

Outline

- **What is insulin resistance**
- **What is the relevance of insulin resistance**
- **How do we measure insulin resistance**
- **Insulin resistance and physical exercise**

Diapositiva preparata da Gianluca Perseghin e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Definizione di insulino resistenza

Diapositiva preparata da Gianluca Perseglin e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

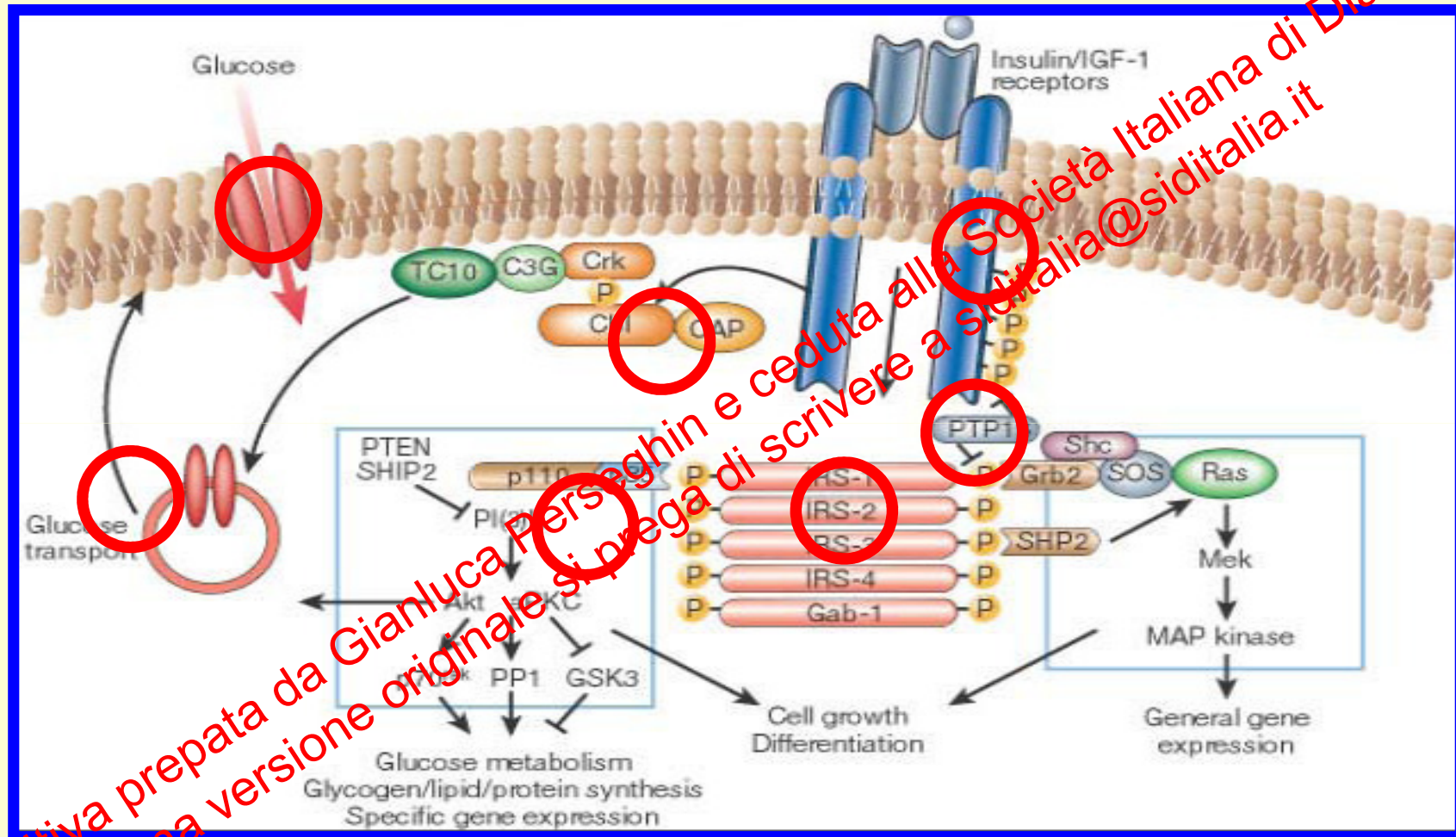
The many effects of insulin

- **storage of nutrients**
 - glucose metabolism
 - fatty acids metabolism
 - amino acids metabolism
- **paracrine effects**
- **growth & differentiation**

Diapositiva preparata da Gianluca Perseghin e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

The many effects of insulin

Molecular basis for insulin resistance



Saltiel AR, Kahn CR. Nature 414: 799, 2001

SUMMARY OF THE EFFECTS OF INSULIN ON GLUCOSE AND LIPID METABOLISM IN VARIOUS TISSUES AND THE COMPONENTS AFFECTED BY INSULIN RESISTANCE



Insulin action is reduced in obesity

Glucose

Uptake

➔ Hyperglycemia, Delayed triglyceride clearance, Increased fatty acid output

Uptake
 Storage (glycogen)
 Oxidation

➔ Lesser use of glucose

Storage (glycogen)
 Oxidation
 Gluconeogenesis
 Secretion

➔ Hyperglycemia, Hypertriglyceridemia

Lipids

Uptake from blood triglycerides
↑ Glucose → Glycerol → Triglycerides
↑ Glucose → Fatty acids → Triglycerides
 Release (anti-lipolytic)

↓ Oxidation

↑ Glucose → Fatty acids → Triglycerides
 VLDL secretion

Legend

Green upward arrow = stimulation by insulin
Red downward arrow = inhibition by insulin
Red x mark = loss of insulin action in insulin resistance



Diapositiva preparata da Gianluca Perseghin e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@sidiitalia.it

Insulin resistance

**Race/ethnicity
Sex
Ageing**

Obesity

Drugs

Environmental factors

- diet habits
- habitual PA
- other habits

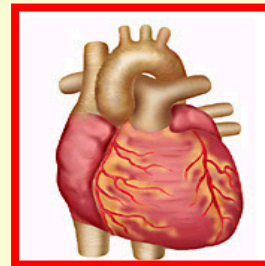
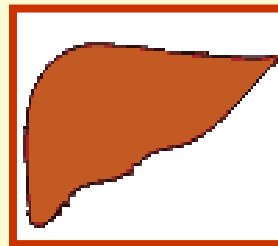
Diapositiva preparata da Gianluca Perseghin e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Environment

Increased nutrients availability



Sensing
of energy balance



Insulin resistance

Diapositiva preparata da Gianluca Perseghin e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Importanza dell'insulino resistenza

Diapositiva preparata da Gianluca Perseglin e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Insulin resistance: is it important ?

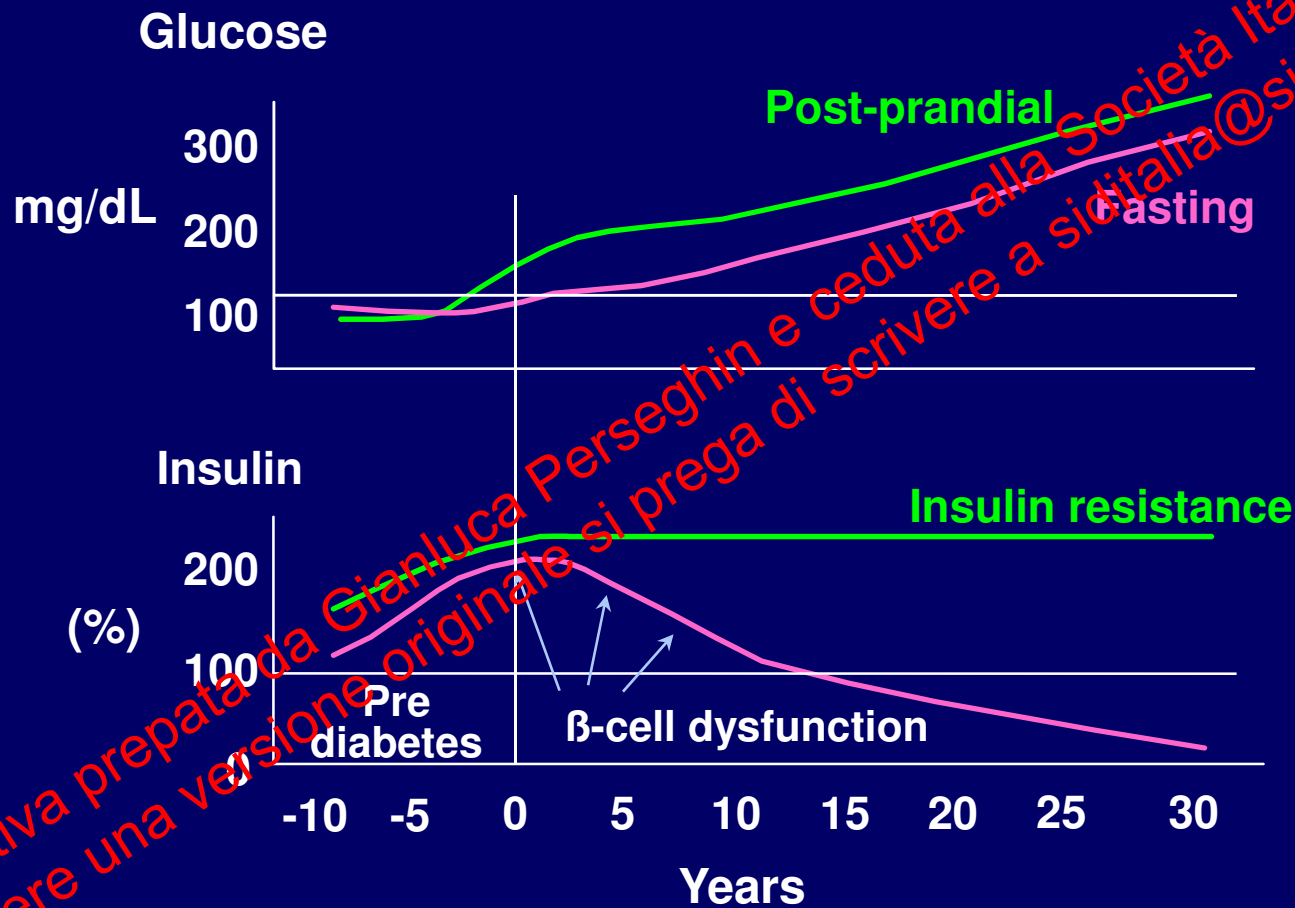
- Type 2 diabetes
- Hypertension
- Dyslipidemia
- Obesity/visceral obesity
- Pro-inflammatory state
- Pro-thrombotic state
- Endothelial dysfunction

**Metabolic
syndrome**

**CVD risk
factor**

Diapositiva preparata da Gianluca Perseghin e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Natural history of type 2 diabetes

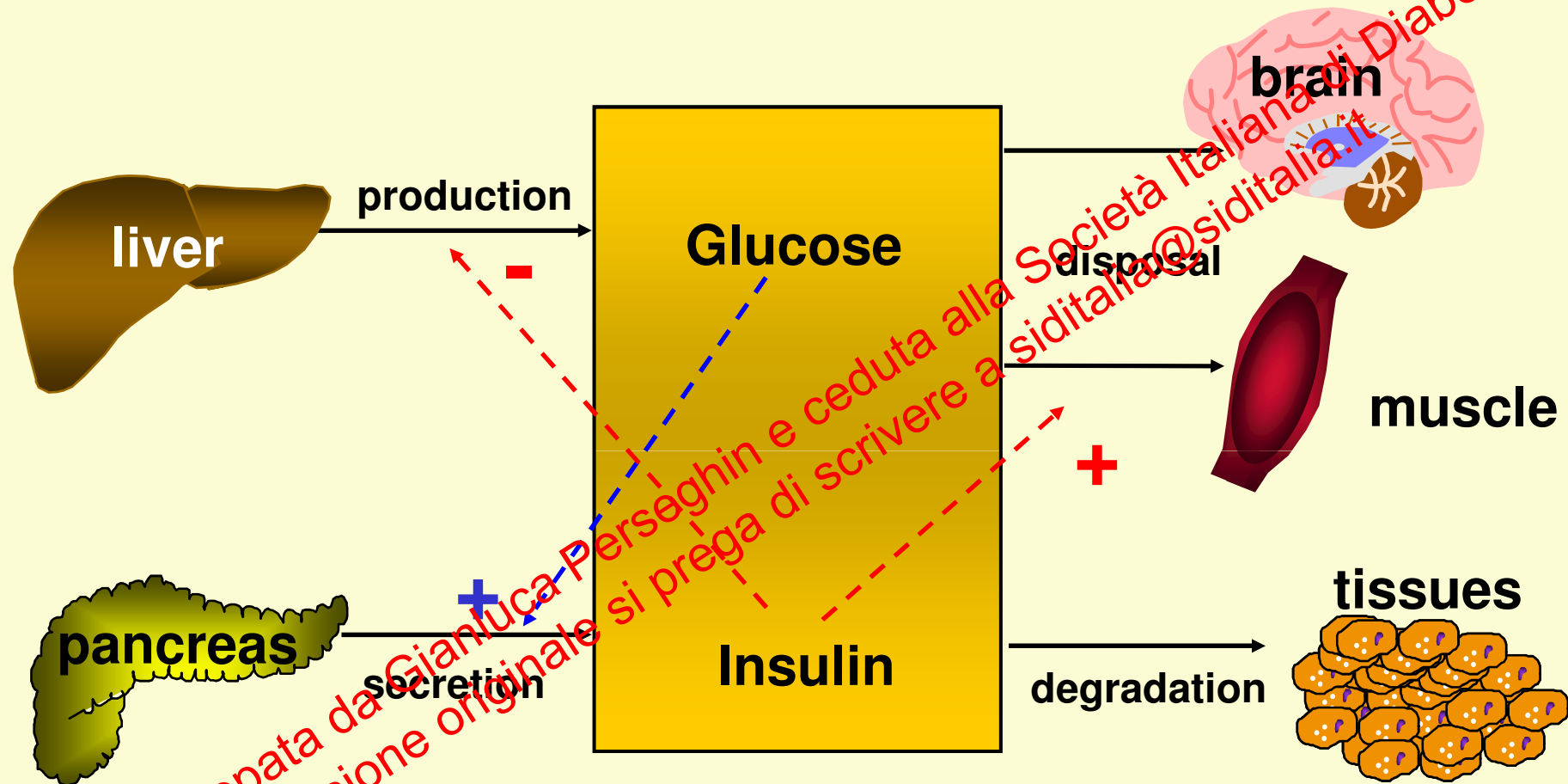


Bergental RM, *International Diabetes Center*

Semplificazione del sistema metabolico: il sistema glucosio insulina

Diapositiva preparata da Gianluca Perseghin e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

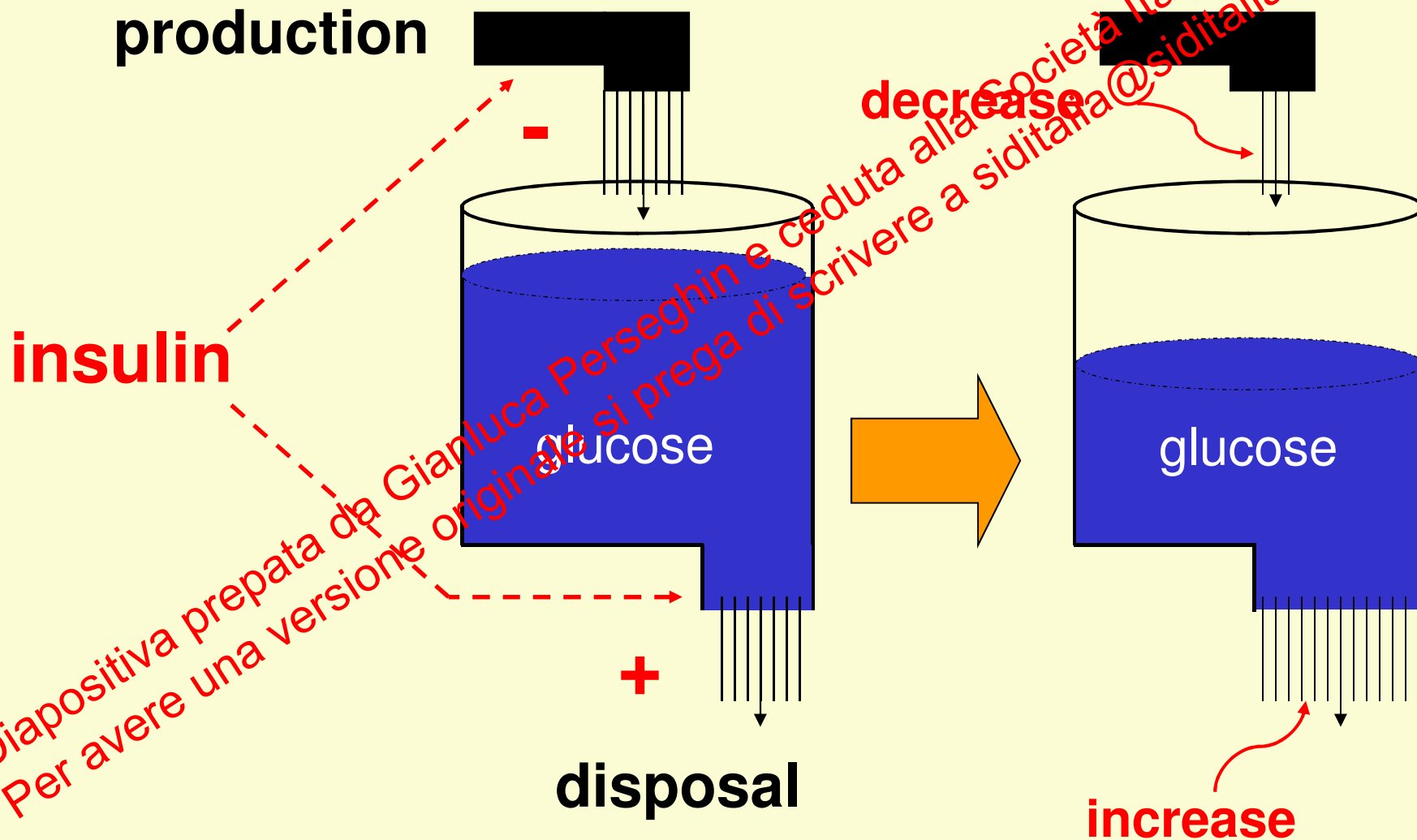
The glucose-insulin system



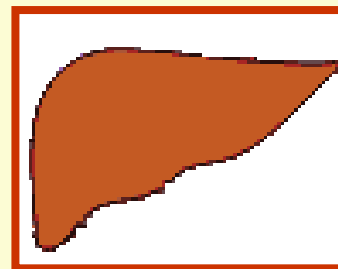
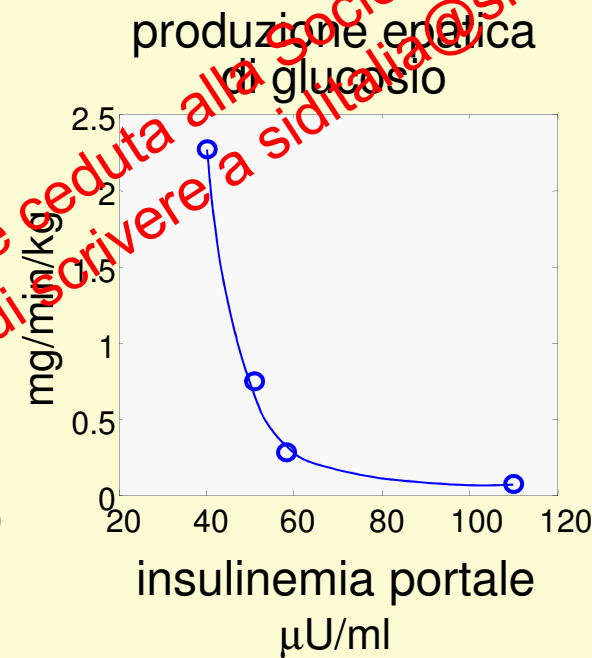
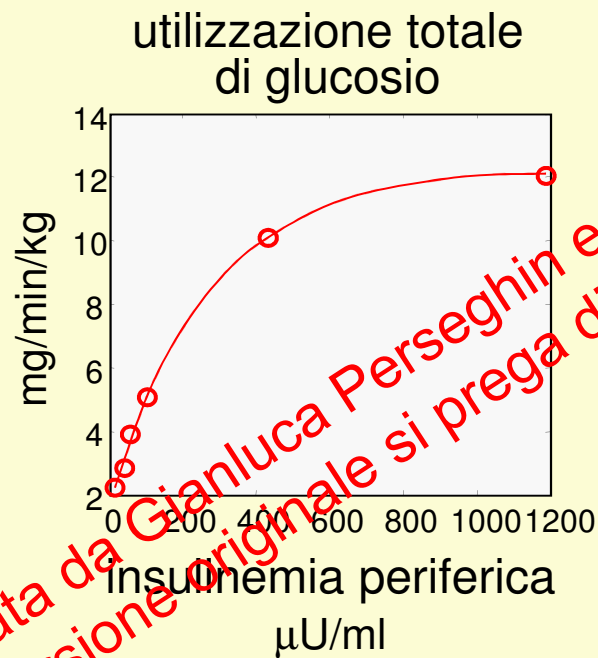
β -cell sensitivity

Insulin sensitivity

Insulin sensitivity

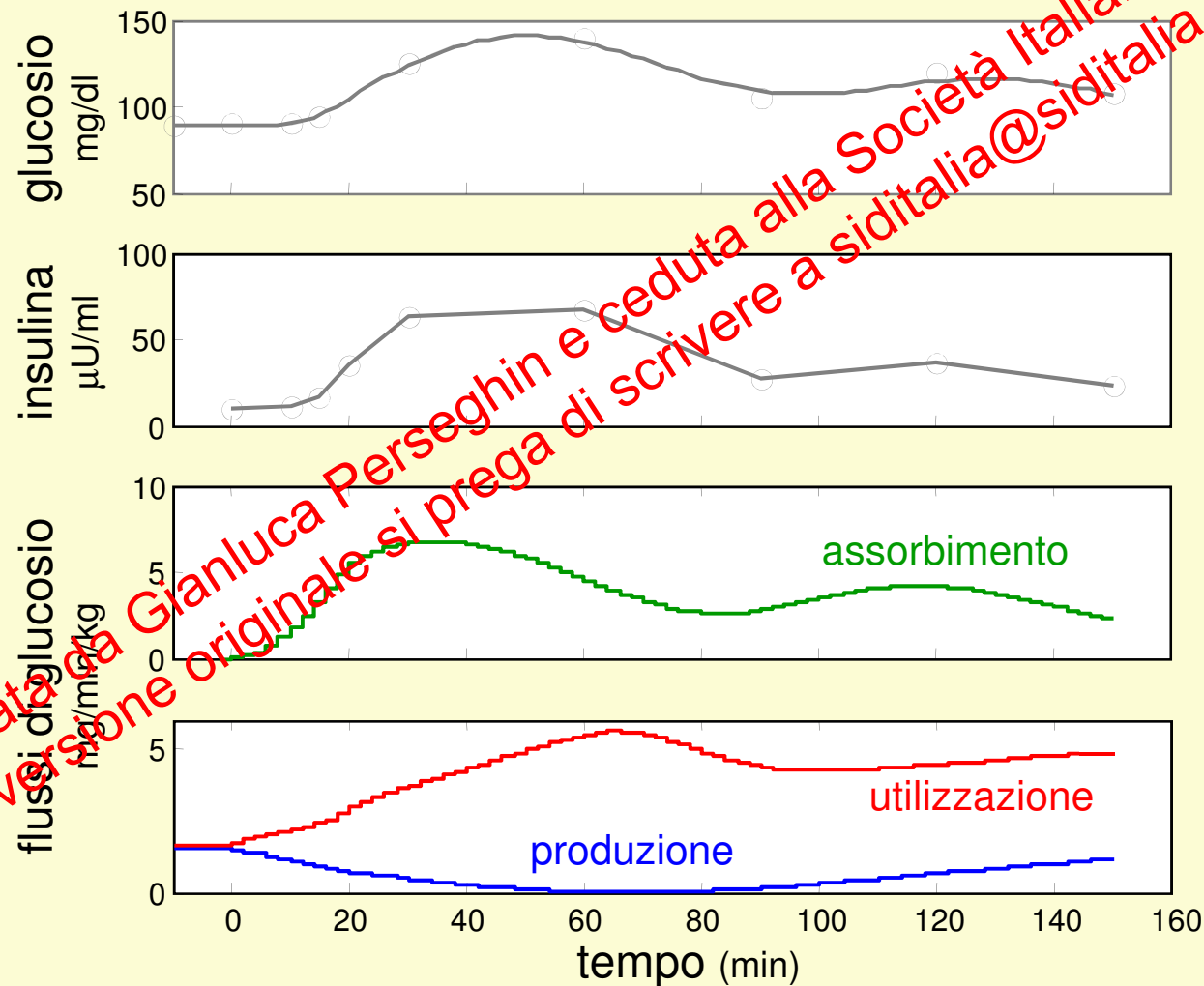


Curve di sensibilità all'insulina in condizioni euglicemiche



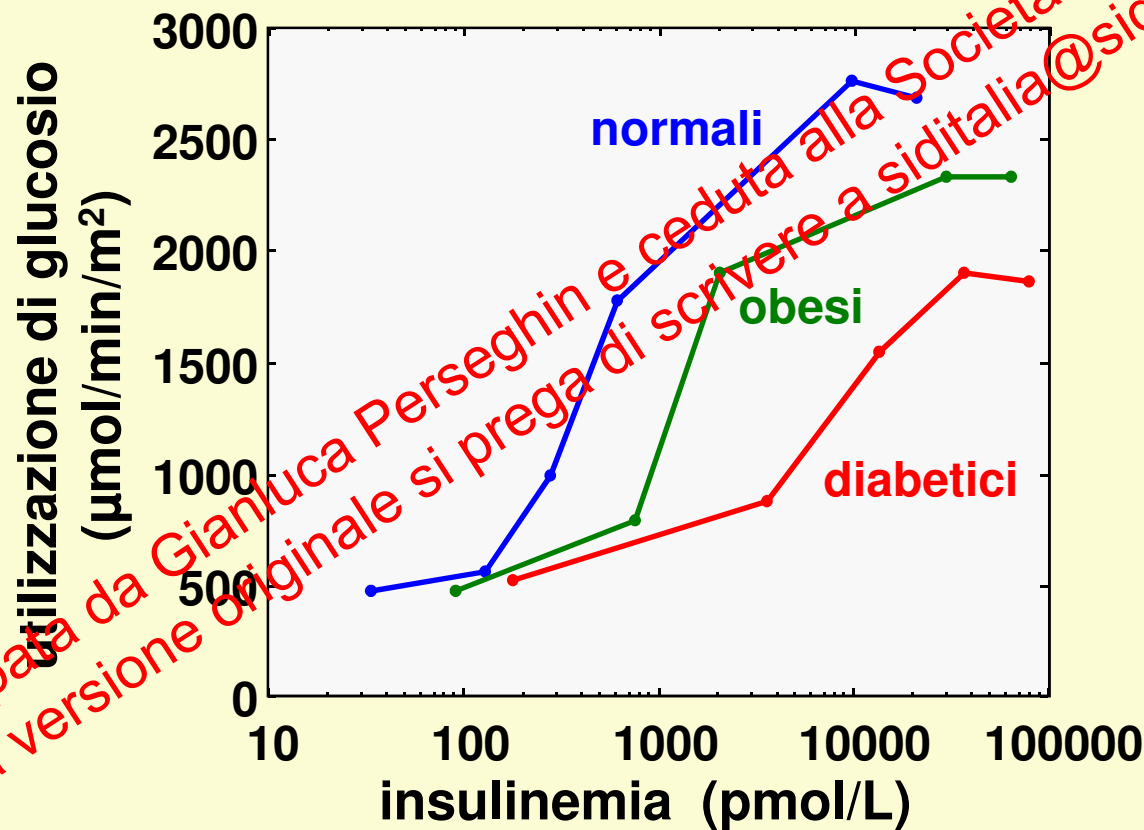
Diapositiva preparata da Gianluca Perseghin e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Azione dell'insulina durante un carico orale di glucosio (OGTT)



Diapositiva preparata da Gianluca Perseghin e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Curve di sensibilità all'insulina



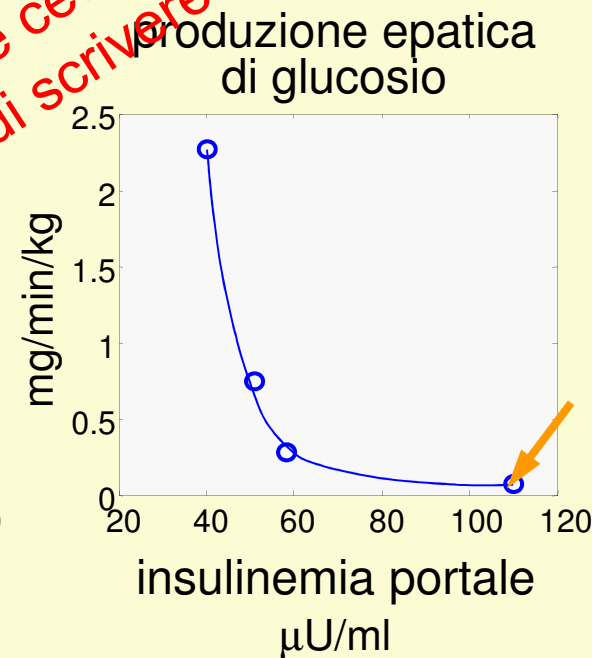
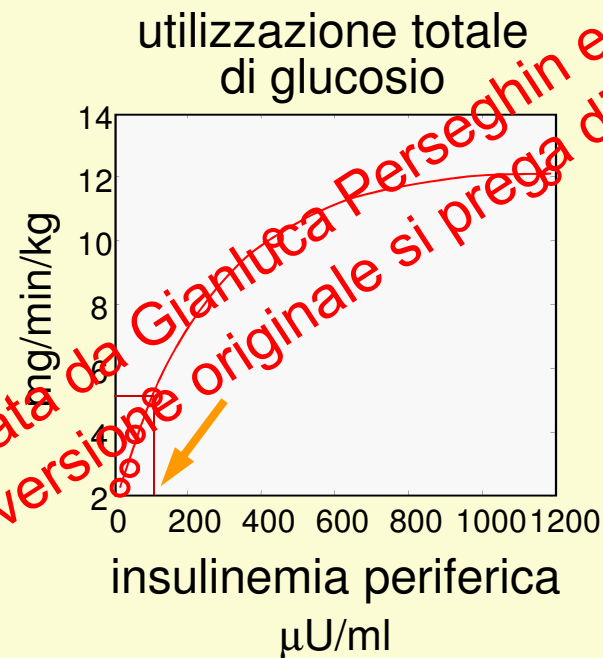
Il clamp insulinico

Diapositiva preparata da Gianluca Perseghin e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

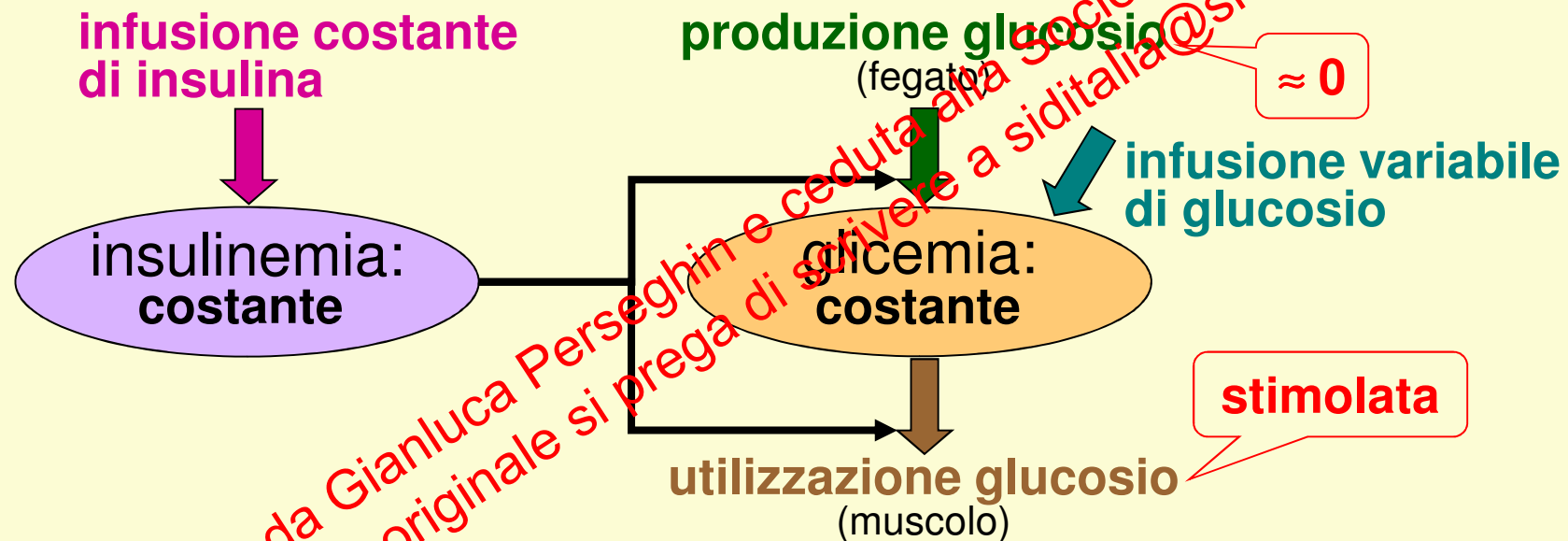
Test standardizzato per la valutazione dell'insulino-sensibilità

Sollecitazione del sistema omeostatico:

- insulina costante e elevata ($\sim 100 \mu\text{U/ml}$)
- glucosio costante e normale ($\sim 95 \text{ mg/dl}$)



Sensibilità all'insulina: il clamp euglicemico iperinsulinemico



- ad equilibrio raggiunto la velocità di infusione di glucosio esogeno ($\sim$ costante) è praticamente uguale all'utilizzazione
- la velocità di infusione è l'indice di sensibilità all'insulina

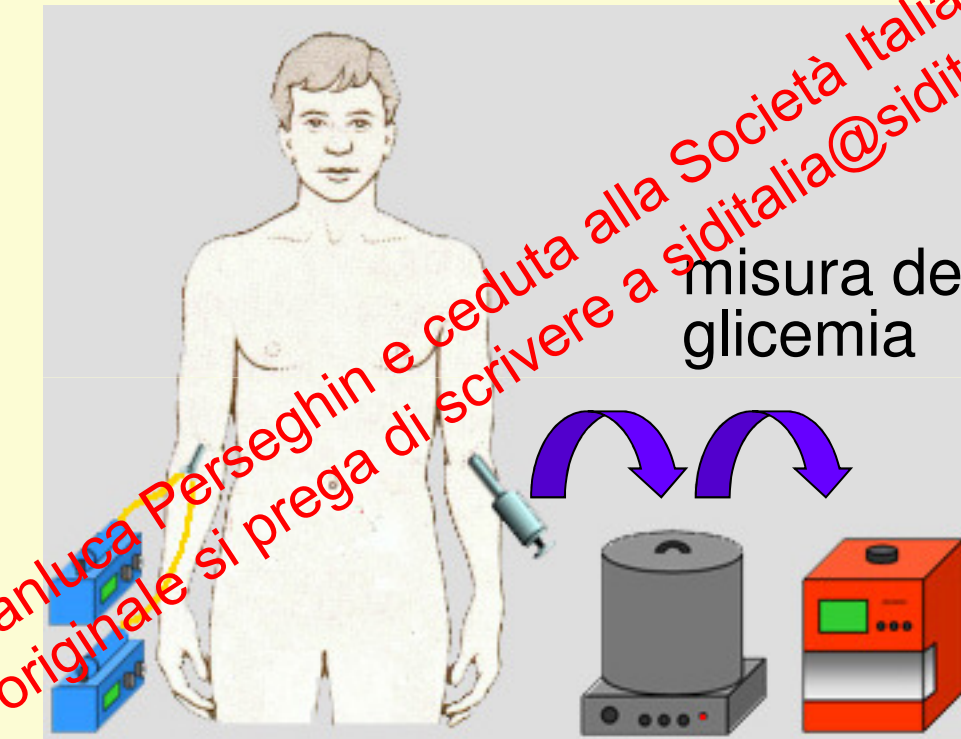
Il clamp: procedura sperimentale

pompa
insulina

pompa
glucosio

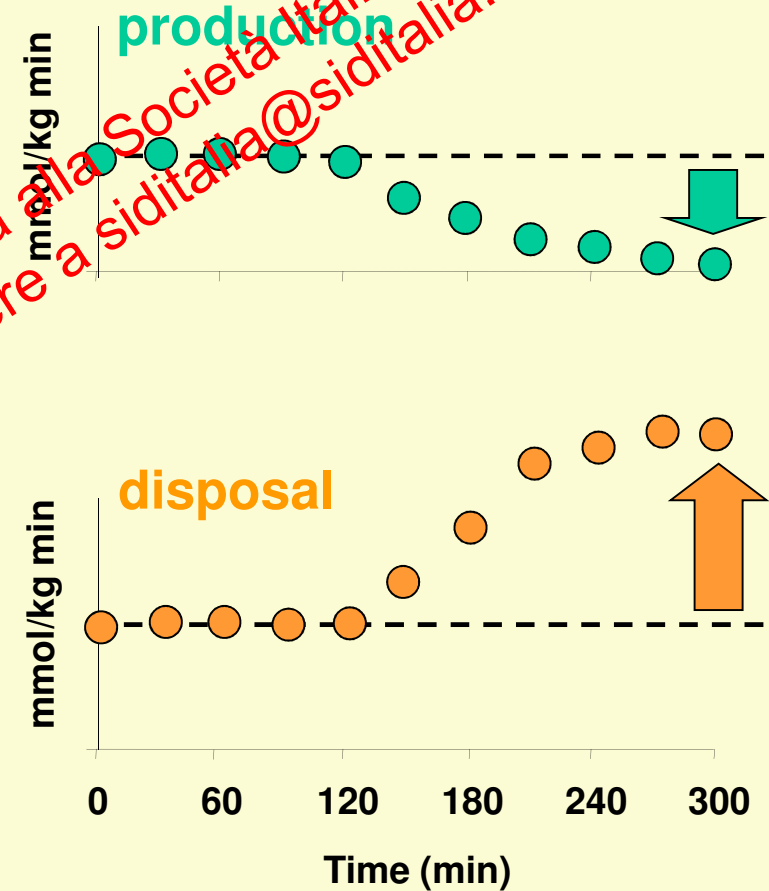
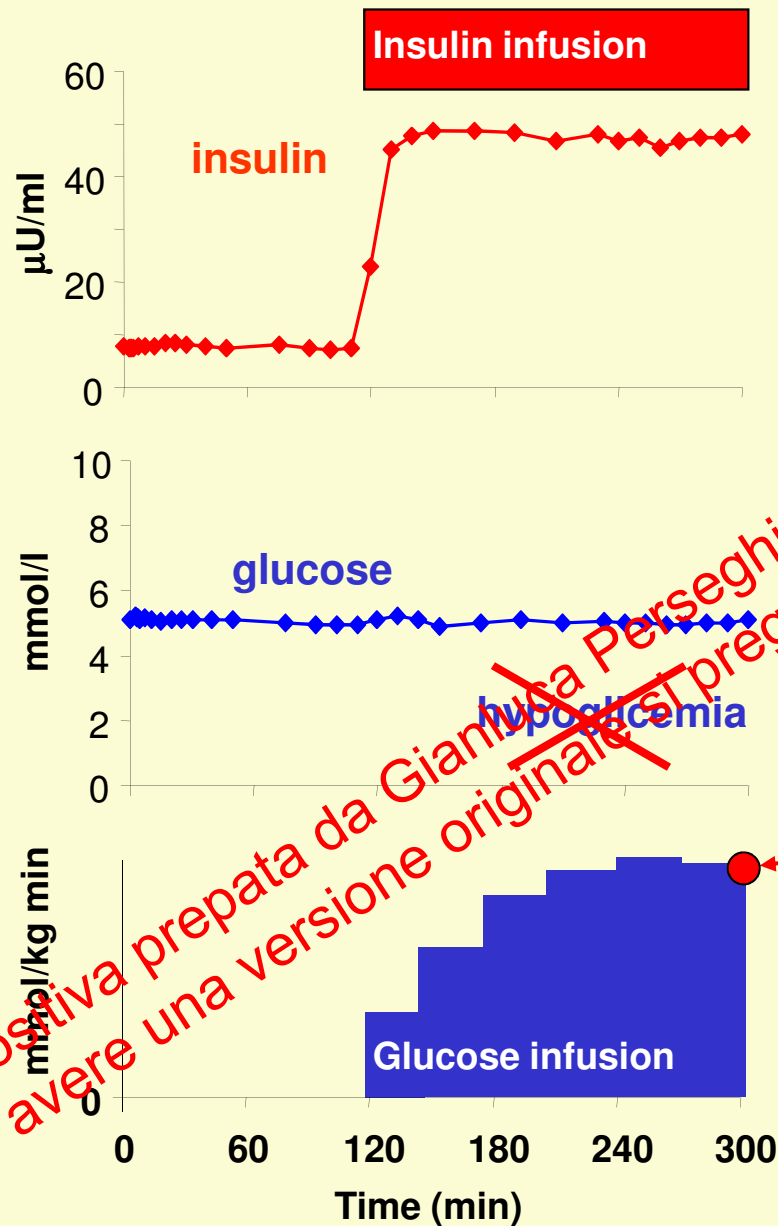
misura della
glicemia

algoritmo di controllo
dell'infusione di glucosio



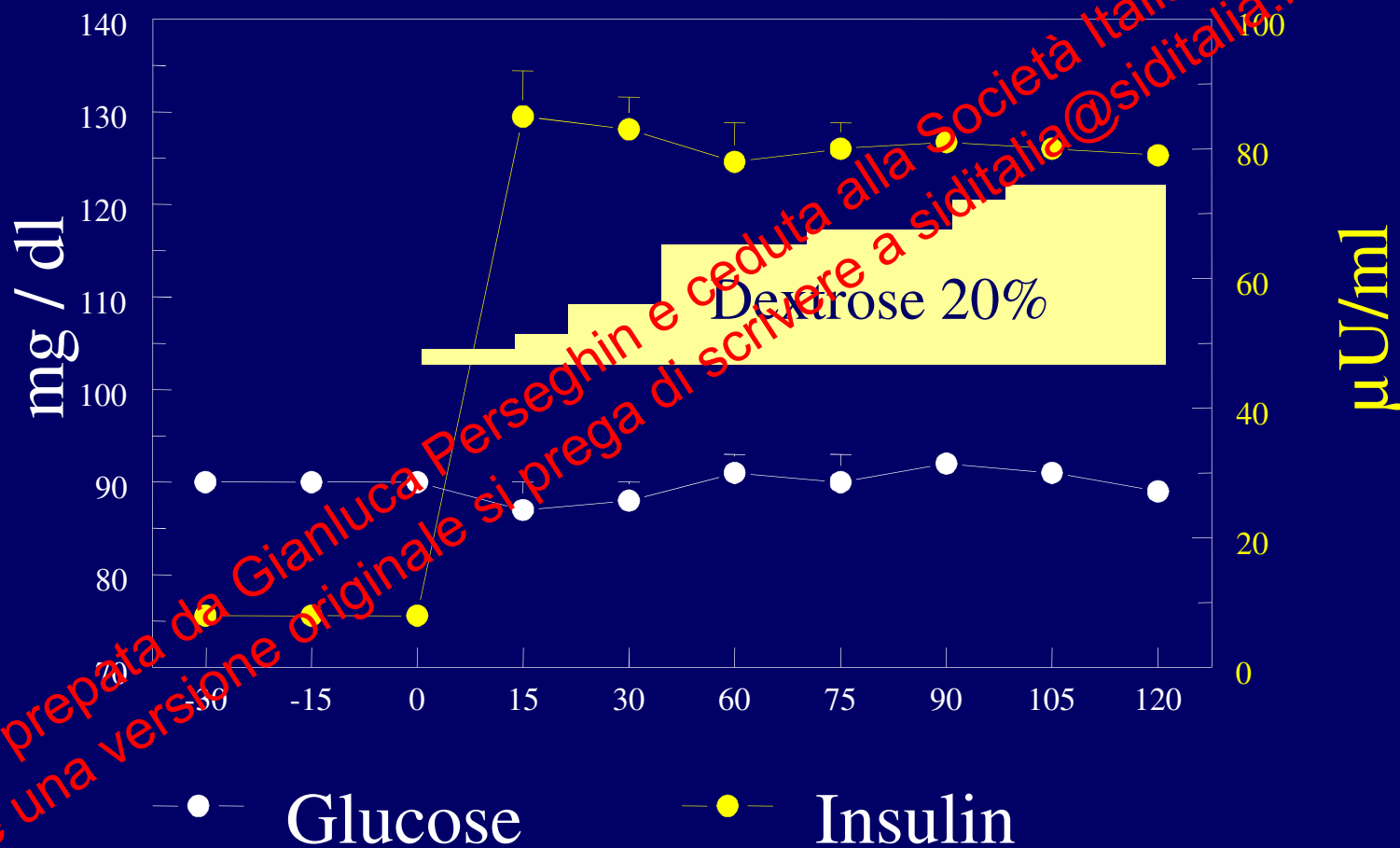
Diapositiva preparata da Gianluca Perseghin e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Euglycemic-hyperinsulinemic clamp



Diapositiva preparata da Gianluca Perseghin e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

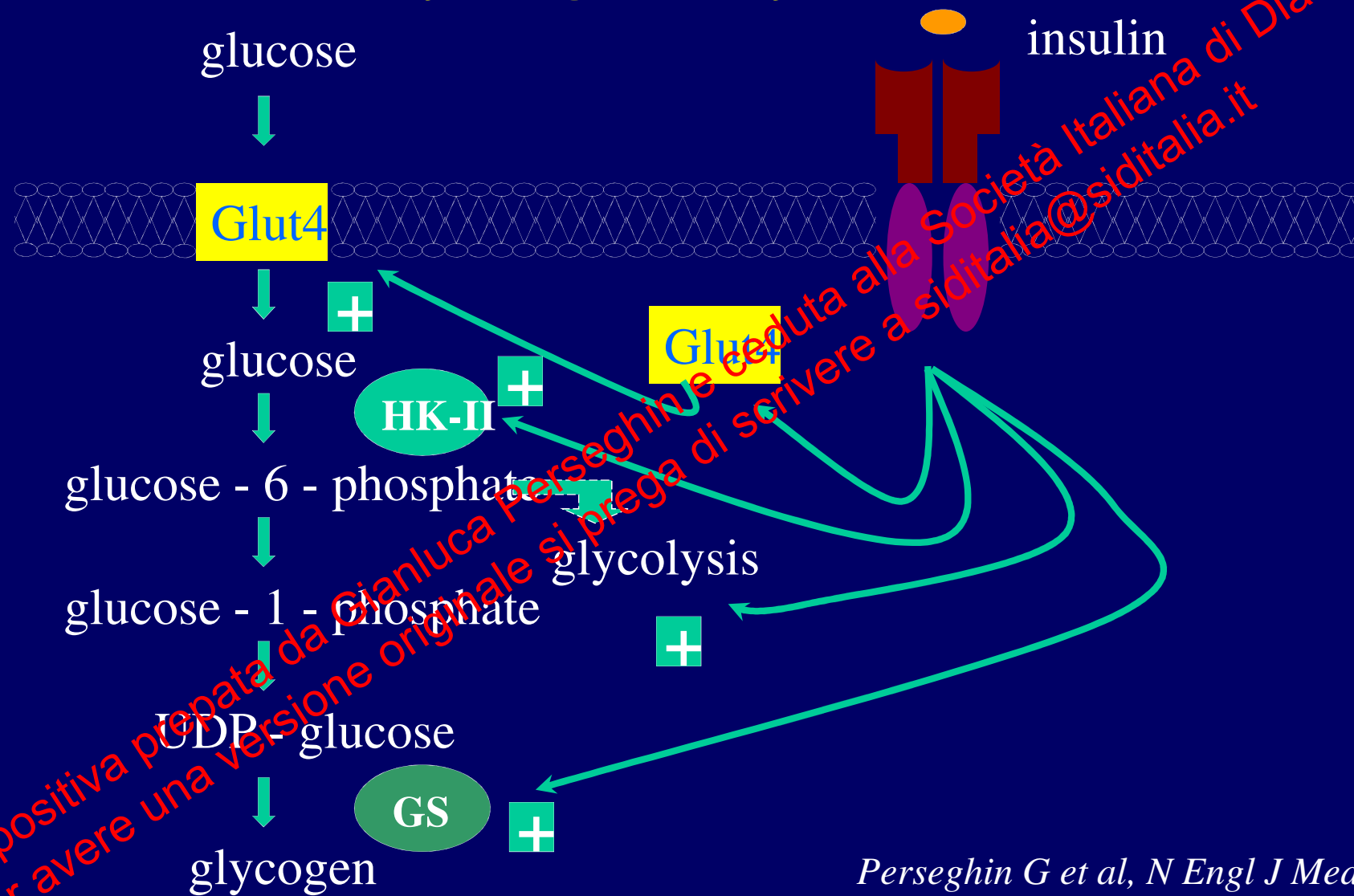
Euglycemic/Hyperinsulinemic Clamp



Ruolo del muscolo scheletrico nell'insulino resistenza

Diapositiva preparata da Gianluca Perseghin e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

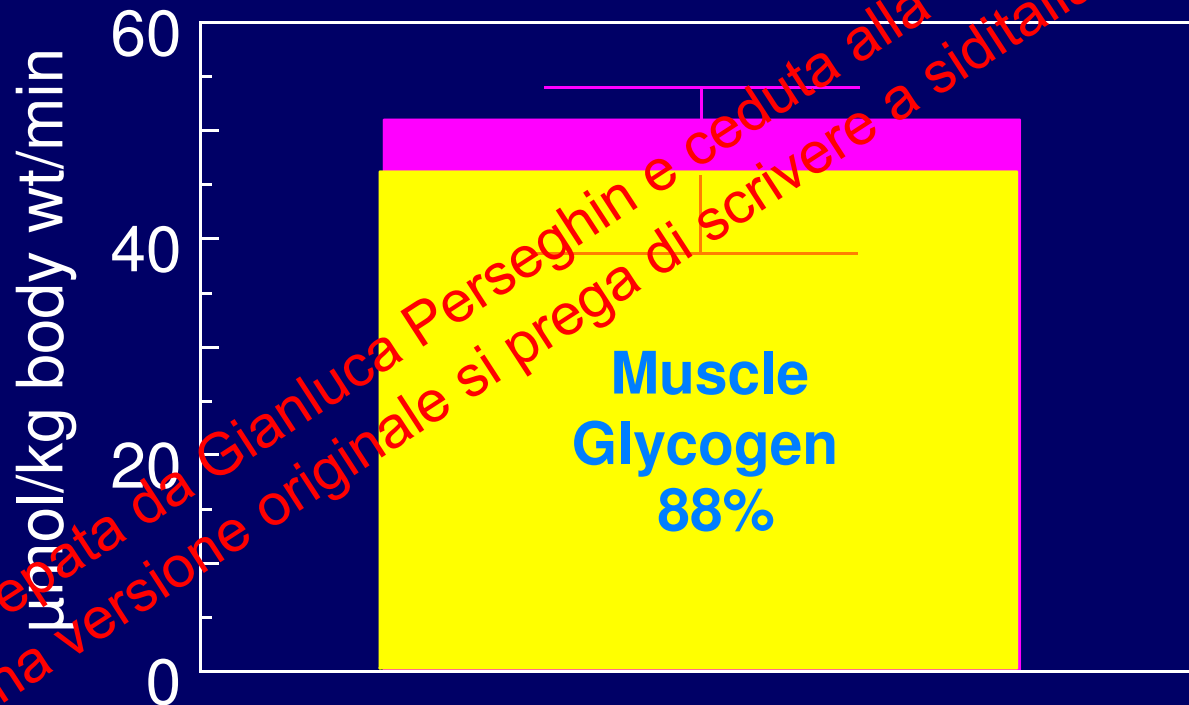
Muscle Glycogen Synthesis Pathway



Perseghin G et al, N Engl J Med 1996

Insulin Resistance & the Muscle

Total Glucose Metabolism
350-400 $\mu\text{mol/L}$



Shulman GI et al, *N Engl J Med* 1990

Effetti dell'allenamento sull'insulino resistenza muscolare

Diapositiva preparata da Gianluca Perseghin e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

6 weeks exercise training

stair-climbing

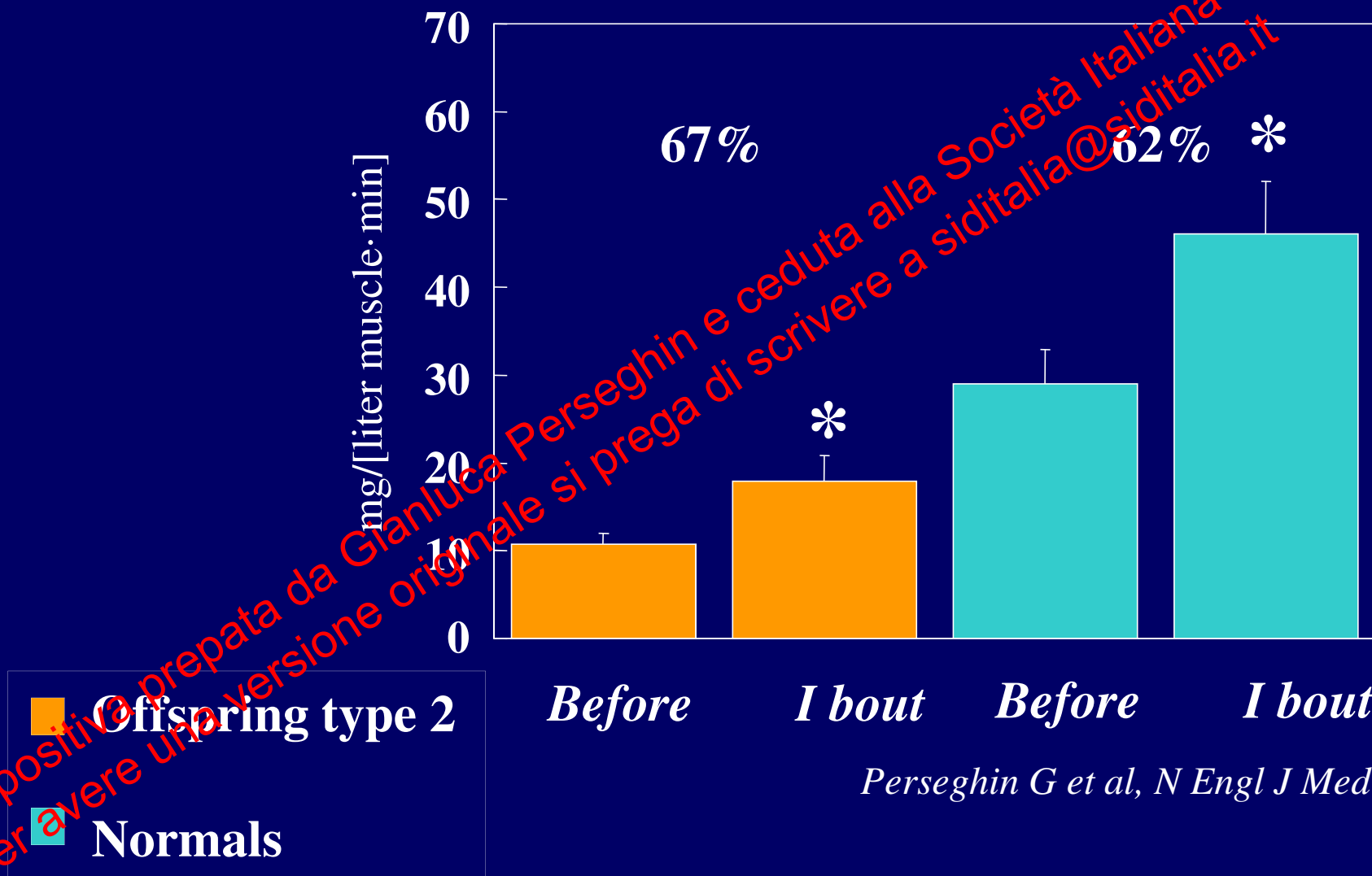
65% VO_2 max

5-min warm up + 15-min sessions x 3

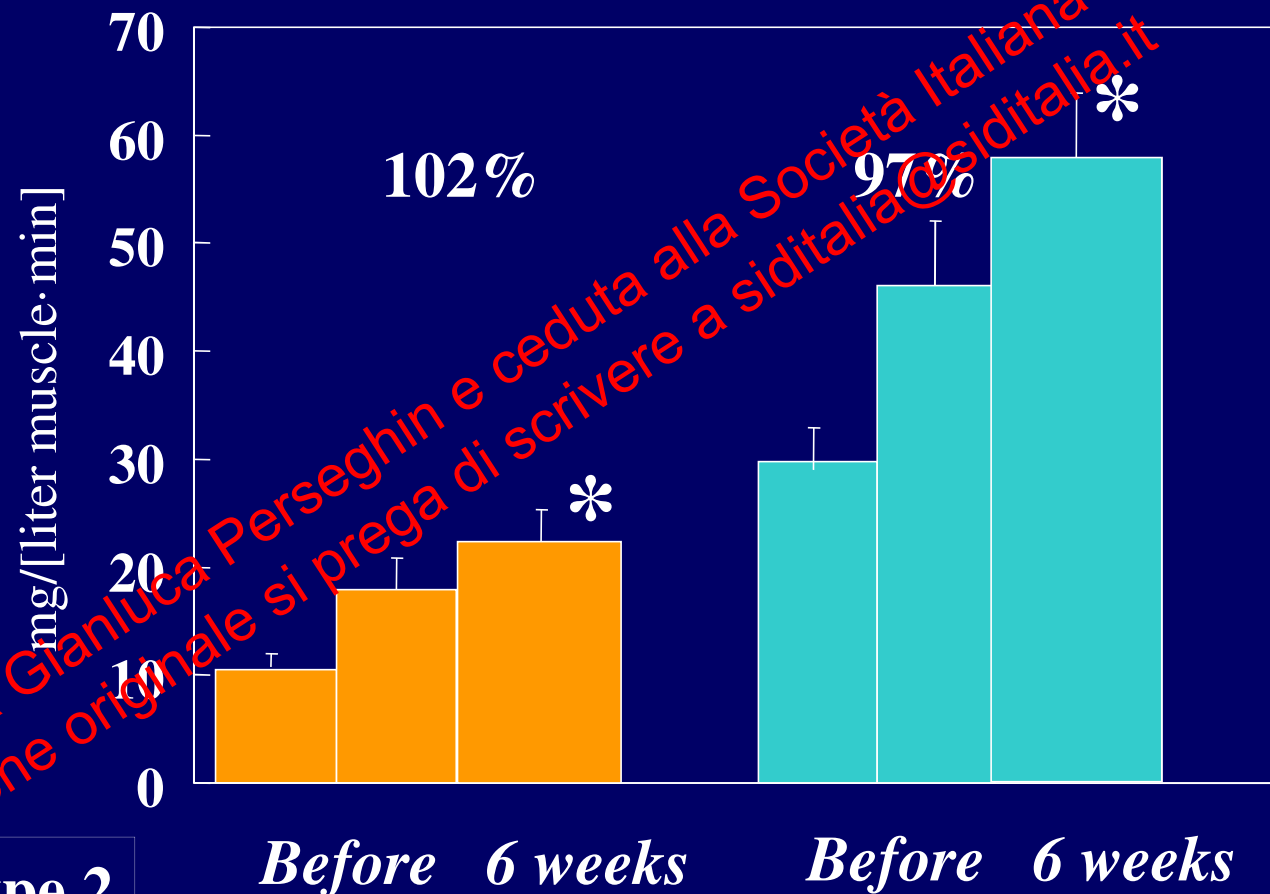
every other day for 6 weeks

Diapositiva preparata da Gianluca Perseghin e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Muscle Glycogen Synthesis: 1 bout



Muscle Glycogen Synthesis: 6 weeks



Offspring type 2

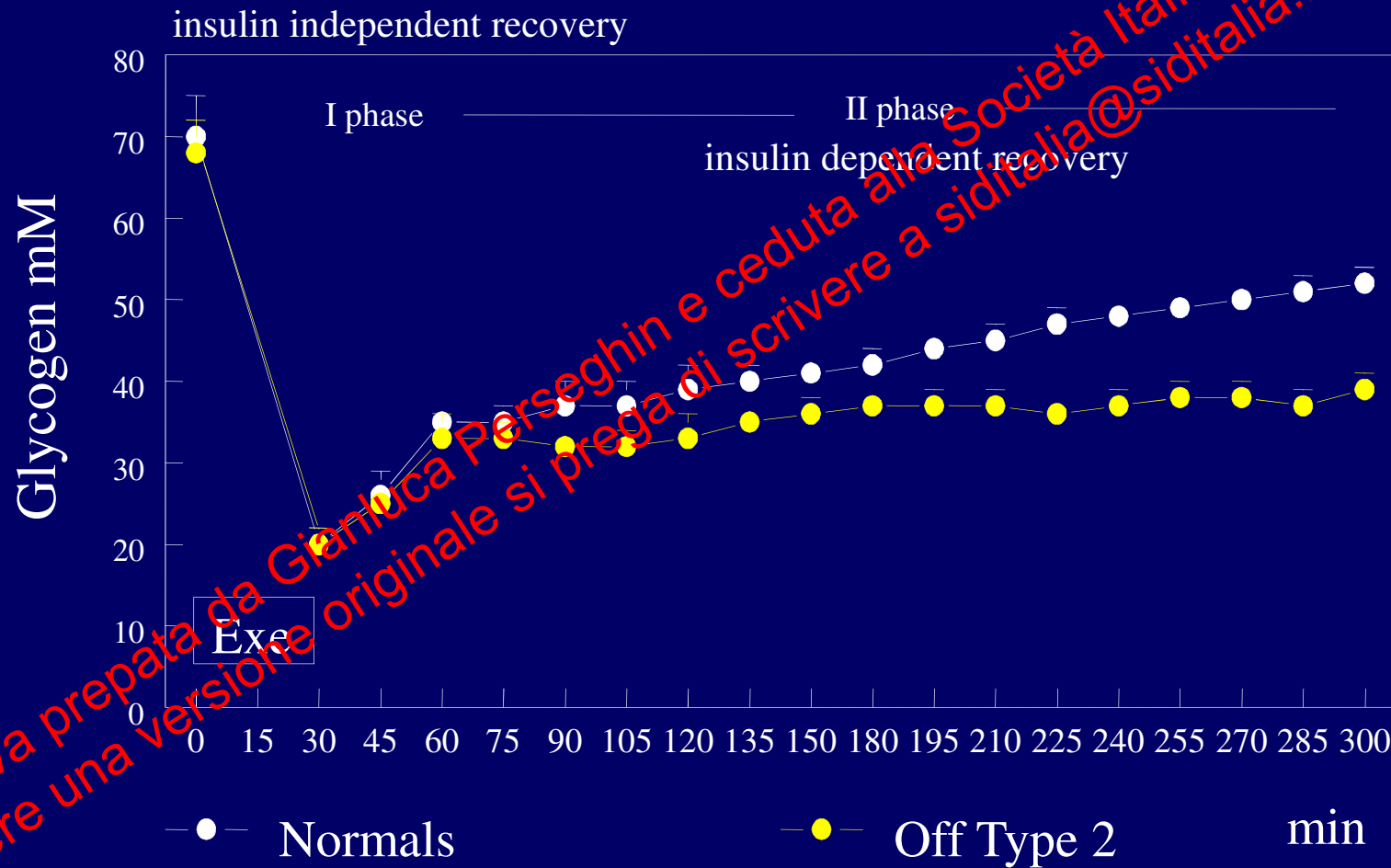
Normals

Perseghin G et al, N Engl J Med 1996

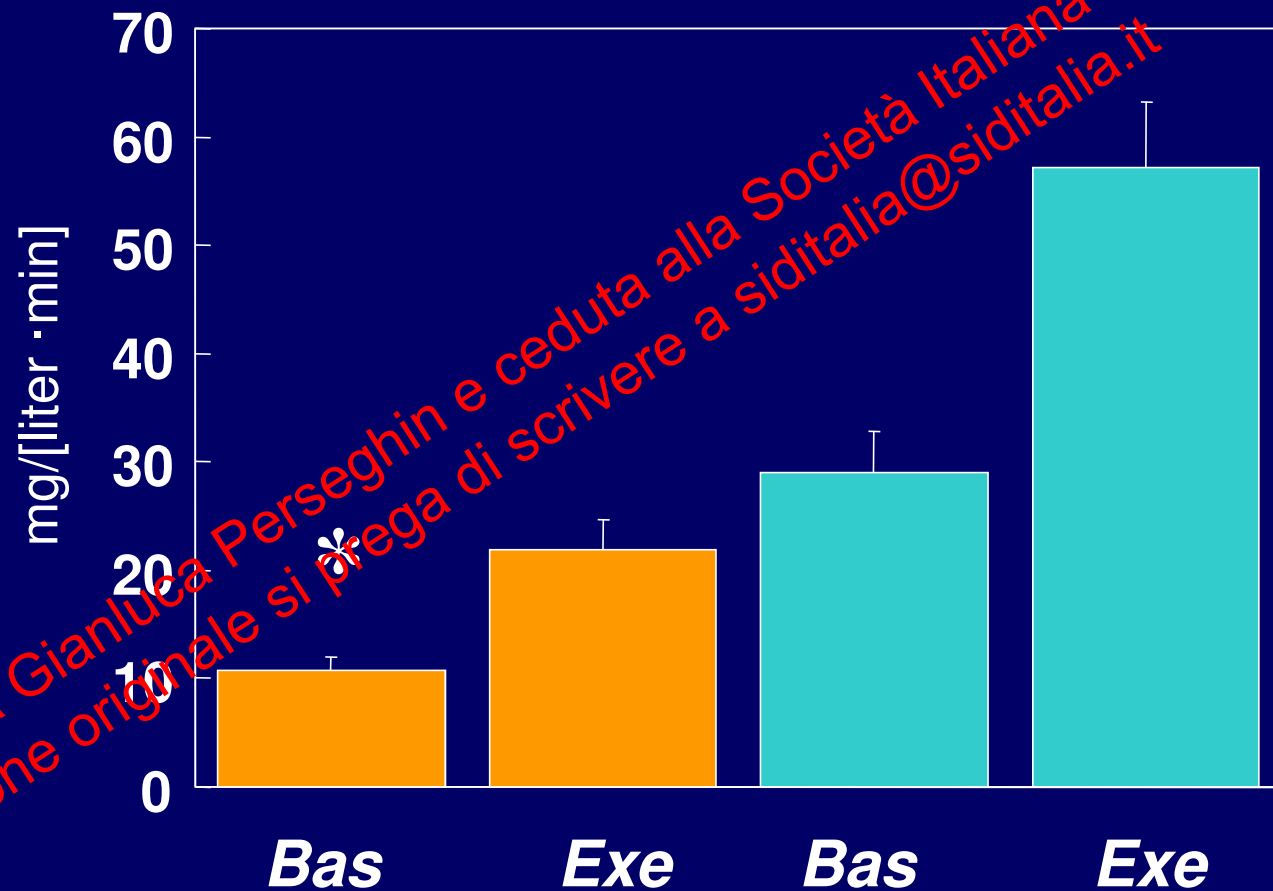
Effetti acuti dell'insulino resistenza sul metabolismo muscolare del glucosio

Diapositiva preparata da Gianluca Perseghin e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Effect of Acute Exercise on Muscle Glycogen



Muscle glycogen synthesis



Off

Normali

Perseghin G et al, *N Engl J Med* 1996

“Surrogati” del clamp insulinico

Diapositiva preparata da Gianluca Perseghin e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Insulino-sensibilità: metodi indiretti tradizionali

- Test usati (con misure di glucosio e insulina):
 - Misure basali
 - Iniezione endovenosa di glucosio (IVGTT)
 - Carico orale di glucosio (OGTT)
- Fondamenti del metodo:
 - empirici (correlazione con il clamp)
 - modelli matematici del sistema omeostatico
- I metodi indiretti sono sperimentalmente più semplici ma meno attendibili

Diapositiva preparata da Gianluca Persegno e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

HOMA

“HOMeostasis Model Assessment”



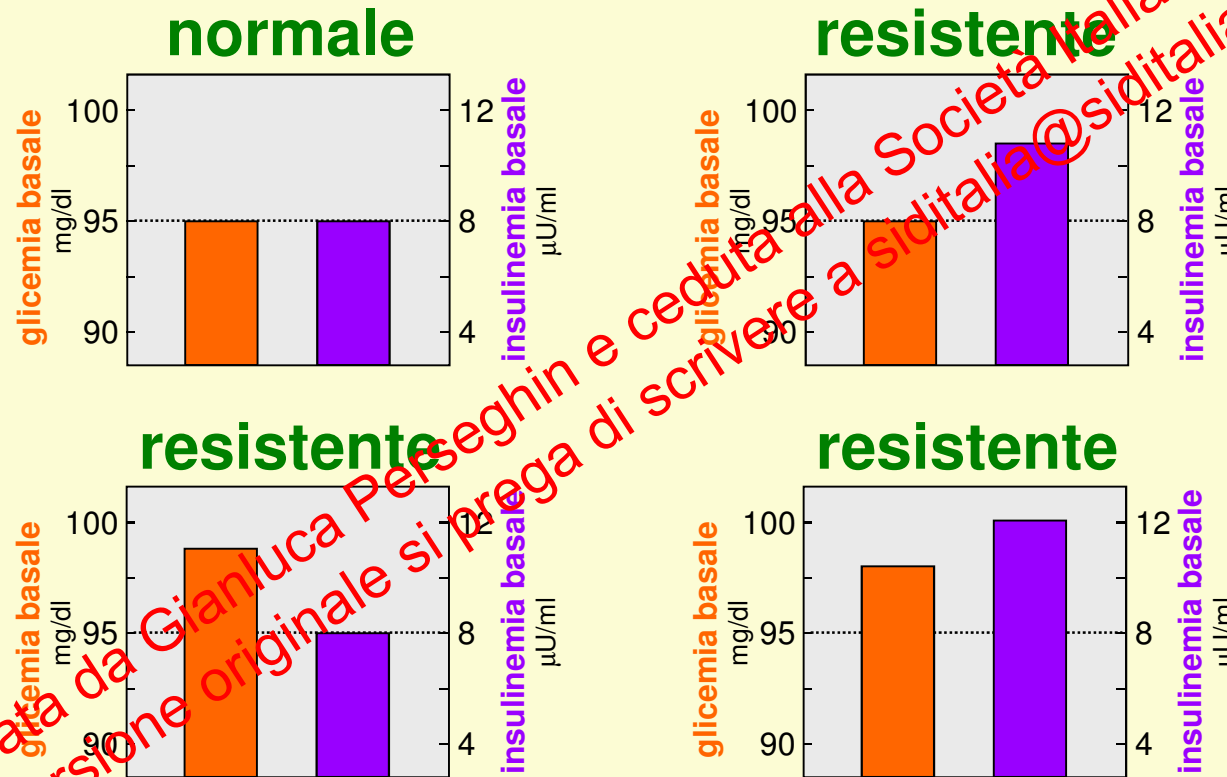
**HOMA: metodo basato
sulla semplice misura
della glicemia e
insulinemia a digiuno**



glicemia basale
insulinemia basale

Diapositiva preparata da Gianluca Perseghin e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Il principio di HOMA

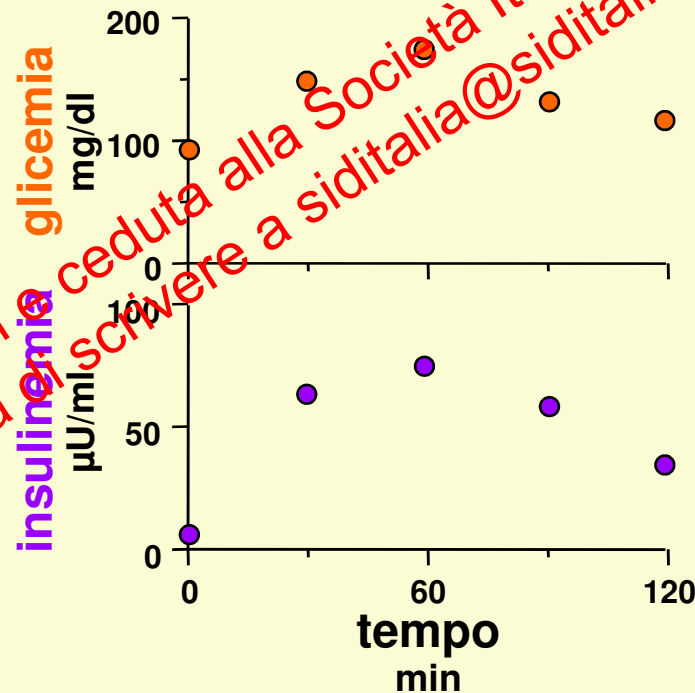


$$\text{HOMA} = \text{glicemia} \times \text{insulinemia basale}$$

HOMA: indice di **resistenza**

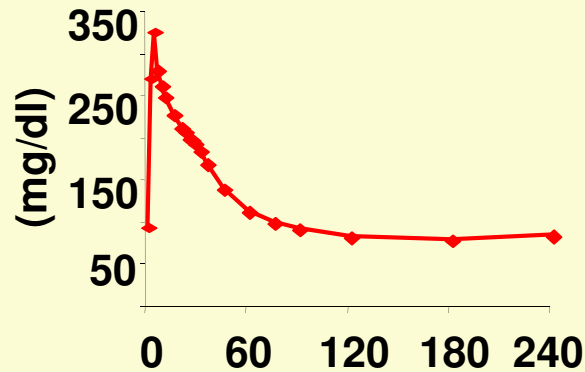
Diapositiva preparata da Gianluca Perseghin e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Il test di glucosio orale (OGTT)



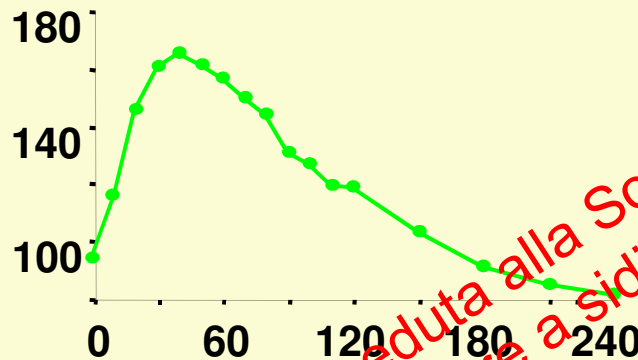
Principio: stimolare il sistema omeostatico glucosio-insulina per ricavare dalle curve plasmatiche informazione sulla sensibilità con metodi empirici o modelli matematici

IVGTT

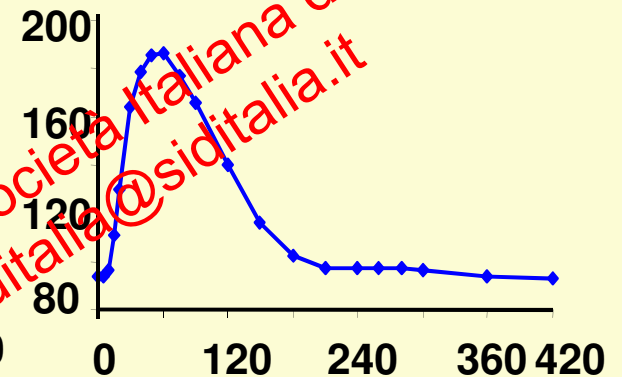


OGTT

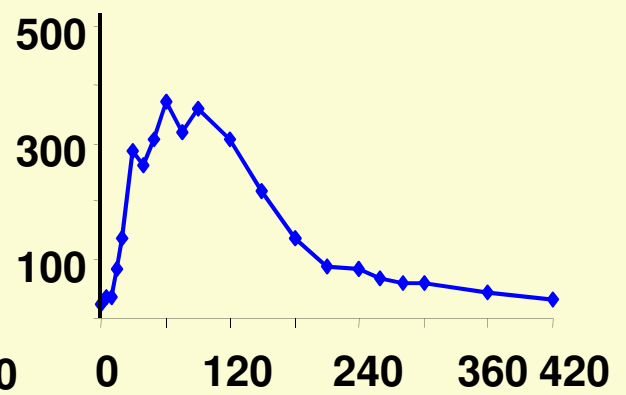
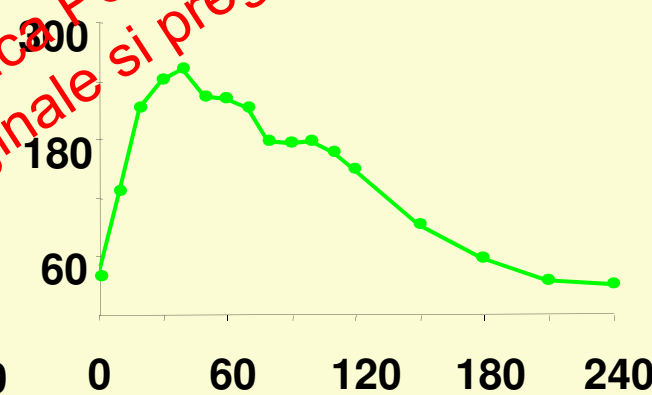
Glucose



Meal



Insulin



Bergman RN et al
Am J Physiol 1979

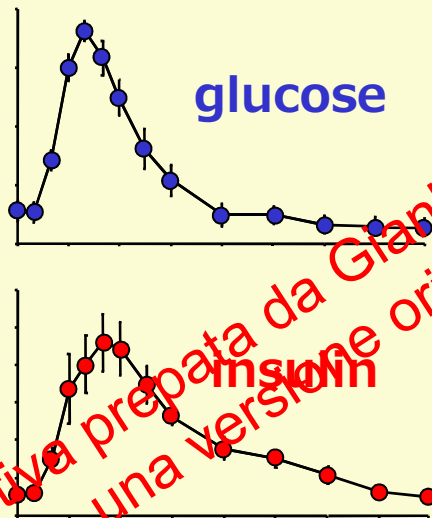
Pacini & Mari
Best Practice & Res 2003

Caumo A et al
JCEM 2000

Diapositiva preparata da Gianluca Perseghin e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

IVGTT, OGTT, Meal Test

Dynamic tests $\pm$ physiologic,
Less invasive and cheaper than the clamp
but
plasma glucose and insulin are not at steady state



model of
glucose
metabolism

model of
 β -cell
secretion

Diapositiva preparata da Gianluca Perseghin e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

CONCLUSIONS

- Insulin influences many relevant metabolic pathways in many organs and tissues
- Insulin resistance is usually regarded to an impaired effectiveness on glucose metabolism
- Insulin resistance may be assessed with golden standard techniques or by means of surrogates indices
- Awareness on the use of these surrogates indices should be guaranteed

Diapositiva preparata da Gianluca Perseghin e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it