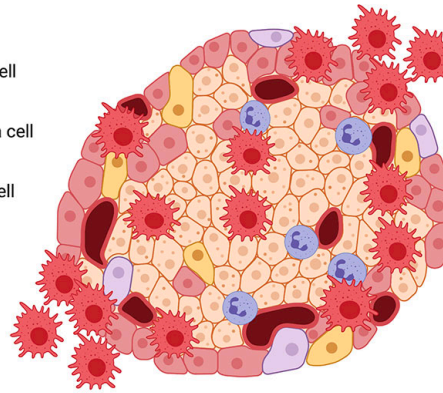
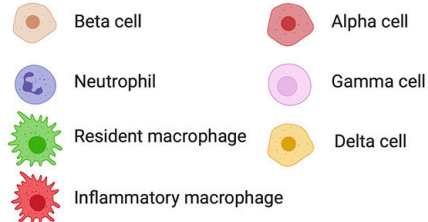
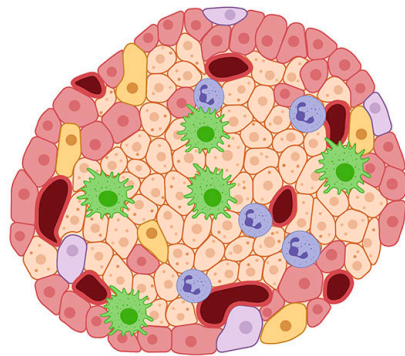
Anti-inflammatory strategy

Immune dysregulation

Short exposure
Low doses

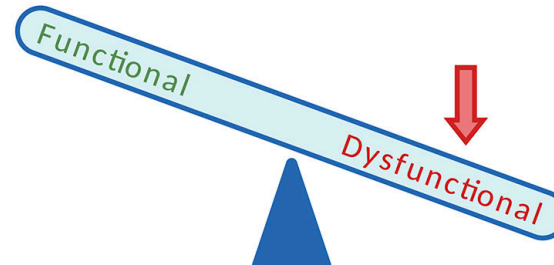
Cytokines

Long exposure
High doses



INSULIN SECRETION

PHYSIOLOGICALLY RESPONSE
TO METABOLIC DEMAND



INSULIN SECRETION

IMPAIRED GLUCOSE
HOMEOSTASIS

Lipotoxicidad: estrés oxidativo,
liberación de citoquinas inflamatorias,
activación del SI e infiltración de células
inmunitarias



INSULITIS

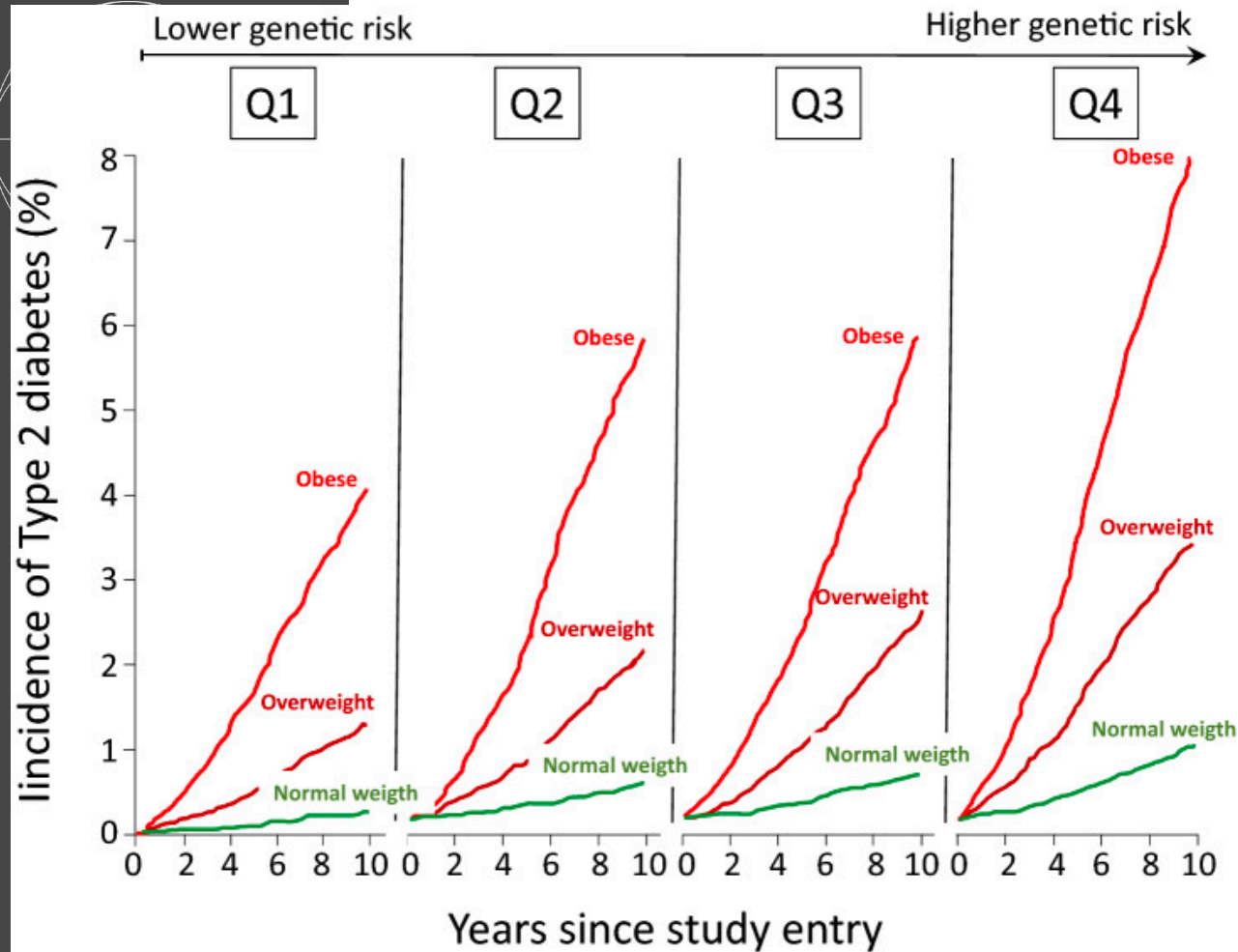
LESIÓN

PÉRDIDA DE FUNCIÓN

Centrarnos en las CAUSAS que producen el daño en el acino pancreático

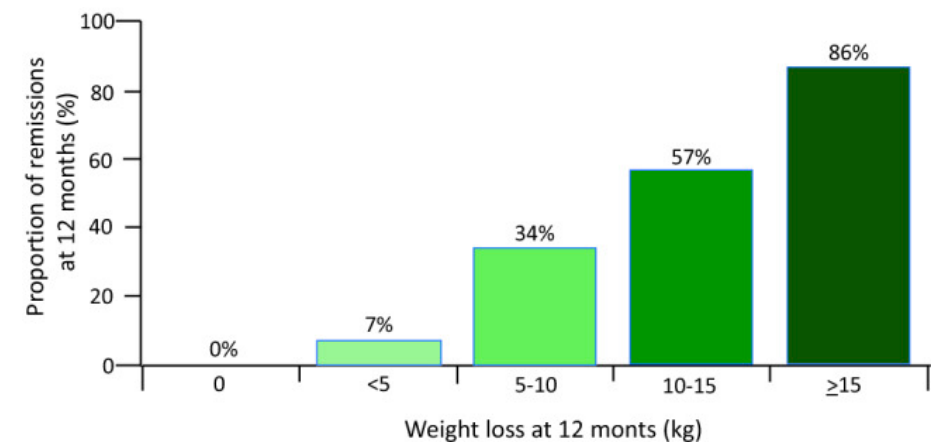


Wang M, Tan Y, Shi Y, Wang X, Liao Z, Wei P. Diabetes and Sarcopenic Obesity: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatments. Front Endocrinol (Lausanne). 2020 Aug 25;11:568. doi: 10.3389/fendo.2020.00568. PMID: 32982969; PMCID: PMC7477770.



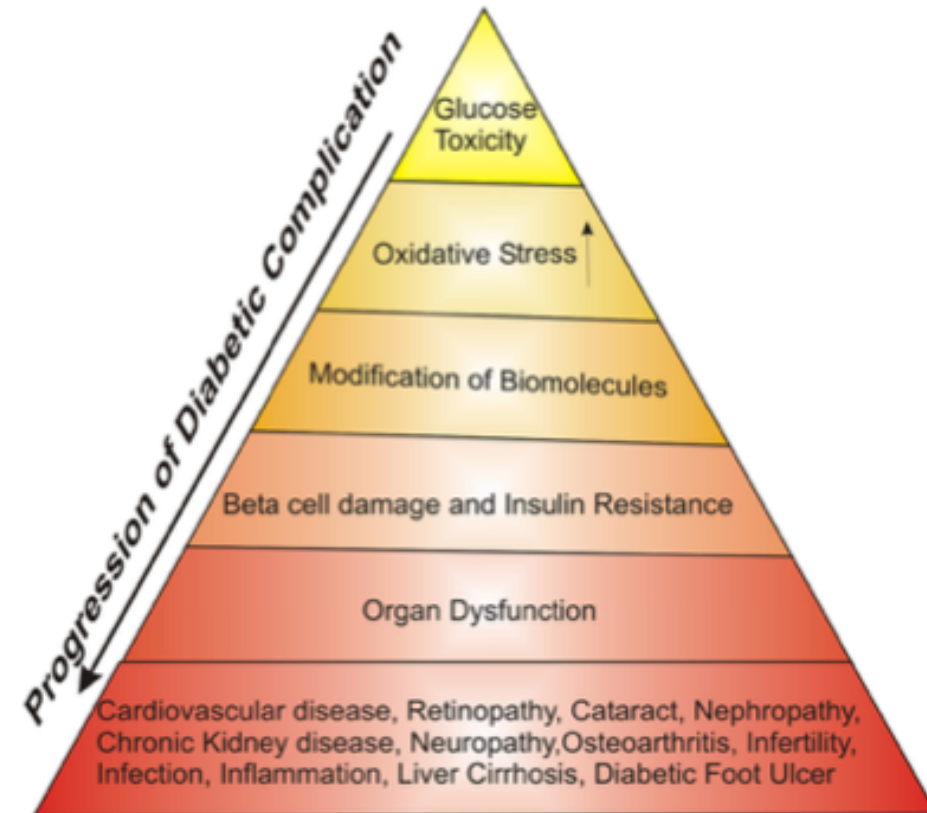
Sbraccia P, D'Adamo M, Guglielmi V. Is type 2 diabetes an adiposity-based metabolic disease? From the origin of insulin resistance to the concept of dysfunctional adipose tissue. *Eat Weight Disord.* 2021 Dec;26(8):2429-2441. doi: 10.1007/s40519-021-01109-4. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33555509; PMCID: PMC8602224.

- Cuanto mayor **exceso de grasa inflamatoria** y mayor **pérdida de músculo** (sarcopenia) tiene un individuo mayor probabilidad tiene de acabar desarrollando DM2
- Con la pérdida de grasa inflamatoria se puede revertir el trastorno metabólico y recuperar la funcionalidad de las células pancreáticas



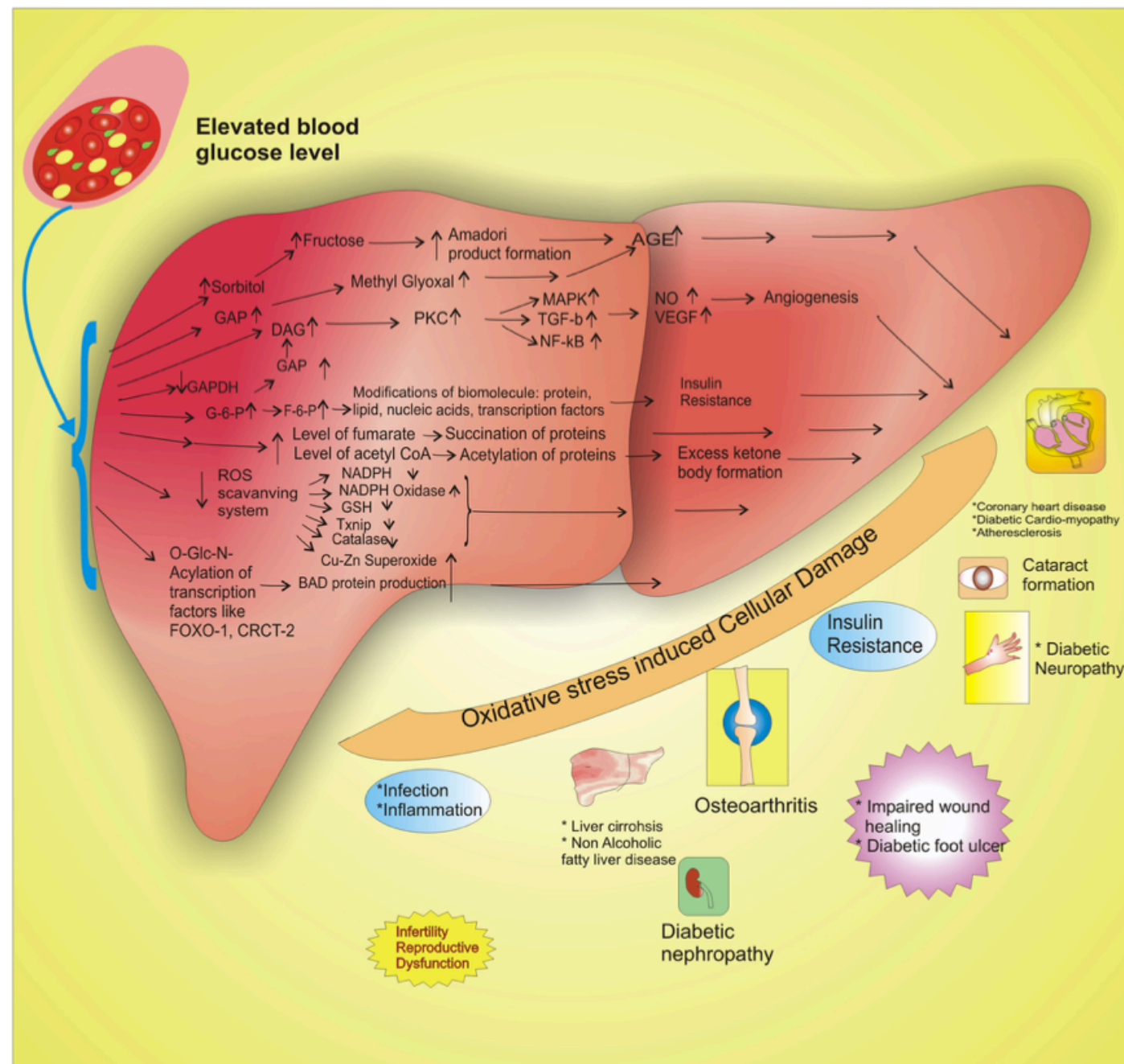
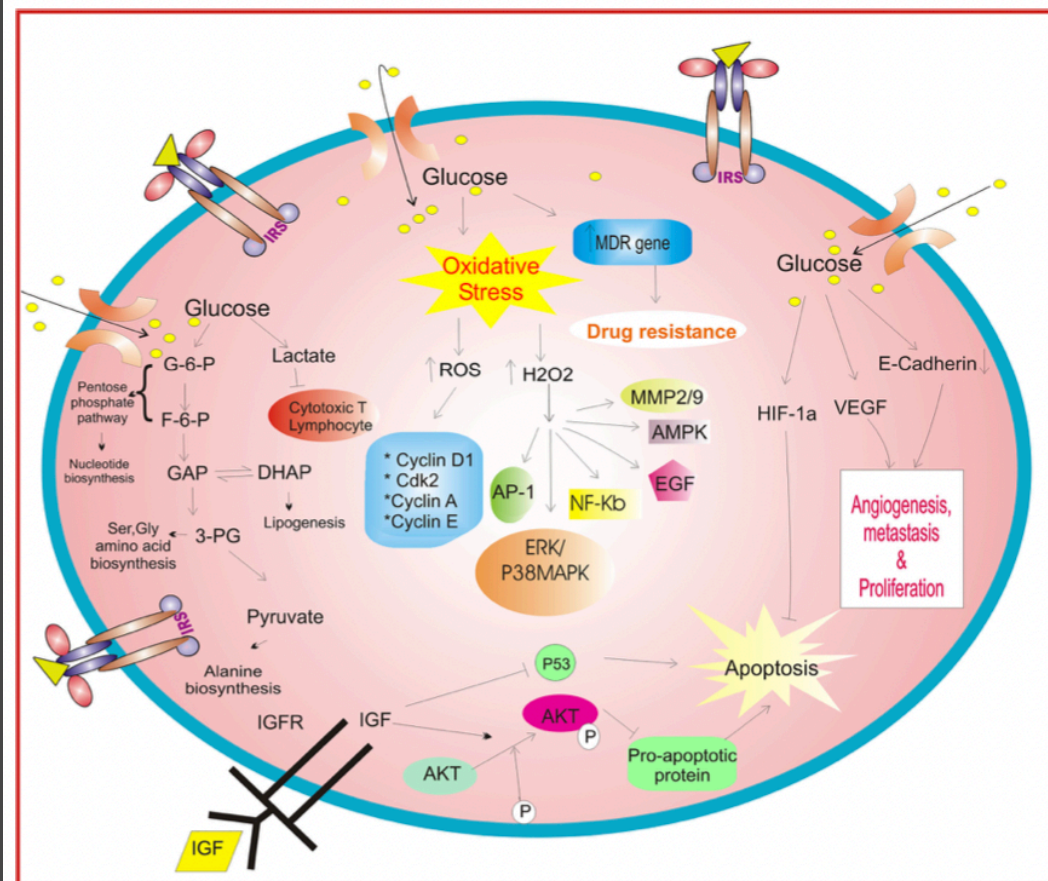
- Nefropatía
- Hepatopatía
- Retinopatía
- Neuropatía
- Afectación tiroidea
- Enf. CV
- Infecciones
- Cáncer

Glicotoxicidad



Giri, Biplab; Dey, Sananda; Das, Tanaya; Sarkar, Mrinmoy; Banerjee, Jhimli; Dash, Sandeep Kumar (2018). Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: An update on glucose toxicity. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 107(), 306–328. doi:10.1016/j.biopha.2018.07.157

El principal factor patológico
producido por altos niveles
de glucosa en sangres es el
ESTRÉS OXIDATIVO





Productos de glicación avanzada (AGEs)

Grupo heterogéneo de compuestos que se producen por la glicación no enzimática de proteínas, lípidos y ác. Nucleicos



Metabolismo anormal de la glucosa
Alimentos (forma de cocinado)

Proteínas matriz extracelular
Mielina
Cartílago
Cristalino





Gracias ;)