

# LES ACTUALITES PHYSIOPATHOLOGIQUES DU DIABETE DE TYPE 2

K. Khiari

Avril 2008

XI<sup>e</sup> Congrès National de Médecine Interne

# Introduction

---

- **L'anomalie primitive à l'origine du diabète de type 2 n'est pas connue**
- **Les études réalisées ces dernières années ont permis d'identifier un certain nombre de mécanismes susceptibles d'expliquer les défauts de l'insulinosécrétion et de l'action de l'insuline chez les diabétiques de type 2**

# Les anomalies de la sécrétion d'insuline

---

- **Le dysfonctionnement de la cellule B dans le diabète de type 2 comprend :**
  - **Altération de la cinétique de sécrétion d'insuline et de sa pulsatilité**
  - **Anomalies qualitatives et quantitatives de la sécrétion d'insuline**

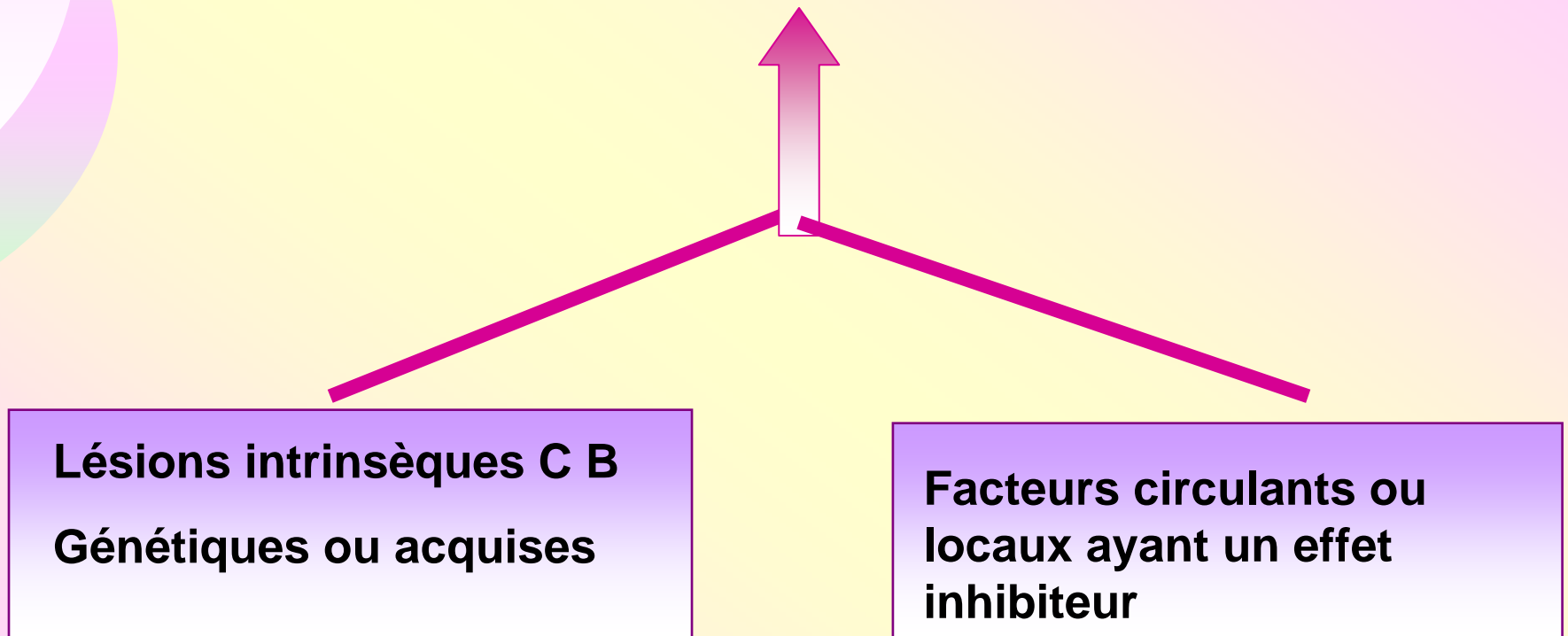
# Anomalie qualitative et quantitative de la sécrétion d'insuline

- **La sécrétion d'insuline basale et après stimulation est diminuée dans le diabète de type 2 quel que soit le BMI**
- **Des techniques de dosage radio-immunologique ont montré un vrai déficit en insuline dans le diabète de type 2 mais qui est masquée par l'excès de pro insuline circulante : augmentation du rapport molaire proinsuline/ insuline (> 40 %) chez le diabétique et < 5 % chez le non diabétique)**

# Anomalie qualitative et quantitative de la sécrétion d'insuline

- **Le défaut de sécrétion d'insuline chez le diabétique de type 2 serait lié à une mauvaise reconnaissance de glucose comme signal direct et comme agent potentialisateur de l'insulinosécrétion**
- **Les cellules B sont incapables de reconnaître le stimulus physiologique (glucose) pour libérer les granules d'insuline mais la sensibilité à d'autres sécrétagogues comme les sulfamides est intacte.**

# Défaut de reconnaissance du glucose par les cellules B dans le diabète de type 2



**Lésions intrinsèques C B**  
**Génétiques ou acquises**

**Facteurs circulants ou locaux ayant un effet inhibiteur**

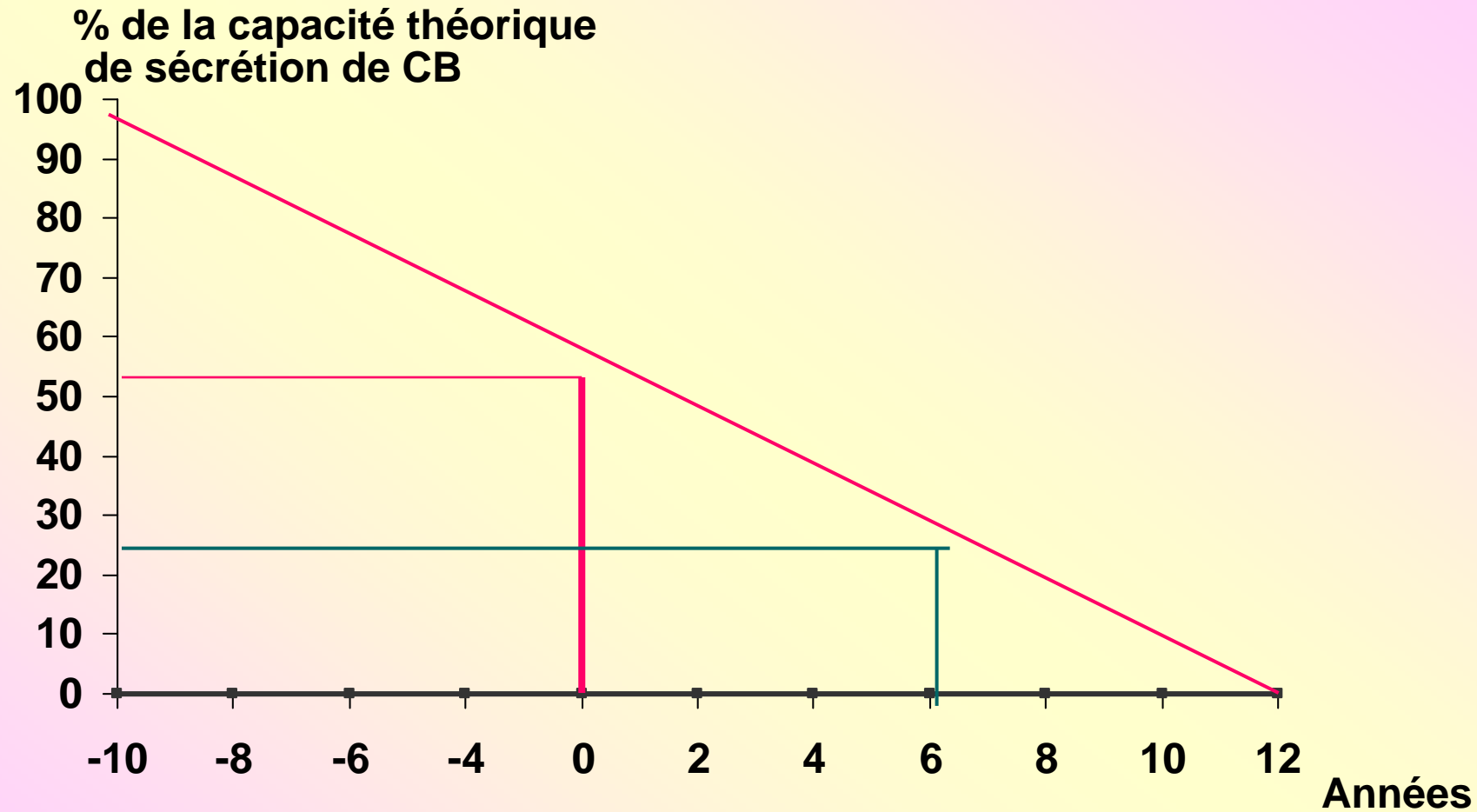
# Altération de la cinétique et de la pulsatilité

- **Abolition de la phase précoce de sécrétion d'insuline, le phase lente est réduite et retardée, perte du rythme oscillatoire rapide de l'insulinosécrétion.**
- **Le défaut de la pulsatilité de l'insulinosécrétion est présent avant l'apparition de l'IG → lésion génétique initiale des cellules B (concentration de  $Ca^{+}$  intracellulaire)**
- **L'abolition de la pulsatilité sécrétoire de l'insuline a des conséquences directes sur la sensibilité à l'insuline des tissus périphériques.**

# Anomalie qualitative et quantitative de la sécrétion d'insuline


- **Ces anomalies de la sécrétion d'insuline s'aggravent progressivement dans le temps comme le démontre plusieurs études longitudinales tel que l'UKPDS**

# Evolution de la sécrétion d'insuline dans le diabète de type 2

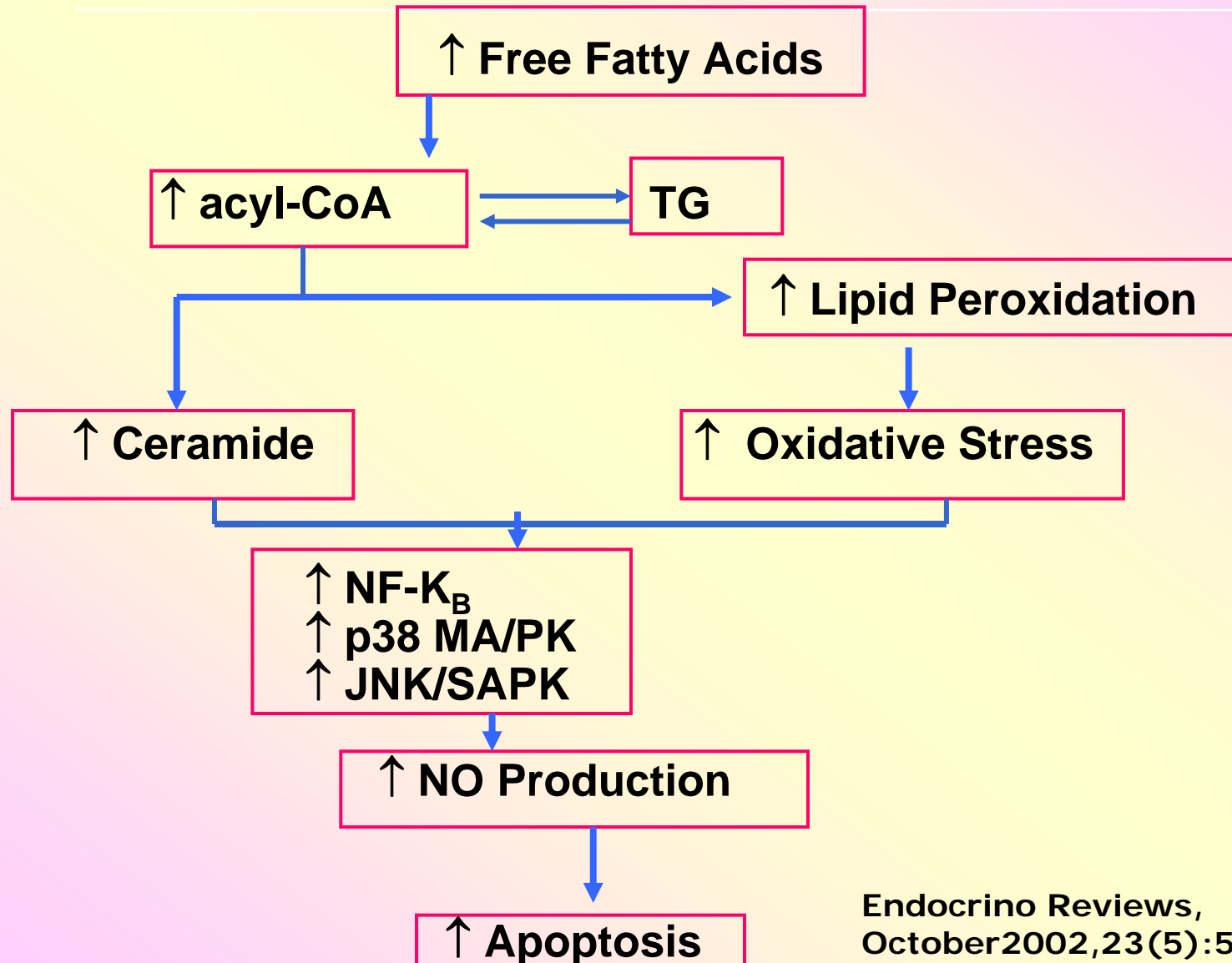


(UKPDS. Diabetes 1995;44:1249-58)

# Comment expliquer la réduction progressive de l'insulinosécrétion

- **Plusieurs explications sont avancées tenant compte de la glucotoxicité et de lipotoxicité**
  - **Les produits avancés de la glycation**
    - dépôts de substances amyloïdes dans les
    -  **ilôts**
  - **La lipotoxicité est un médiateur de l'apoptose des cellules B**

# Comment expliquer la réduction progressive de l'insulinosécrétion



- 
- **La réduction de la masse des cellules B : est un phénomène précoce dans le diabète de type 2, environ 40 % de réduction dès le stade d'intolérance au glucose, contrastant avec l'hyperplasie des cellules B qu'on voit dans l'IR sans diabète**

# Anomalies de la sécrétion du glucagon

---

- **Dans le diabète de type 2, il y a une hyperglucagonémie relative qui reflète une anomalie de régulation de la fonction des cellules  $\alpha$**
- **L'inhibition de la sécrétion de glucagon en réponse à l'hyperglycémie est inférieure à la normale.**
- **L'altération de la sécrétion du glucagon est précoce, elle précède l'apparition du diabète de type 2.**

# L'insulinorésistance

---

- **Hyperproduction du glucose par le foie**
- **Réduction de l'utilisation de glucose**

# Les mécanismes de l'IR dans le foie

---

**L'hyperproduction du glucose dans le foie :**

- **La glycogenolyse reste inchangée**
- **Augmentation de la néoglucogénèse par 2 facteurs :**
  - **Hyperglucagonémie chronique qui stimule les gènes codant pour les enzymes de néoglu (GP-Pase)**
  - **Élévation chronique du taux des AGL dont l'oxydation hépatique est augmentée d'où la production de co-facteurs activant la néoglucogénèse**

# Les mécanismes de l'IR dans les tissus périphériques

---

- **Le nombre de récepteurs à l'insuline est inchangé ou légèrement réduit (-20 à -30 %) chez le diabétique de type 2**
- **La résistance à l'insuline chez le diabétique de type 2 est localisée à une étape post-récepteur**
- **L'activité thyrosine kinase du récepteur à l'insuline est réduite dans le diabète de type 2 mais ce phénomène semble acquis car il est réversible suite à un strict contrôle métabolique.**

# Les mécanismes de l'IR dans les tissus périphériques

- **Le transport du glucose en réponse à la stimulation de l'insuline est réduite de 50 % dans le muscle des diabétiques de type 2.**
- **La concentration de glut 4 dans les cellules musculaires est légèrement diminuée**
- **La translocation ou le trafic de glut 4 est altérée → défaut de transport**
- **Le défaut de transport musculaire de glucose ne se corrige pas in vitro → origine génétique**

# Les mécanismes de l'IR dans les tissus périphériques

## Altération du métabolisme intracellulaire du glucose

- **Déficit de l'oxydation de glucose**
  - **Excès d'oxydation des AGL → défaut d'activation de la pyruvate déshydrogenase mitochondriale**
  - **L'oxydation musculaire du glucose est réduite particulièrement chez le diabétique obèse (suppression incomplète de l'oxydation des AG)**
- **Déficit de stockage du glycogène**  
**la synthèse de glycogène en réponse à l'insuline est réduite chez le diabétique de type 2 par déficit d'activation de la glycogène synthétase musculaire**

- **L'IR est essentiellement musculaire portant sur le transport du glucose et sur la synthèse du glycogène**
- **Elle a plusieurs composantes :**
  - 1- Génétique mais gènes encore inconnus**
  - 2- Hémodynamique : baisse de la densité capillaire musculaire**
  - 3- Métabolique secondaire à l'excès de production d'AGL par la cellule adipeuse**

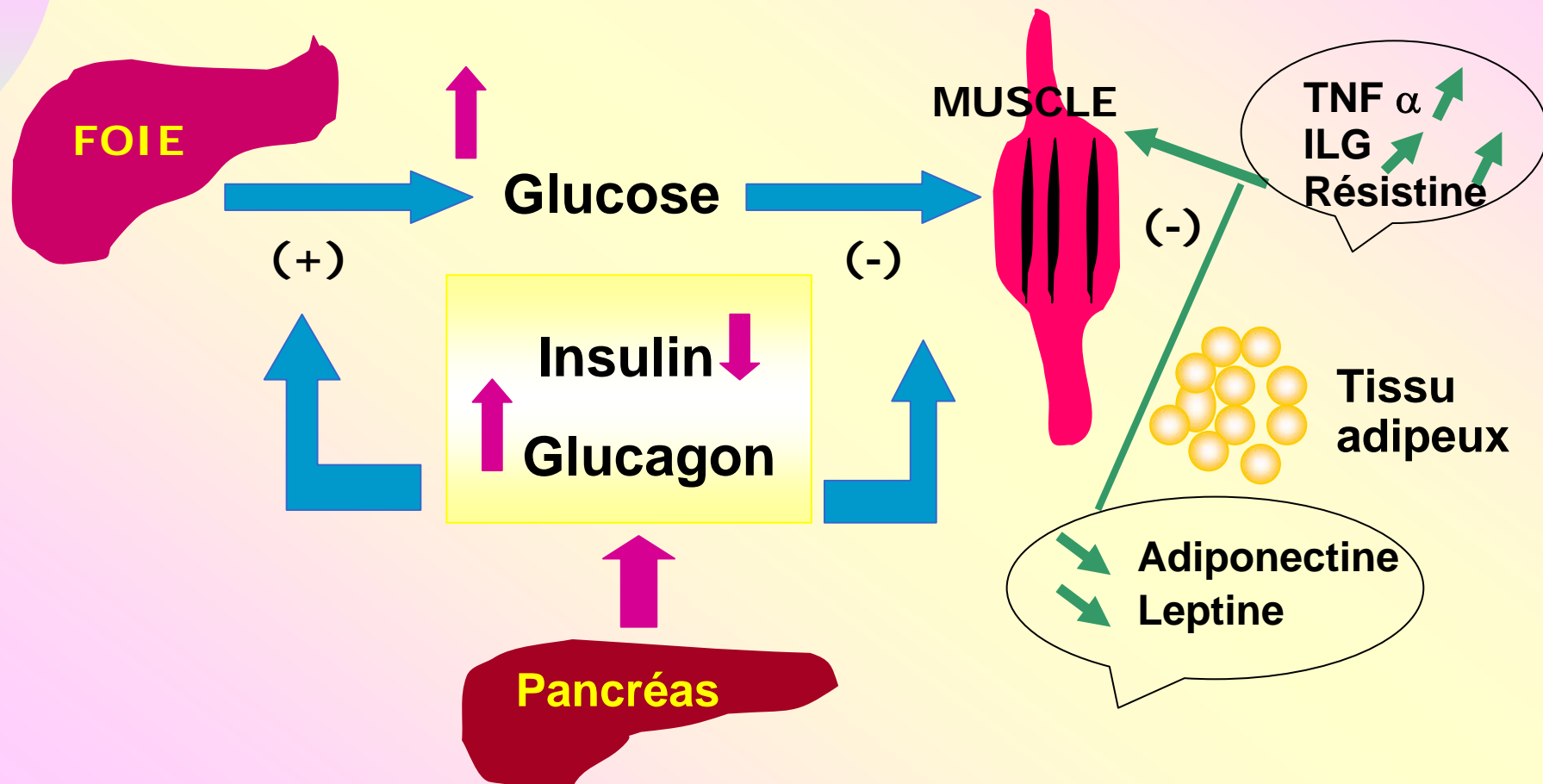
**AGL ↑ → accumulation d'acylcoa dans le muscle → inhibe les enzymes de la glycolyse oxydative et bloque la protéine kinase C**

## **4- Endocrinienne**

- **La cellule adipeuse sécrète les cytokines  $TNF\alpha$  - IL-6 et la resistine qui induisent une IR**
- **La diminution de la sécrétion de leptine, d'adiponectine qui augmente l'oxydation musculaire des AG et diminue l'accumulation de l'Acyl COA, favorise l'IR**

# Les causes de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2

Diabetes and metabolism 33(2007)231-244



# Conclusion

---

- **Le diabète de type 2 résulte de la conjonction de plusieurs gènes de susceptibilité dont l'expression, liée au vieillissement, dépend de facteurs d'environnement, au premier rang des quels la consommation excessive de graisses saturées et de sucre rapide et la sédentarité.**
- **La prévention relève plus de la «thérapie de l'environnement » que de la « thérapie génique »**