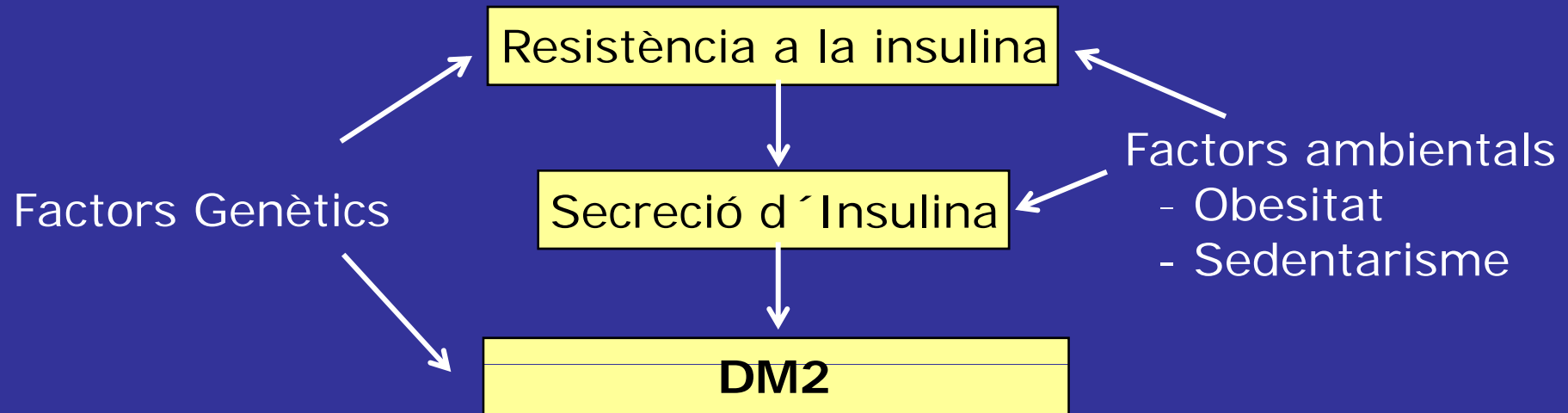


# **FISIOPATOLOGIA de la DIABETIS MELLITUS TIPUS 2**

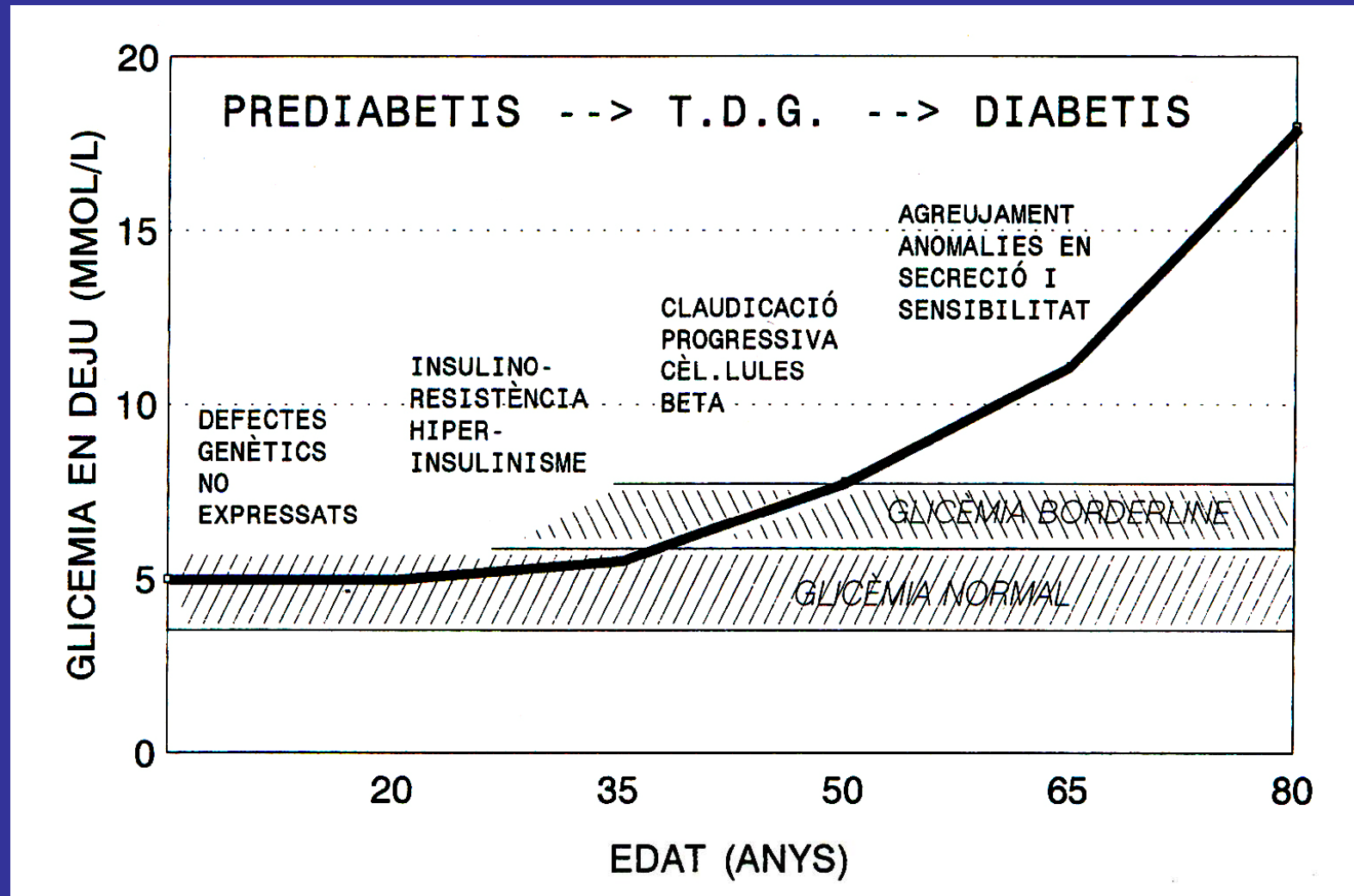
Curs Intensius de Diabetis

Març 2009

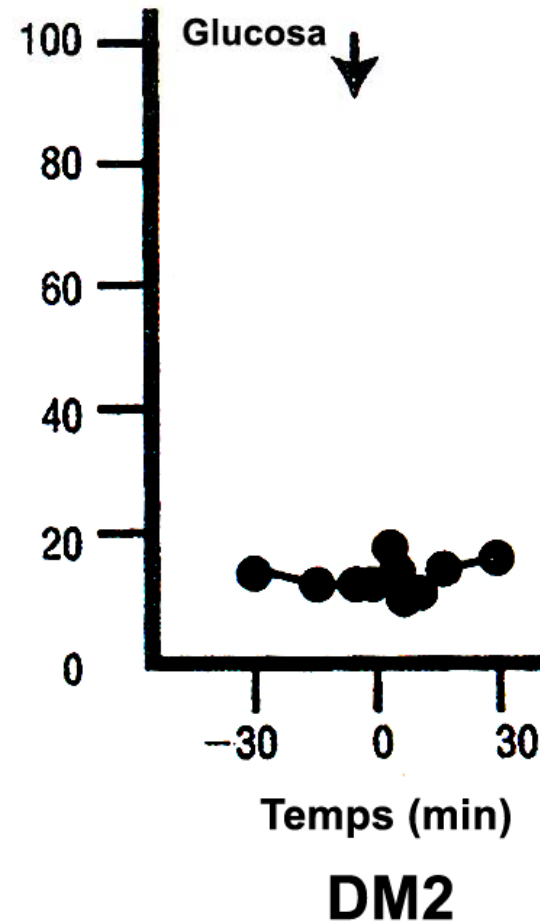
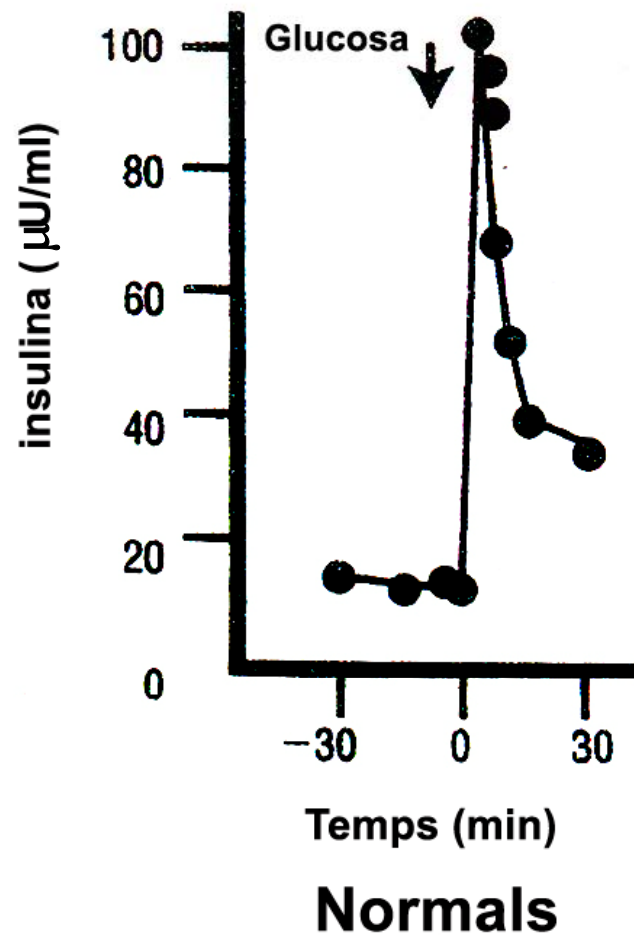
# Etiopatogènia de la DM2



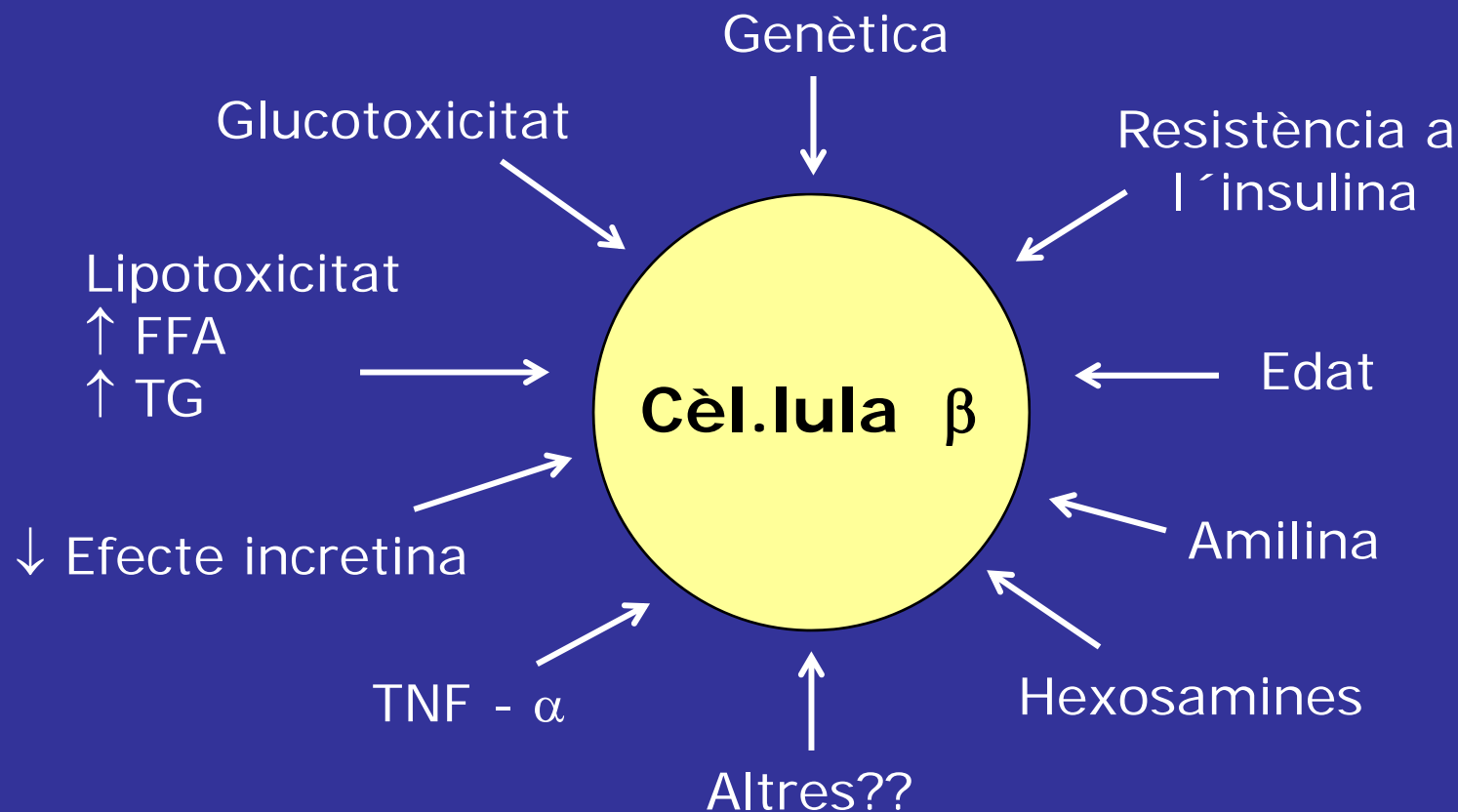
# Instauració de la DM2



# Resposta aguda d'insulina després de glucosa i. v.

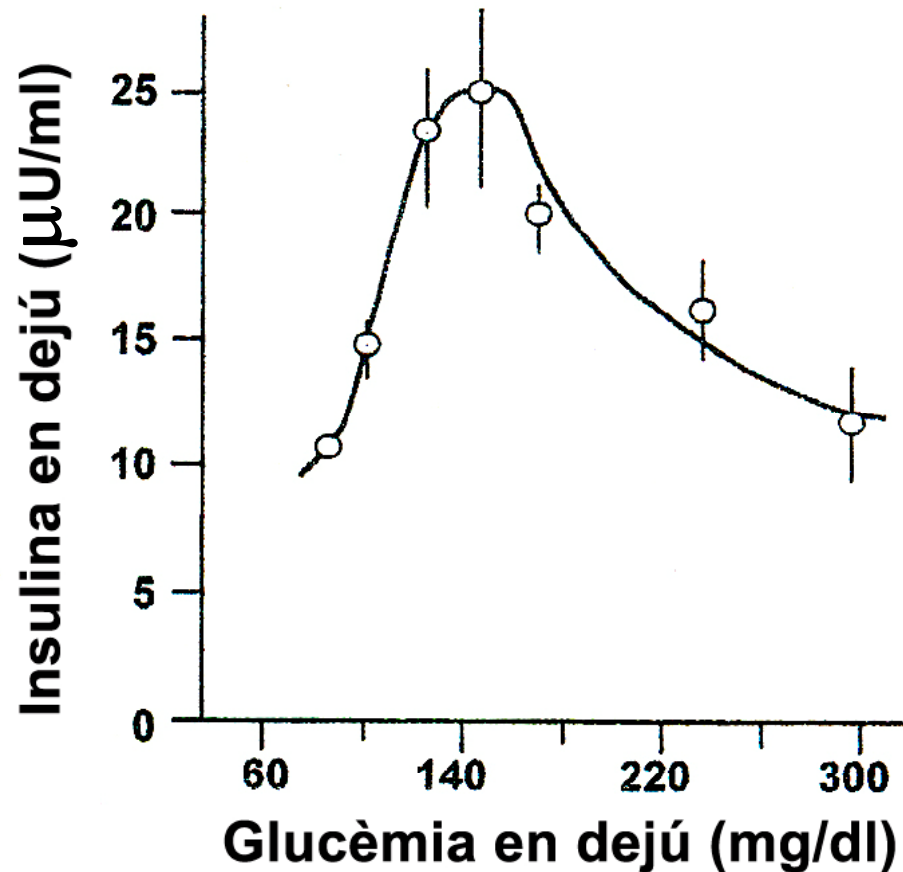


# Factors implicats en el deteriorament progressiu de la secreció d'insulina en la DM2

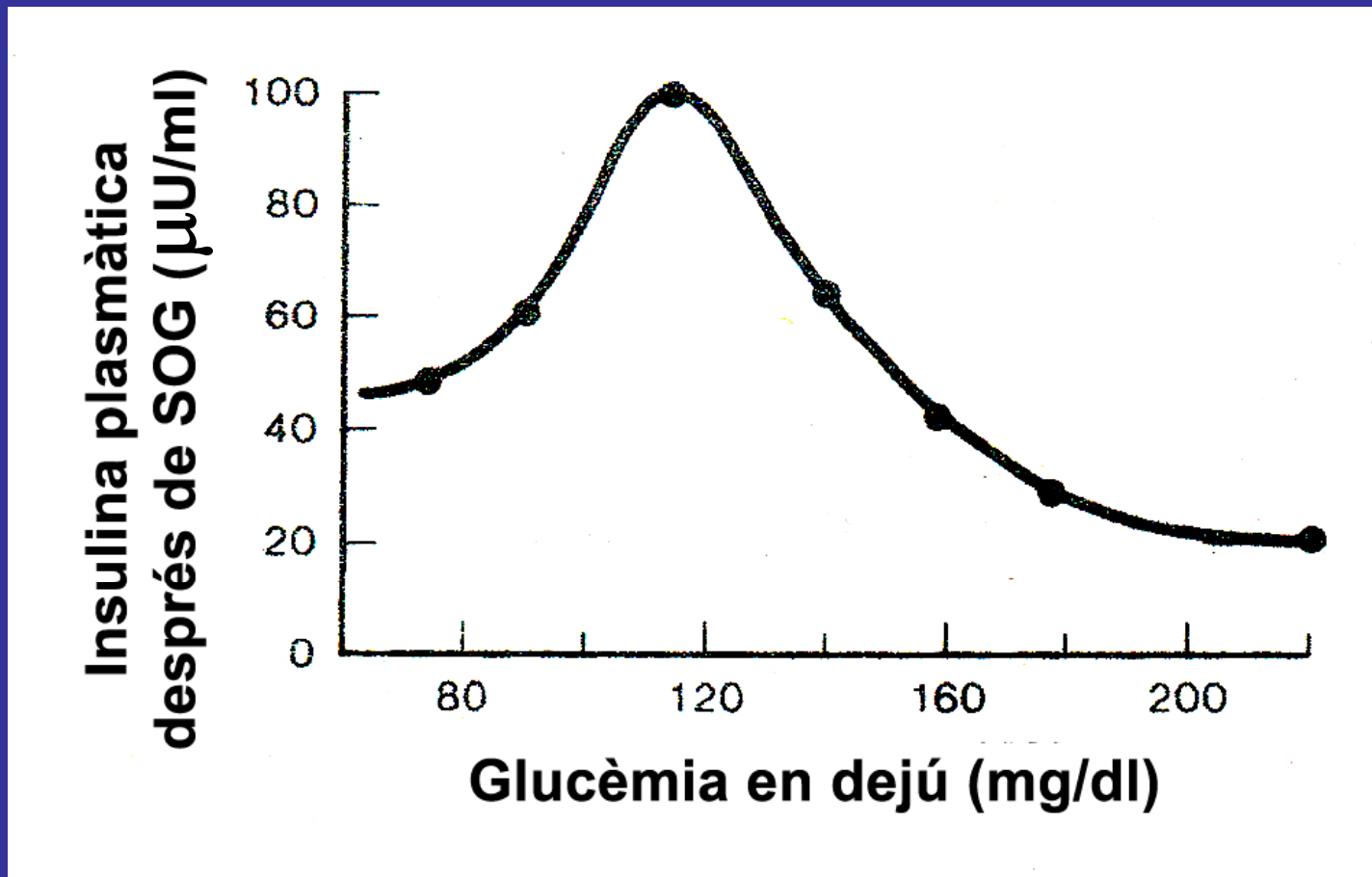


# Resistència a l'insulina

# Relació entre les concentracions de glucèmia en dejú i d'insulina en normals, en IHC i en DM2



# Relació entre les concentracions de glucèmia en dejú i d'insulina en normals, en IHC i en DM2





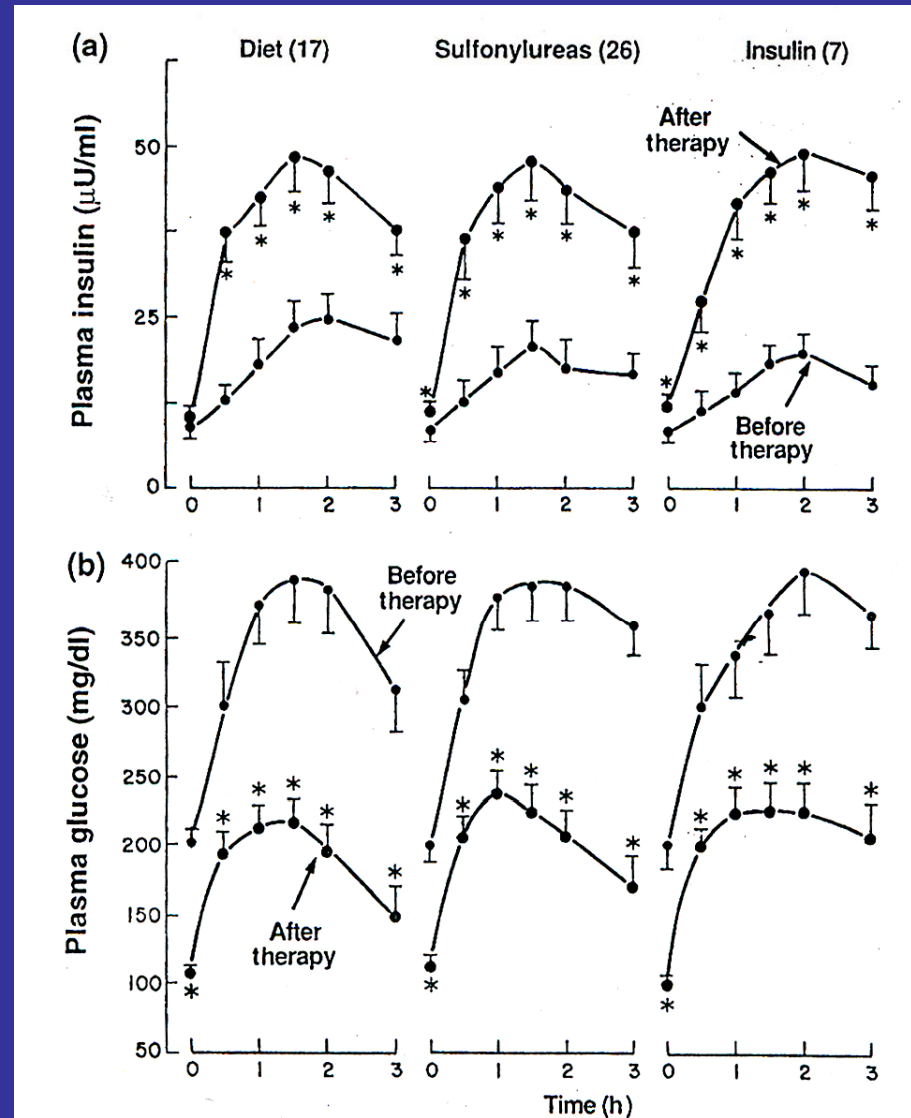
# Factors genètics

# Factors genètics

- Familiars de primer grau (risc 15-40%)
- Bessons monocigots (risc 90%)
- Grups ètnics (indis pima, etc)
- MODY (gen glucoquinasa, risc 40-50%)

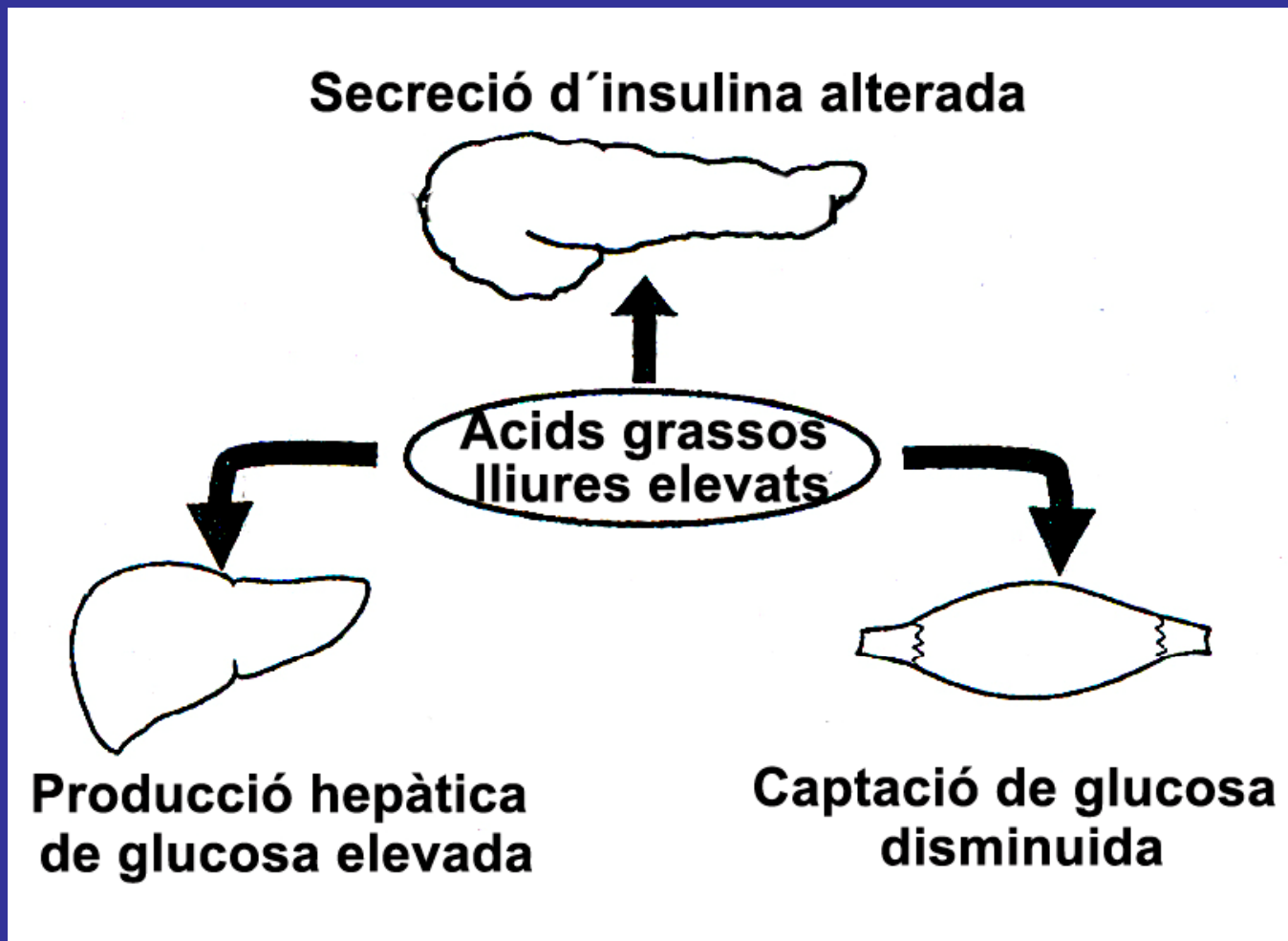
# Glucotoxicitat

# Efecte del control glucèmic sobre la secreció d'insulina

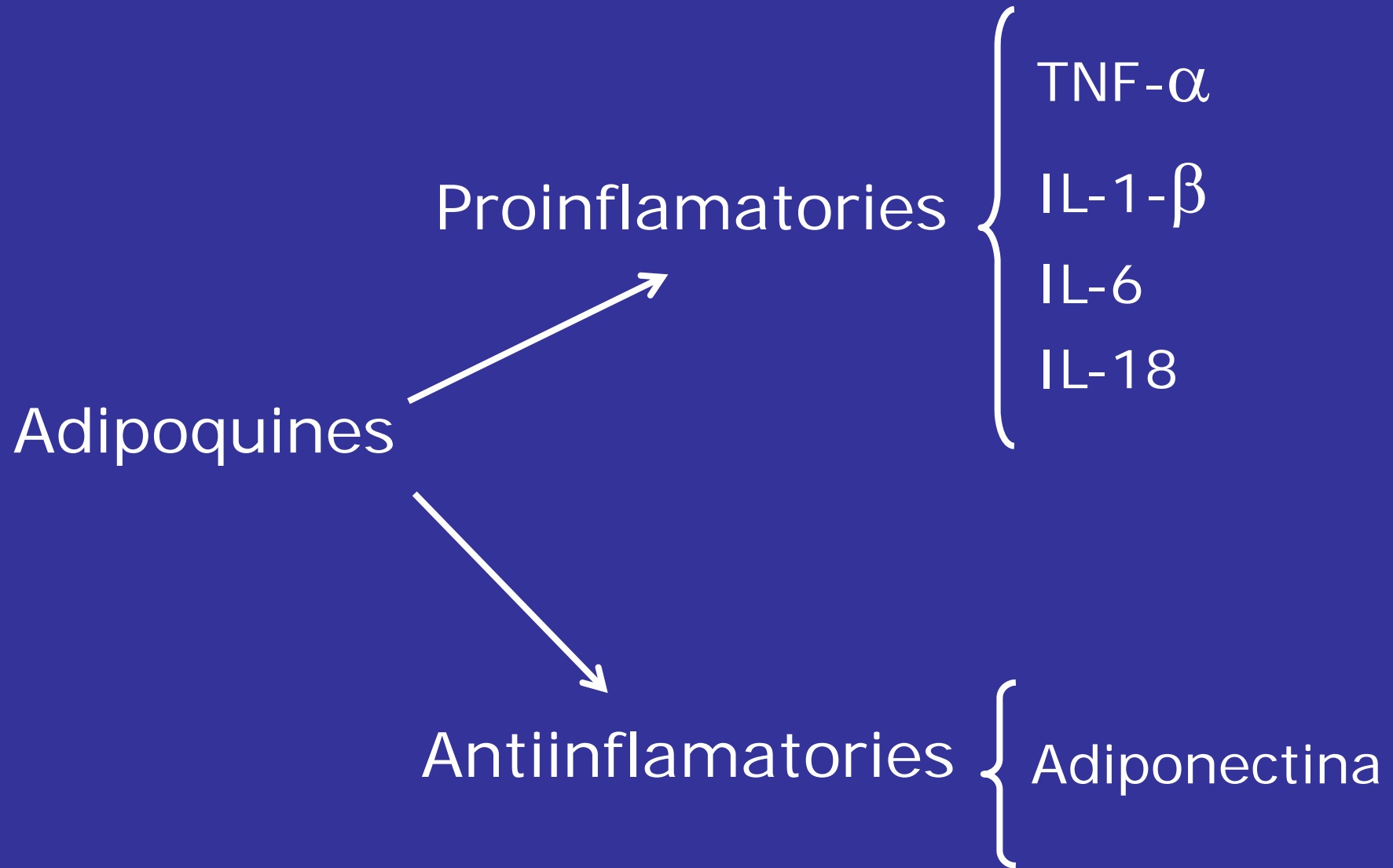


# Lipotoxicitat

# Efecte deletori d'èlevacions prolongades d'àcids grassos lliures



# Adipoquines





# Incretines

# El GLP-1 i el GIP són les dos incretines principals

## GLP-1

- Secretat per les cèl·lules L del intestí distal (íleon i colon)
- Estimula l'alliberació d'insulina dependent de glucosa
- Suprimeix la producció hepàtica de glucosa inhibint la secreció de glucagó de forma dependent de glucosa
- Potència la proliferació i la supervivència de la cèl·lula beta en models animals i illots humans

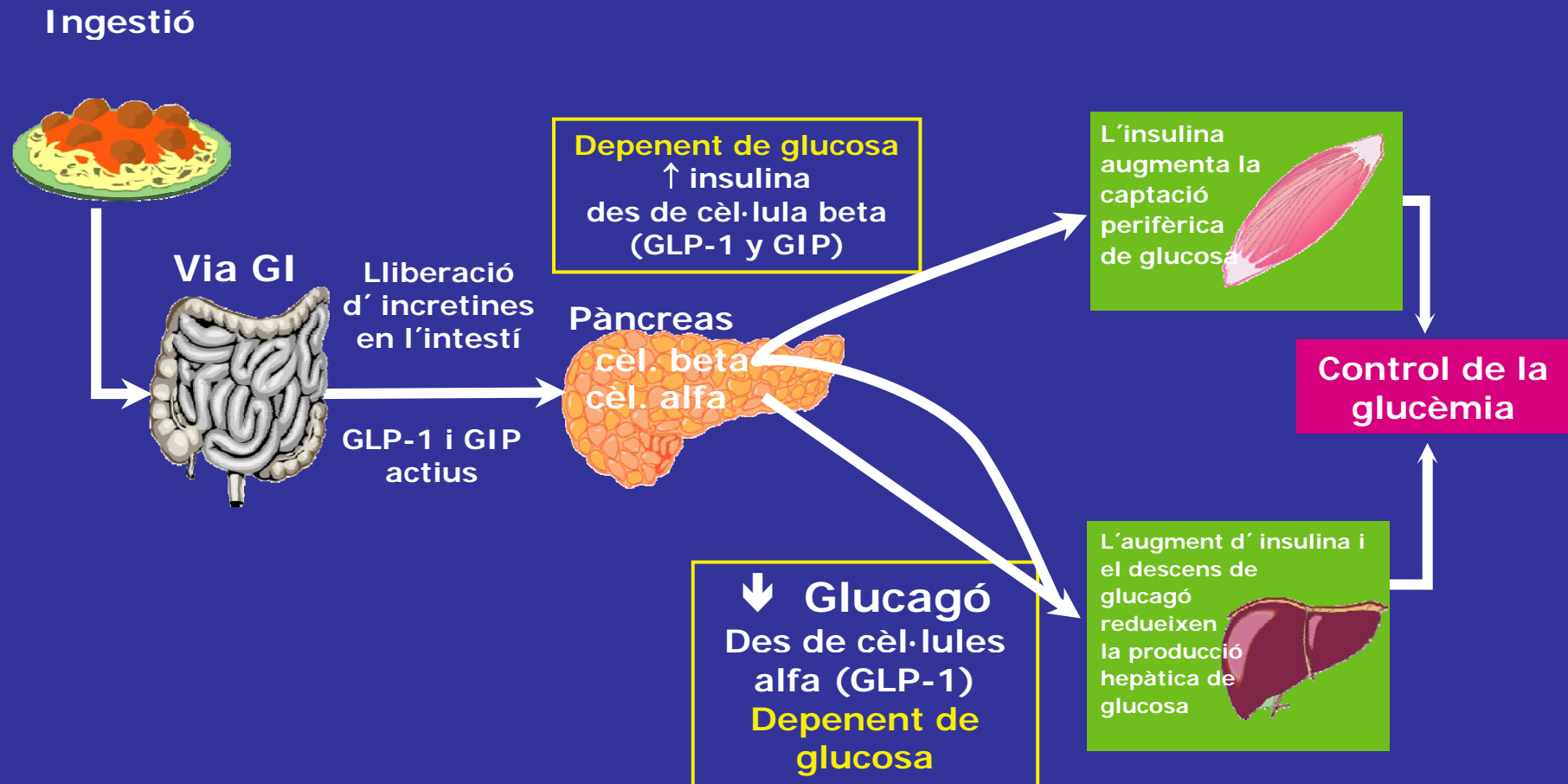
## GIP

- Secretat per les cèl·lules K del intestí proximal (duode)
- Estimula l'alliberació d'insulina dependent de glucosa
- Potència la proliferació i la supervivència de la cèl·lula beta en les cel·lules dels illots

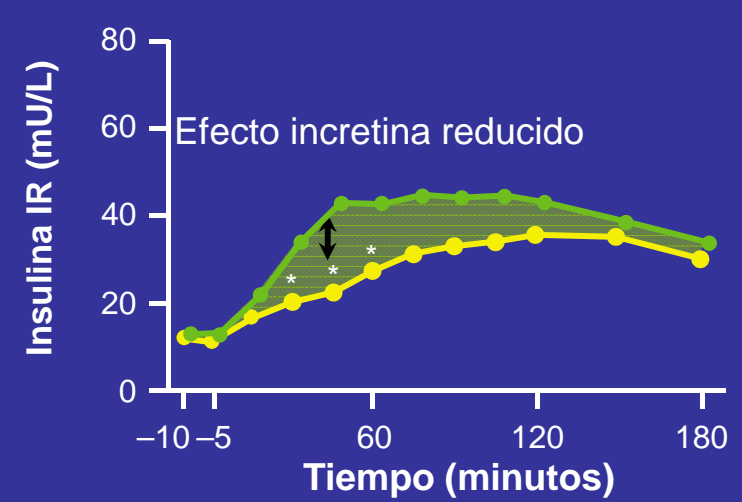
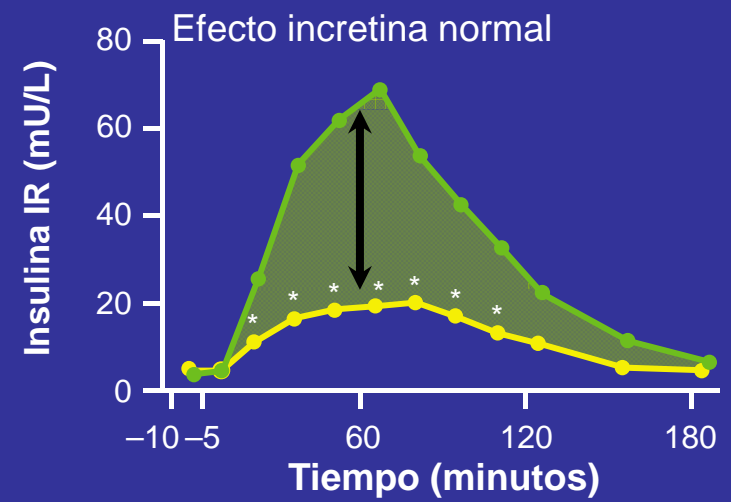
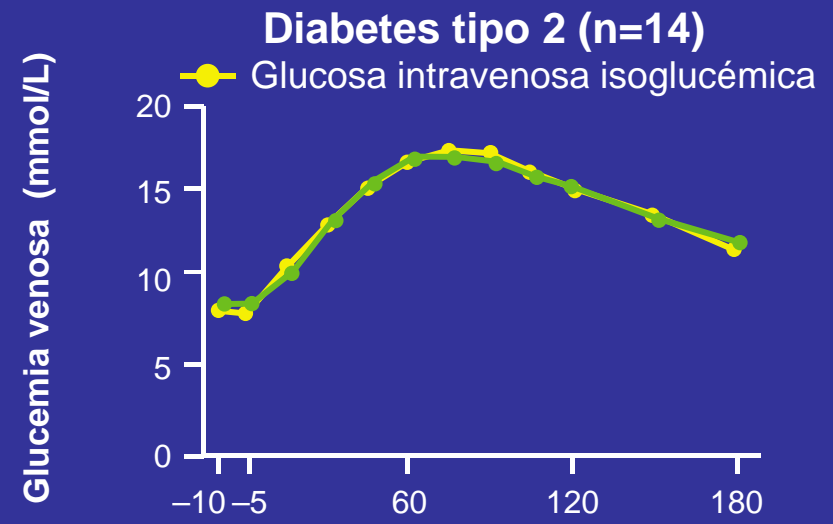
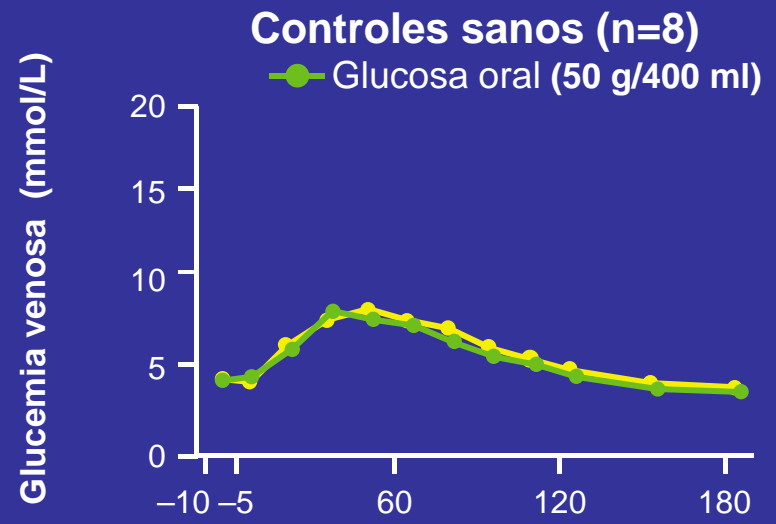
**GLP-1=péptido parecido al glucagón 1; GIP=polipéptido insulínotropo dependientes de glucosa**

Drucker DJ *Diabetes Care* 2003;26:2929–2940; Ahrén B *Curr Diab Rep* 2003;3:365–372; Drucker DJ *Gastroenterology* 2002;122:531–544; Farilla L et al *Endocrinology* 2003;144:5149–5158; Trümper A et al *Mol Endocrinol* 2001;15:1559–1570; Trümper A et al *J Endocrinol* 2002;174:233–246.

# Les incretines regulen l'homeostasi de la glucosa amb efectes sobre la funció de les cèl·lules dels illots



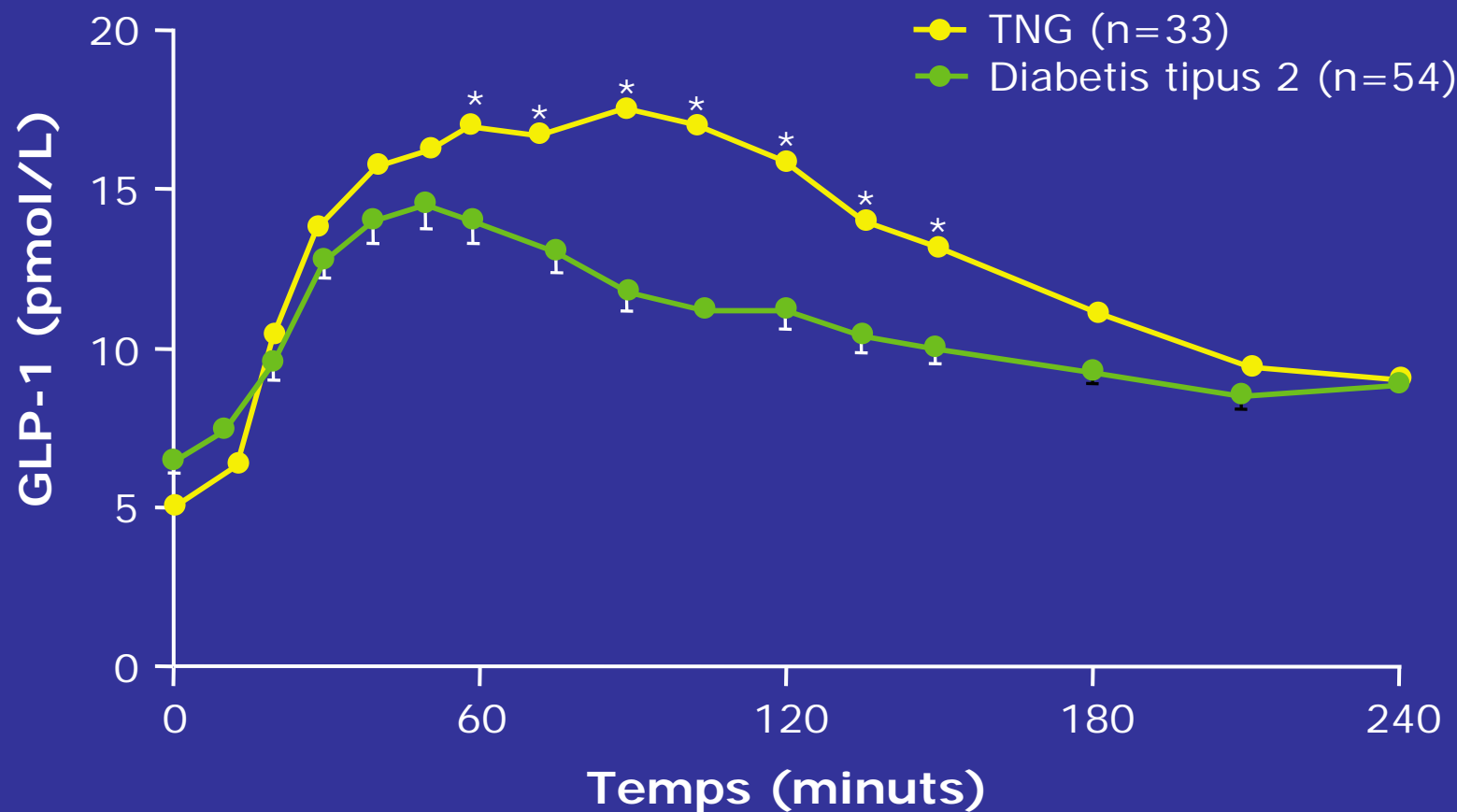
# L'efecte incretina després de glucosa oral està reduït en la DM2



\* $p \leq 0,05$  frente al valor respectivo tras la carga oral  
 IR=inmunorreactiva

Nauck M et al *Diabetologia* 1986;29:46-52.

# Nivells de GLP-1 reduïts en la DM2



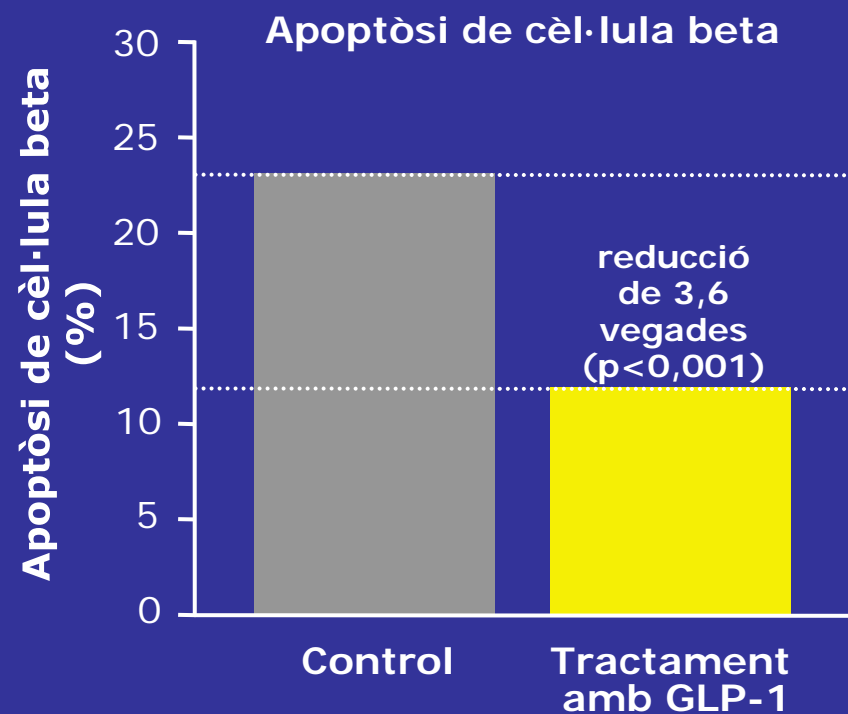
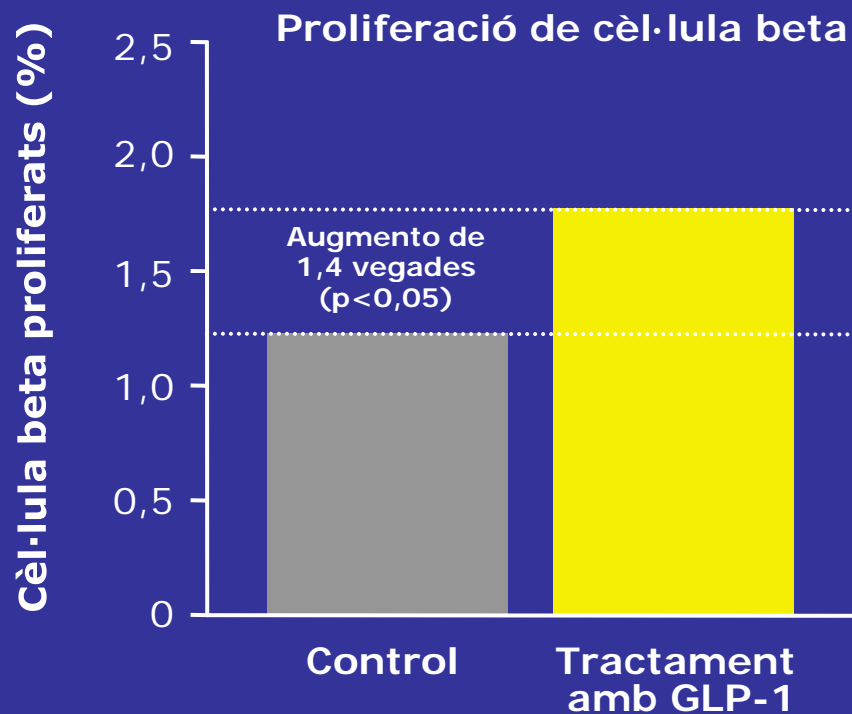
\*p<0,05, diabetis tipus 2 davant a TNG

Inici de menjar en temps 0 i final de menjar a les 10–15 minuts.

Toft-Nielsen M-B et al *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3717–3723.

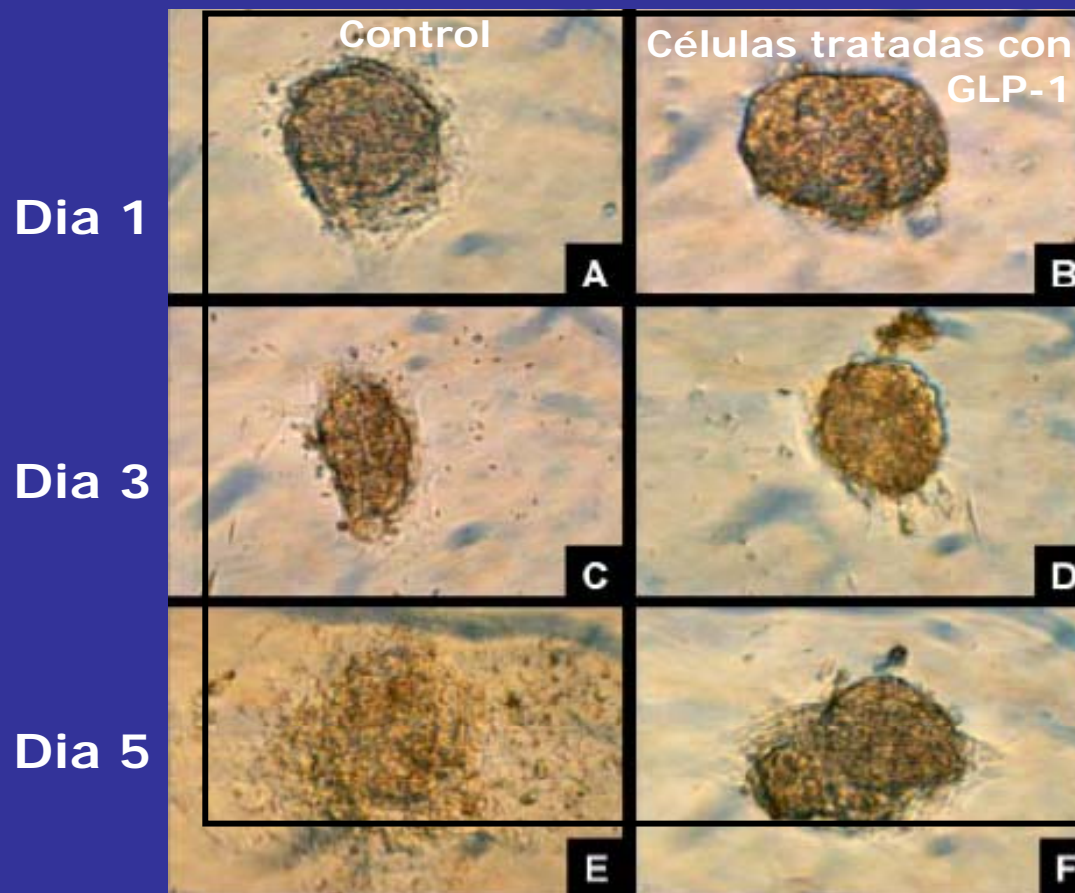
TNG: Tolerancia Normal a la Glucosa

# El GLP-1 augmenta la proliferació i inhibeix l'apoptosi de la cèl·lula beta en rates diabètiques Zucker



Estudi en rates diabètiques Zucker que van rebre una infusió de dos dies de GLP-1 o serum salí, seguit d'una prova de tolerància a la glucosa. Farilla L et al *Endocrinology* 2002;143:4397-4408.

# El GLP-1 preservà la morfologia de les cèl·lules dels illots humans *in vitro*



Els illots tractats amb GLP-1 en cultius varen mantenir l'integritat durant mes temps.