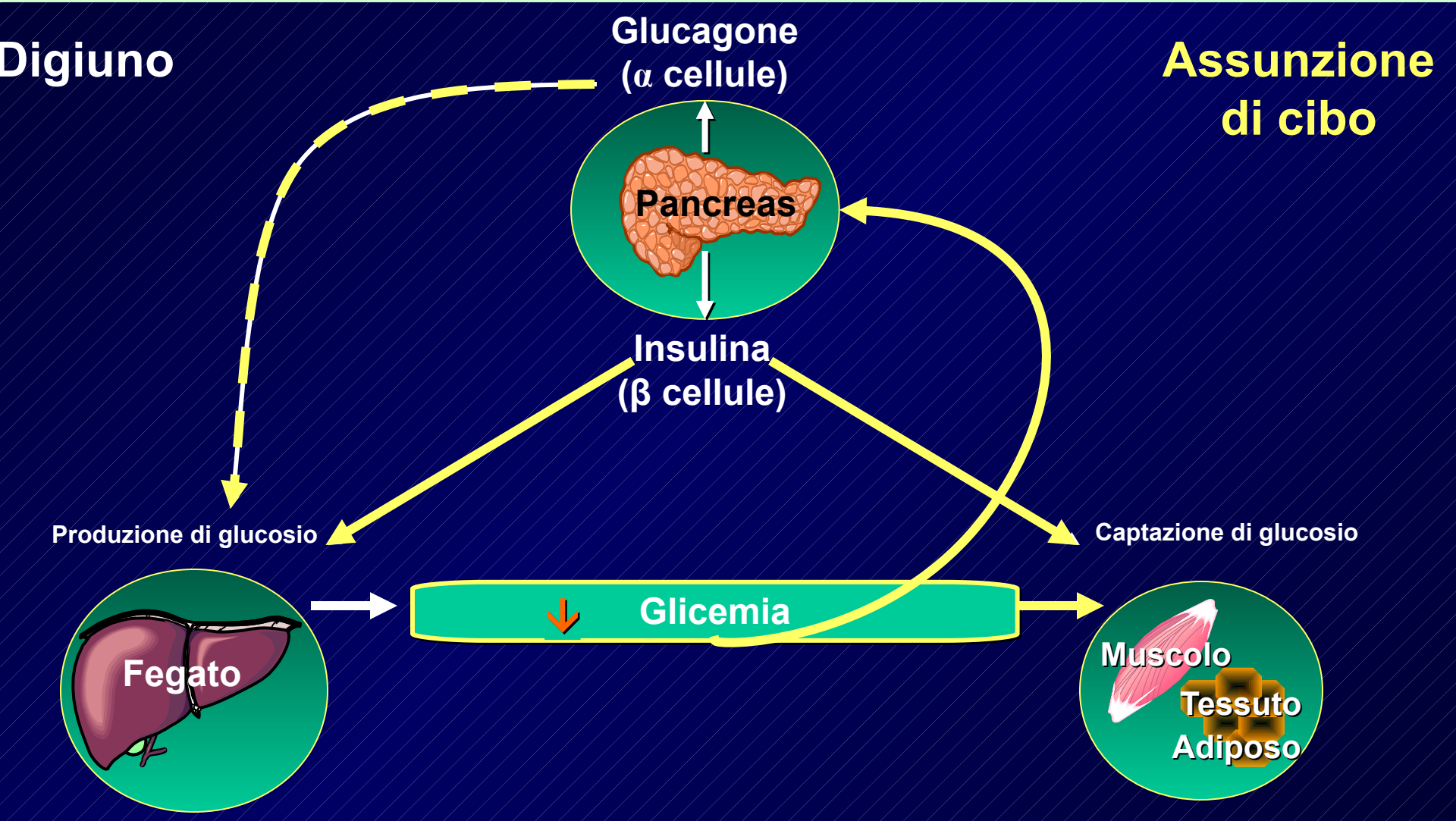
• Nuovi approcci terapeutici nel DM Tipo 2

- Dottor Federico BALDI
- Direttore S.C. Endocrinologia e Diabetologia ASL VC

Sommario

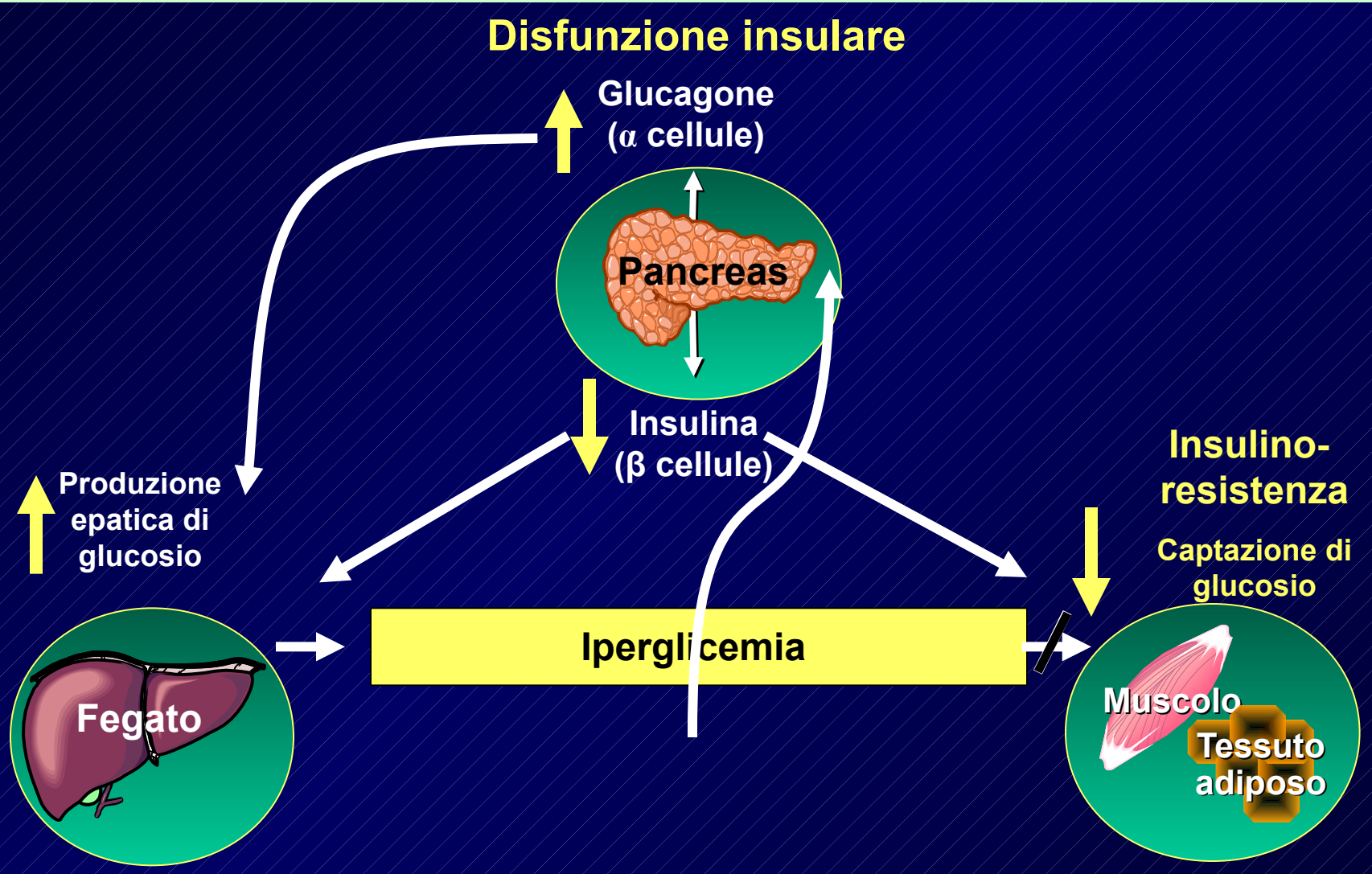
- Fisiologia e fisiopatologia del diabete di tipo 2
- Ruolo delle incretine nell'omeostasi del glucosio

Insulina e Glucagone regolano l'omeostasi del glucosio



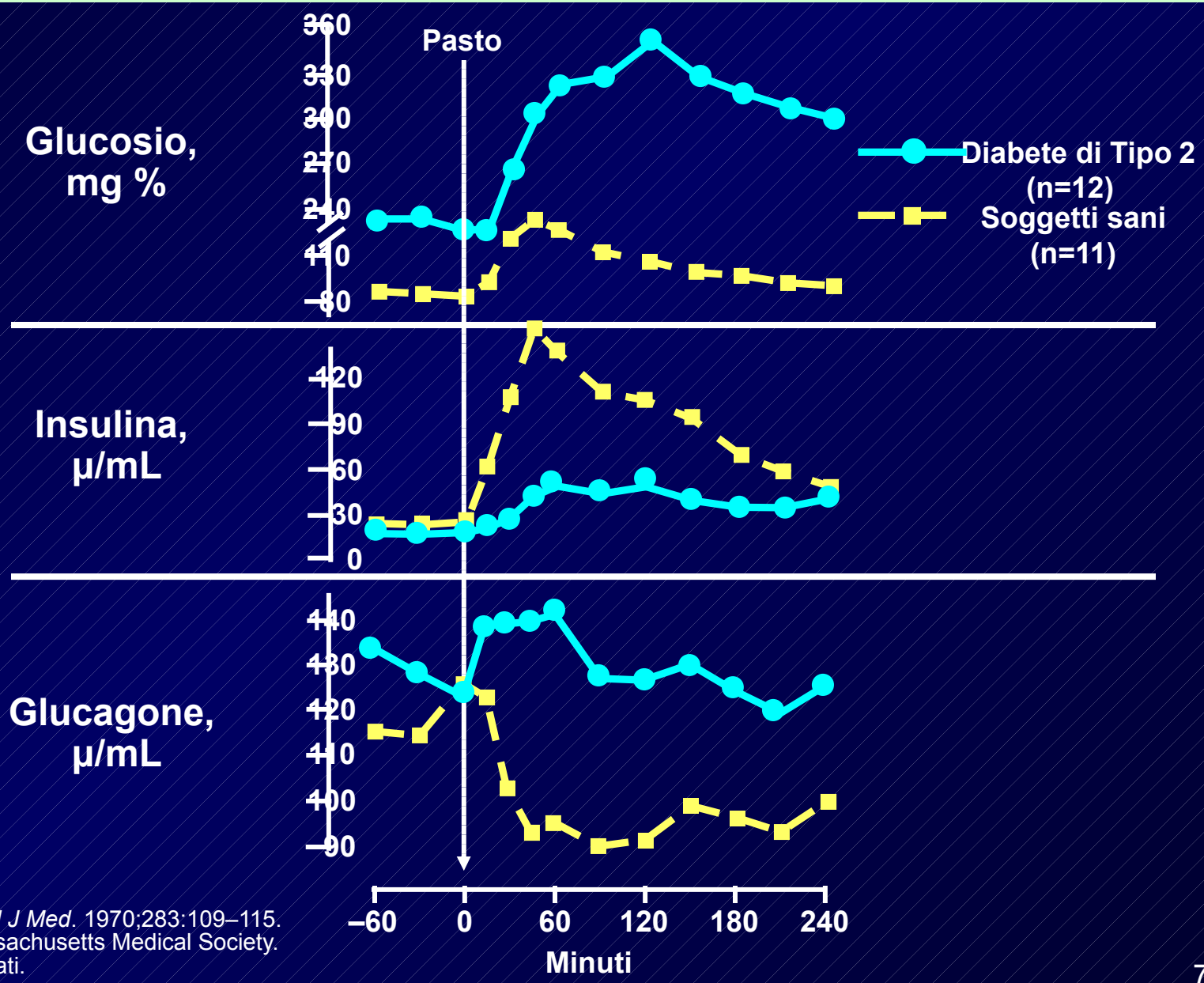
Porte D Jr, Kahn SE. *Clin Invest Med*. 1995;18:247–254.
Adattato da Kahn CR, Saltiel AR. In: Kahn CR et al, eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2005:145–168.

Principali difetti fisiopatologici nel Diabete di Tipo 2



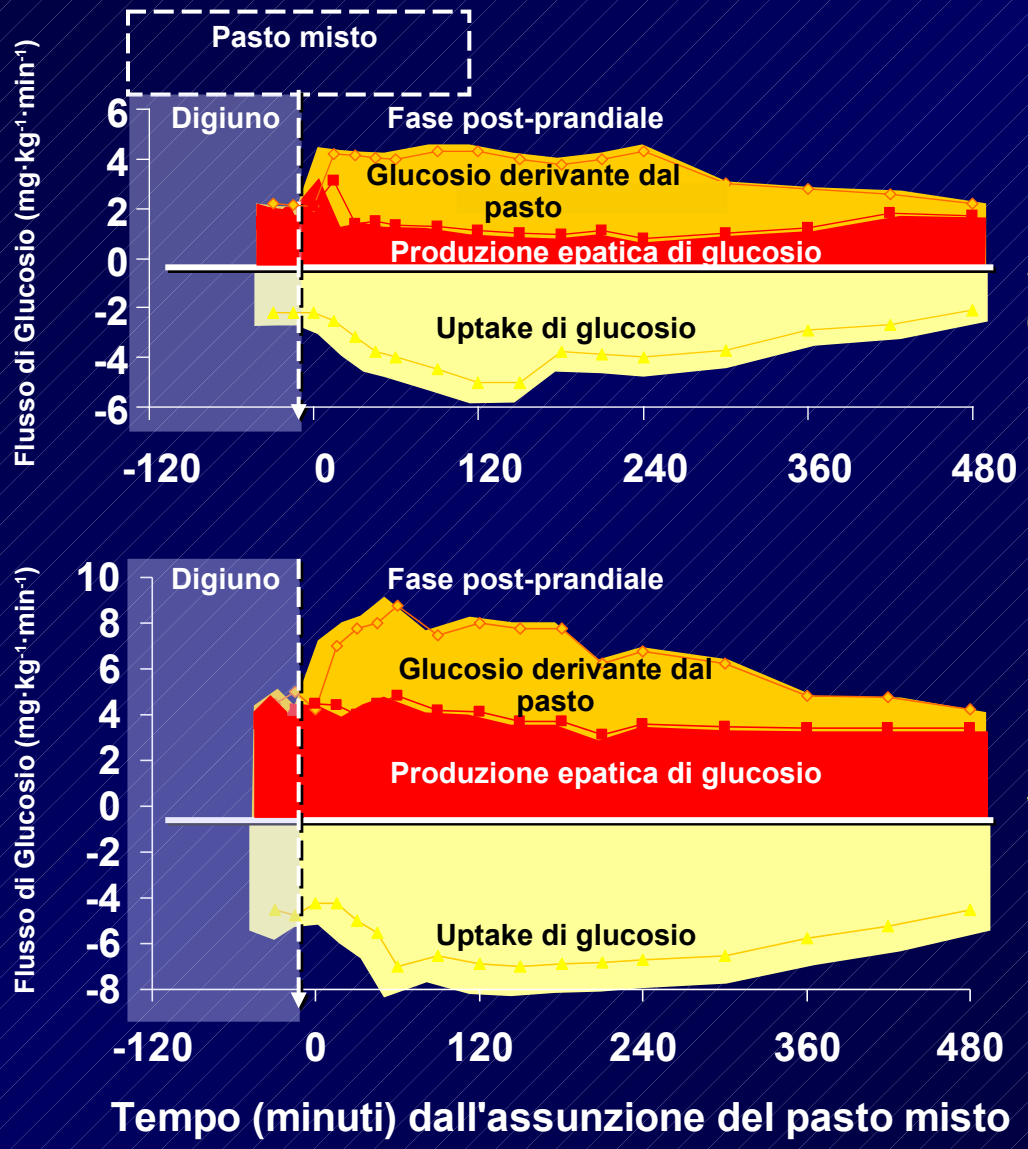
Adattato da Kahn CR, Saltiel AR. In: Kahn CR et al, eds.
Joslin's Diabetes Mellitus. 14th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2005:145–168;
Del Prato S, Marchetti P. *Horm Metab Res*. 2004;36:775–781; Porte D Jr, Kahn SE. *Clin Invest Med*. 1995;18:247–254.

Ridotta secrezione di insulina, elevato rilascio di glucagone, e iperglicemia nel Diabete di Tipo 2



Adattato nel 2006 da
Müller WA et al. *N Engl J Med*. 1970;283:109–115.
Copyright © 1970 Massachusetts Medical Society.
Tutti i diritti sono riservati.

La produzione epatica di glucosio è aumentata nel Diabete di tipo 2



Soggetti non diabetici di controllo

Soggetti diabetici

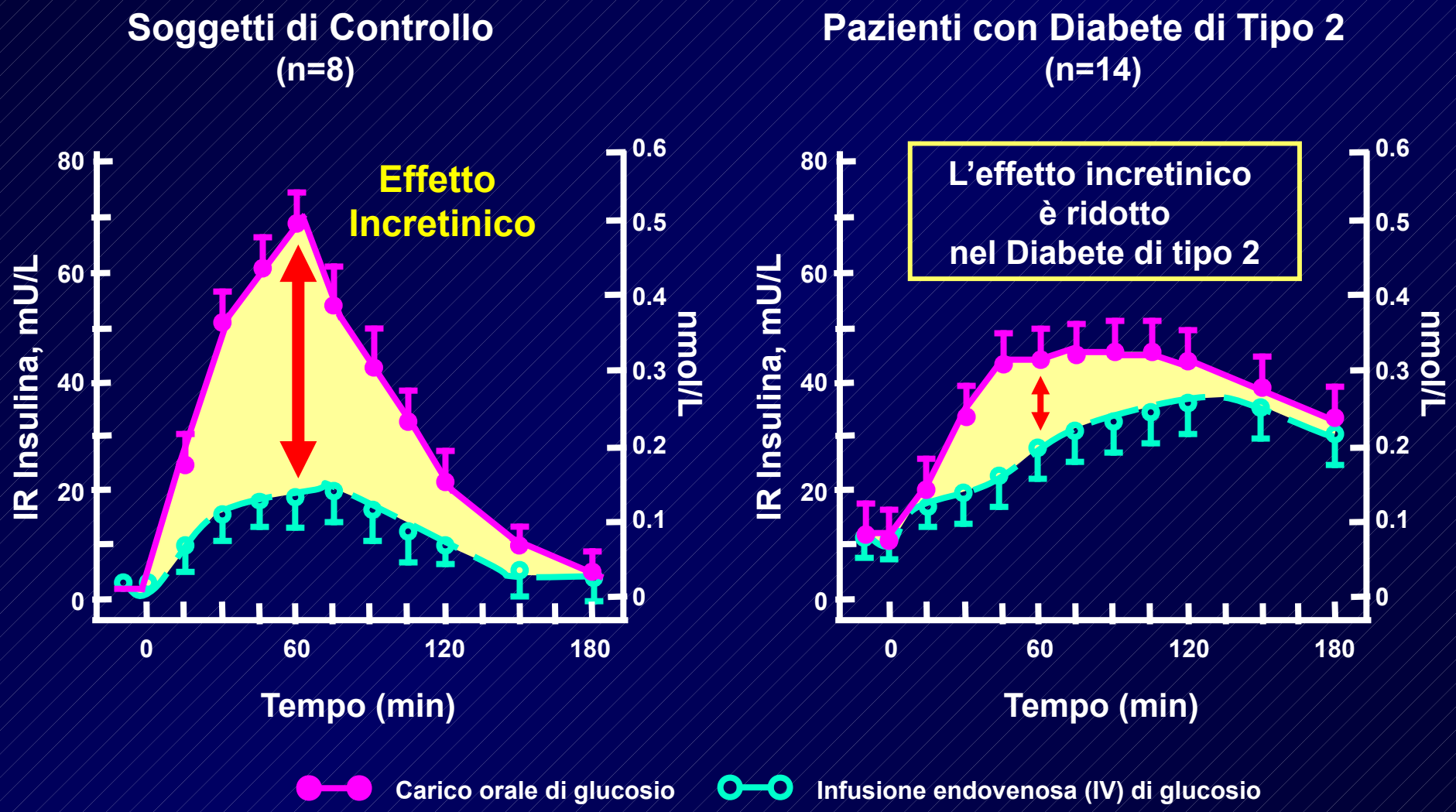
Adattato da Pehling G et al. *J Clin Invest*. 1984;74:985–991.

Sommario

Fisiologia e fisiopatologia del diabete di tipo 2

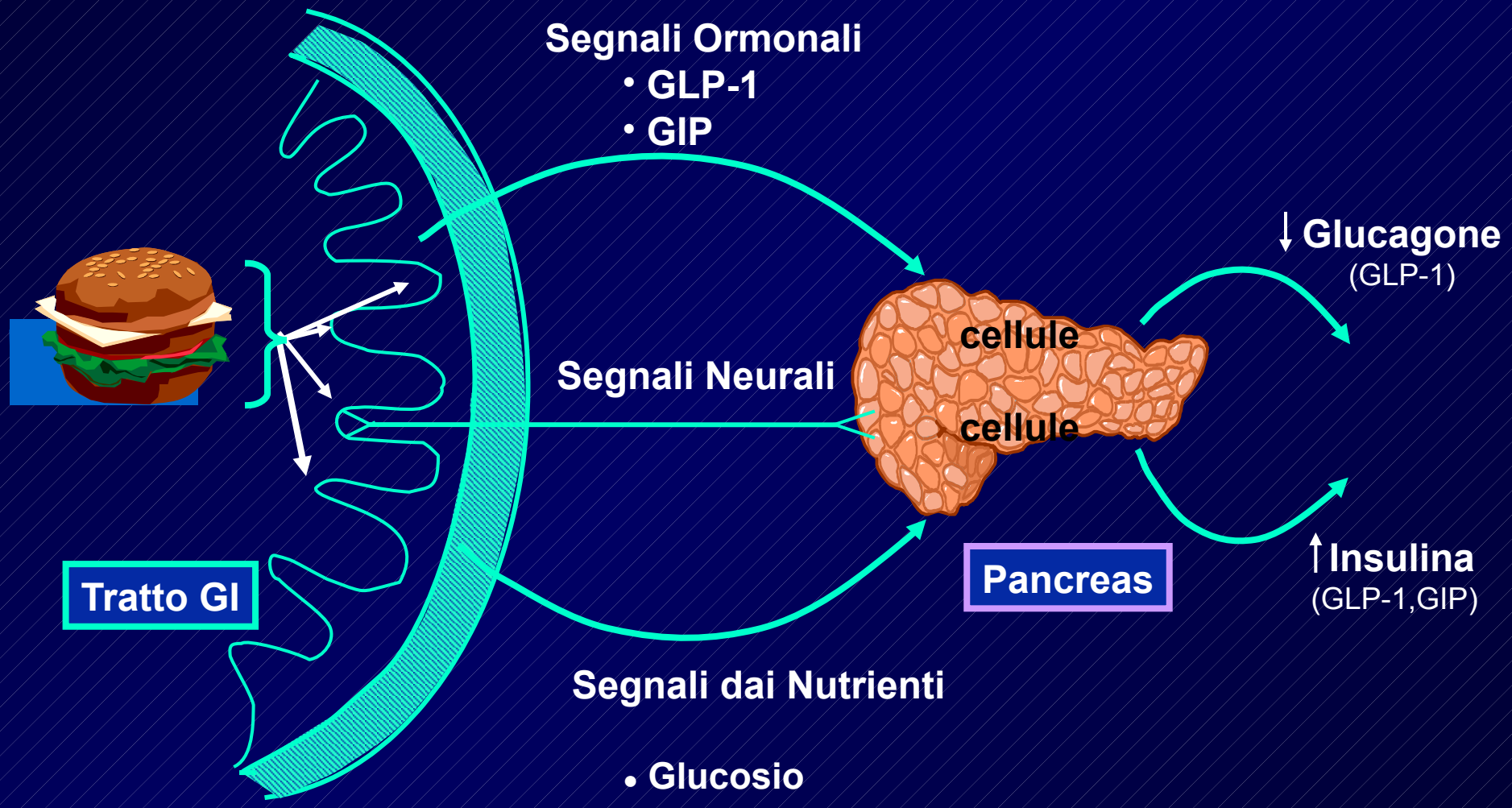
Ruolo delle incretine nell'omeostasi del glucosio

L'asse delle incretine in soggetti con e senza Diabete di Tipo 2



IR=Immuno-Reattiva.
Adattato da Nauck M et al. *Diabetologia*. 1986;29:46–52. Copyright © 1986 Springer-Verlag.

Le incretine regolano i livelli di Insulina e Glucagone



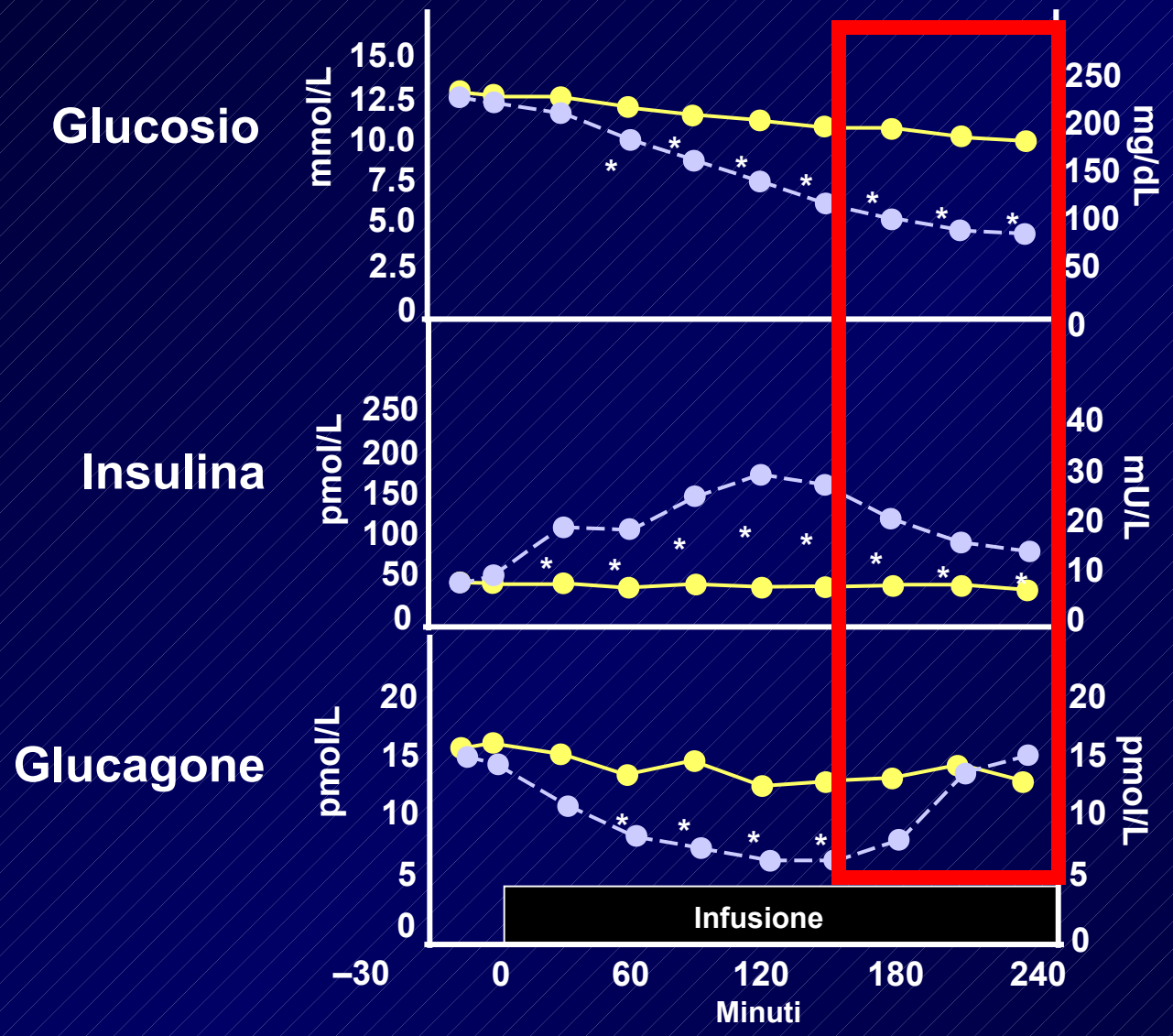
GLP-1 = glucagon-like peptide-1; GIP = glucose-dependent insulinotropic polypeptide
Adattato da Kieffer T. *Endocrine Reviews*. 1999;20:876–913. Drucker DJ. *Diabetes Care*. 2003;26:2929–2940. Nauck MA et al. *Diabetologia*. 1993;36:741–744. Adattato da Creutzfeldt W. *Diabetologia*. 1979;16:75–85. Copyright © 1979 Springer-Verlag.

Effetti dimostrati degli ormoni incretine GLP-1 e GIP

GLP-1	GIP
▪ Rilasciato dalle cellule L del tratto gastrointestinale distale (ileo, colon) ▪ Stimola la risposta insulinica delle β cellule attraverso un meccanismo glucosio-dipendente ▪ Inibisce lo svuotamento gastrico ▪ Riduce l'assunzione di cibo e l'aumento di peso ▪ Inibisce la secrezione di glucagone dalle α cellule attraverso un meccanismo glucosio-dipendente ▪ Effetto positivo sulla proliferazione delle β-cellule in modelli preclinici	▪ Rilasciato dalle cellule K del tratto gastorintestinale prossimale (duodeno) ▪ Stimola la risposta insulinica dalle β cellule attraverso un meccanismo glucosio-dipendente ▪ Ha effetti minimi sullo svuotamento gastrico ▪ Non ha effetti significativi sulla sazietà e sul peso corporeo ▪ Sembra non essere in grado di inibire la secrezione di glucagone dalle α cellule ▪ Effetto positivo sulla proliferazione delle β-cellule in modelli preclinici

Meier JJ et al. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004;18:587–606; Drucker DJ. *Diabetes Care*. 2003;26:2929–2940.
Farilla L et al. *Endocrinology.* 2003;144:5149–5158.

Effetti dell'infusione di GLP-1 sui livelli di insulina e glucagone in pazienti con Diabete di Tipo 2



Placebo

GLP-1

*$P<0.05$

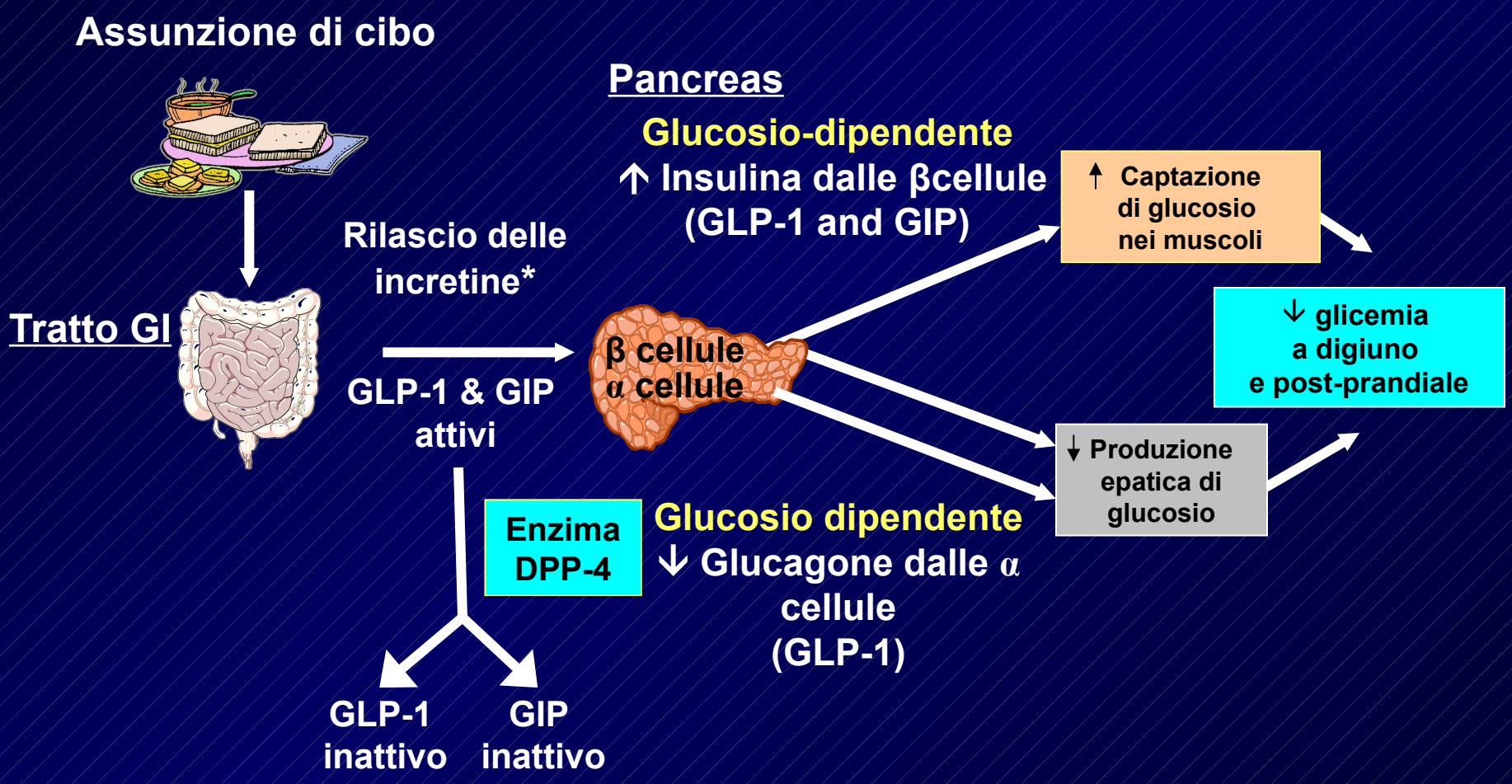
Pazienti con Diabete di tipo 2 (N=10)

Quando i livelli di glucosio si avvicinano alla norma, i livelli di insulina si riducono

Quando i livelli di glucosio si avvicinano alla norma, i livelli di glucagone tornano ad aumentare

Adattato da Nauck MA et al. *Diabetologia*. 1993;36:741–744. Copyright © 1993 Springer-Verlag.

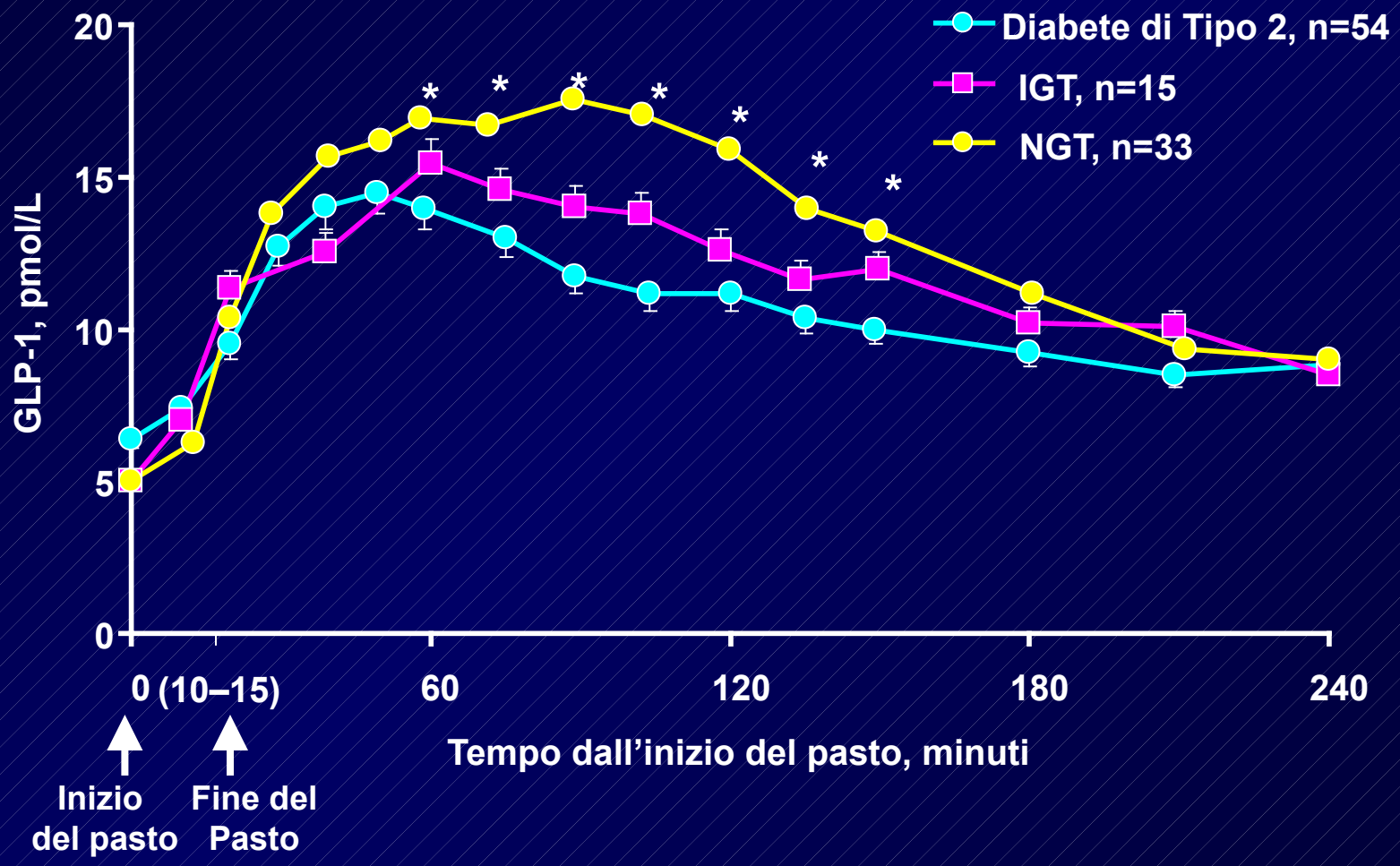
Ruolo delle incretine nell'omeostasi del glucosio



*Le Incretine vengono rilasciate anche durante il giorno a livelli basali.

Adattato da **Kieffer** TJ, Habener JF. *Endocr Rev*. 1999;20:876–913; Ahrén B. *Curr Diab Rep*. 2003;2:365–372; Drucker DJ. *Diabetes Care*. 2003;26:2929–2940; Holst JJ. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;18:430–441.

Ridotti livelli post-prandiali del GLP-1 in pazienti con Diabete di tipo 2



*P<0.05, Diabete di Tipo 2 vs NGT.

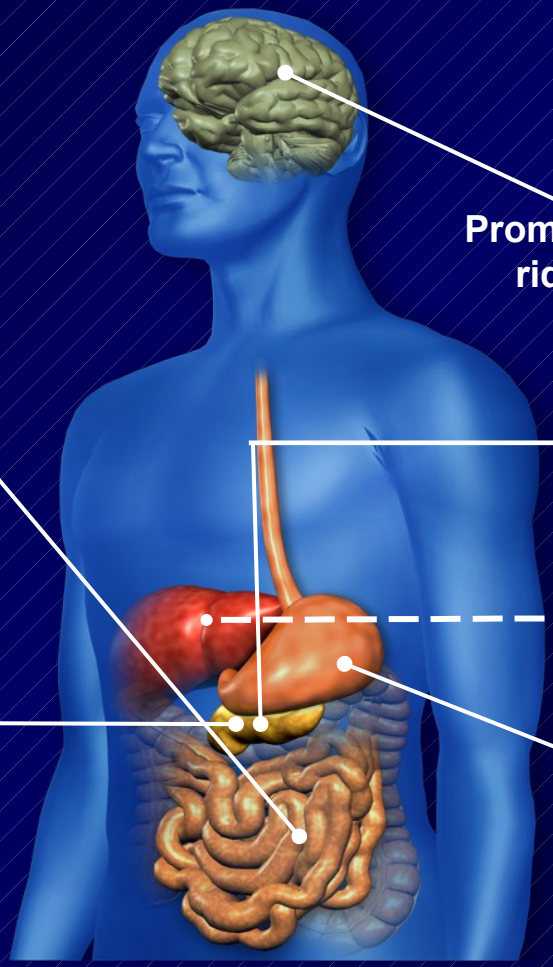
Riprodotto con il permesso di Toft-Nielsen MB **et al**. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3717–3723.

Copyright © 2001, The Endocrine Society.

Sommario

- Le incretine principali sono due: GLP-1 e GIP
- Il rilascio delle incretine ha effetti positivi sull'omeostasi del glucosio grazie ad una regolazione fisiologica della secrezione insulinica dalle β cellule attraverso un meccanismo glucosio-dipendente
- Il GLP-1 regola anche la secrezione di glucagone dalle α cellule attraverso un meccanismo glucosio-dipendente
- L'asse delle incretine risulta alterato nel Diabete di tipo 2: in particolare si osserva una riduzione del GLP-1; il GIP non risulta ridotto
- La risposta della cellula beta al GLP-1 è conservata, mentre la risposta al GIP è alterata

Effetti del GLP-1 negli uomini: comprendere il ruolo glucoregolatorio delle incretine



GLP-1 secreted upon the ingestion of food

↓ Beta-cell workload

↑ Beta-cell response

Promuove la sazietà e riduce l'appetito

Alpha cellule: ↓ secrezione postprandiale di glucagone

Fegato: ↓ Glucagone riduce la produzione epatica di glucosio

Beta cellule: aumenta la secrezione glucosio dipendente d'insulina

Stomaco: aiuta a regolare lo svuotamento gastrico

Adapted from Flint A, et al. *J Clin Invest*. 1998;101:515-520.; Adapted from Larsson H, et al. *Acta Physiol Scand*. 1997;160:413-422.; Adapted from Nauck MA, et al. *Diabetologia*. 1996;39:1546-1553.; Adapted from Drucker DJ. *Diabetes*. 1998;47:159-169.