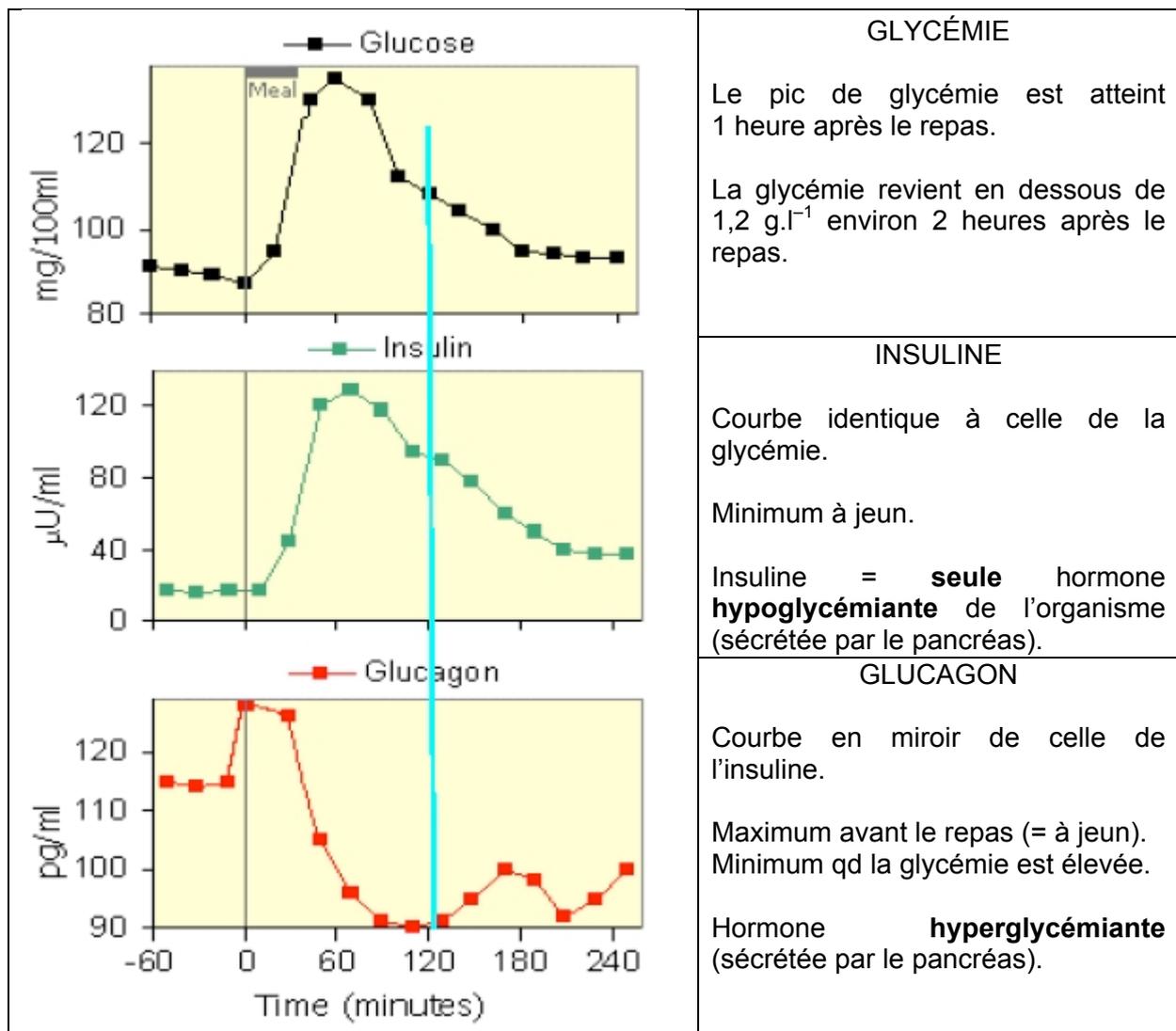


## RÉGULATION de la GLYCÉMIE

### I. VALEURS USUELLES ET REGULATION PHYSIOLOGIQUE :

#### A. Valeurs et variations usuelles :

glycémie à jeun (sans apport alimentaire depuis 6 heures)	
mM par litre de sang circulant <i>(unité officielle)</i>	g par litre <i>(unité usuelle)</i>
4 – 6 mM	0,7-1 g.l <sup>-1</sup>



## B. Les hormones de la régulation de la glycémie :

### 1. Les hormones sécrétées par le pancréas et leur régulation :

cellules des îlots	$\alpha$	$\beta$	$\delta$
hormone sécrétée	<b>glucagon</b>	<b>insuline</b>	<b>somatostatine<sup>1</sup></b>
régulation de la sécrétion	$\ominus$ glucose	$\oplus$ <b>glucose</b>	
	$\oplus$ <b>adrénaline</b>	$\ominus$ adrénaline	
	$\ominus$ somatostatine	$\ominus$ somatostatine	
entrée glucose par <b>GLUT-2</b>			

Le glucagon a aussi un effet rétroactif négatif sur la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$ .

<sup>1</sup> la somatostatine est une hormone peptidique, issue d'un clivage :

- action générale inhibitrice (mécanisme variable sur la glycémie), effet rétroactif négatif sur la sécrétion des cellules  $\alpha$  et  $\beta$ ,
- action centrale (également sécrétée par l'hypothalamus => horm. de croissance),

### 2. Principaux effets des hormones pancréatiques :

foie	$\oplus$	$\ominus$
	<b>glucagon et : adrénaline horm. de croissance cortisol</b>	<b>insuline</b>
	$\uparrow$ néoglycogénèse	$\downarrow$ néoglycogénèse
	$\uparrow$ glycogénolyse	$\downarrow$ glycogénolyse
entrée glucose par <b>GLUT-2</b>		$\uparrow$ glycogénogénèse

tissu adipeux	$\oplus$
	<b>insuline</b>
	$\uparrow$ capture / GLUT-4 <sup>2</sup>
entrée glucose par <b>GLUT-4</b>	$\uparrow$ <b>lipogénèse</b>

$\uparrow [glucose]_{sanguin} \Leftrightarrow \uparrow [insuline]$  :

- $\Rightarrow$  **capture** du glucose par GLUT-4<sup>2</sup>,
- $\Rightarrow$  **lipogénèse = synthèse** des **lipides** : les acides gras, provenant du foie, estérifient le glycérol-phosphate (issu de la glycolyse).

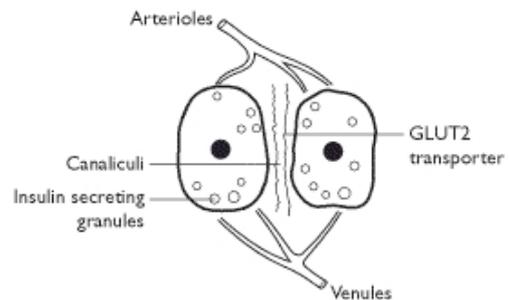
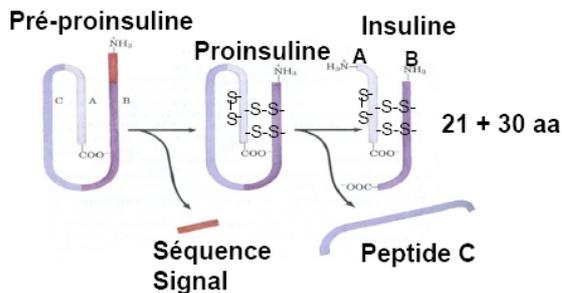
muscle	$\oplus$
	<b>insuline</b>
	$\uparrow$ capture / GLUT-4 <sup>2</sup>
entrée glucose par <b>GLUT-4</b>	$\uparrow$ <b>glycogénogénèse</b>

<sup>2</sup> l'**insuline** déclenche l'exocytose de **GLUT-4** (régulation rapide) sur la membrane cellulaire, donc la vitesse d'absorption de la cellule.

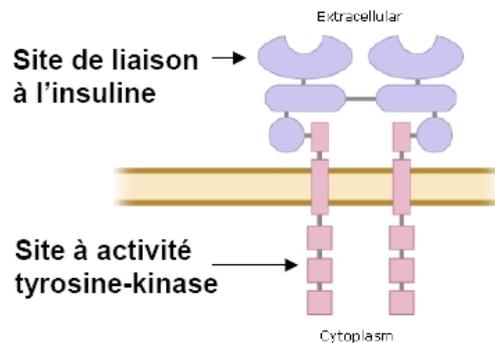
### 3. L'insuline et son récepteur :

La **seule hormone hypoglycémisante**, c'est un cas particulier de peptide à **2 chaînes** :

- sécrétée par les **cellules β du pancréas** sous forme de **pré-proinsuline**, qui porte une séquence-signal d'une vingtaine d'aa en N<sub>term</sub>,
- **clivage** du **peptide signal** (1<sup>ère</sup> maturation post-traductionnelle) qui forme la **proinsuline**, qui comporte **3 ponts disulfure intrachaîne** (Δ : avant clivage !),
- **clivage** protéolytique du **peptide C** (= peptide de Connexion), qui produit l'
- **insuline**, forme **mature** de l'hormone, qui comporte **2 chaînes** :
  - o chaîne **A** de **21 aa**, qui porte **1 pont disulfure intrachaîne**,
  - o chaîne **B** de **30 aa**,
  - o les deux étant reliées par **2 ponts disulfure interchaîne** qui stabilisent la molécule.



L'exocytose de l'insuline (vésicules visibles en Mé) des cellules β du pancréas est régulée par le glucose. GLUT-2, par lequel entre le glucose issu du sang, permet la détection du glucose, et donc la régulation de la sécrétion d'insuline. Des troubles au niveau de GLUT-2 génèrent des troubles de la sécrétion d'insuline.



#### Le récepteur de l'insuline :

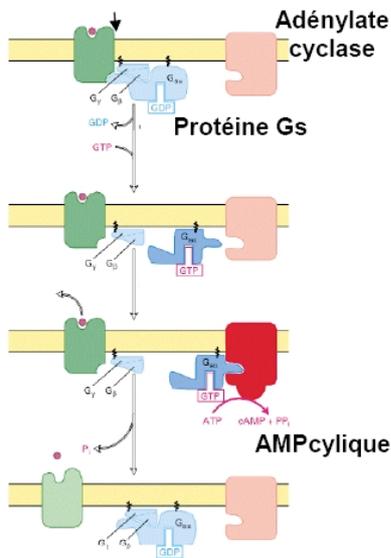
- ubiquitaire,
- famille des récepteurs aux facteurs de croissance,
- 2 parties couplées par un pont disulfure constitutivement (i.e. en permanence),
- \* extraç : liaison à l'insuline,
- \* intraç : activité tyrosine kinase,
- => autophosphorylation de la tyrosine.

L'autophosphorylation de la tyrosine déclenche une cascade de phosphorylations. L'insuline a des effets anabolisants (sur le muscle essentiellement).

#### 4. Les hormones hyperglycémiantes = « contre régulatrices » :

##### a) Le glucagon et son récepteur :

- hormone **synthétisée** par les **cellules  $\alpha$**  du pancréas,
- elle est issue du **proglucagon** (160 aa) dont le **clivage** produit le peptide actif = **glucagon** (30 aa)



##### Le récepteur du glucagon :

ensemble fonctionnel en 3 parties :

- récepteur proprement dit,
- couplé à une protéine Gs :
  - o Gs + GDP = inactive
  - o Gs + GTP = active
- l'adénylate cyclase.

Lors de la fixation du glucagon par son récepteur, la protéine Gs échange son GDP (relargué) contre un GTP :

- ⇒ stimulation **adénylate cyclase**,
- ⇒ production d'**AMPc** (2<sup>nd</sup> messenger)
- ⇒ **amplification**
- ⇒ activation de la **protéine kinase A = PKA**

Le récepteur au glucagon est principalement localisé dans le foie ; il n'y en a pas dans le muscle (rouge : pas de glycogénolyse dans le muscle).

##### b) Les autres hormones hypoglycémiantes :

Comme le glucagon, elles sont « contre-régulatrices » de l'action de l'insuline :

- **hormone de croissance** : sécrétée par l'antéhypophyse : stimule la croissance, notamment osseuse, mais aussi la néoglucogénèse et la glycogénolyse, récepteur membranaire à activité tyrosine kinase, qui se dimérise lorsqu'il fixe son ligand ; effet sur la croissance osseuse et effet métabolique : activation de la néoglucogénèse et la glycogénolyse, ainsi que la lipolyse et la protéolyse ;
- **cortisol** : sécrété par les glandes surrénales ; c'est une hormone stéroïdienne, qui passe librement la membrane cellulaire, elle possède un récepteur cytoplasmique => translocation nucléaire => régulation de la transcription d'enzymes => effets sont lents ; il augmente la protéolyse, la néoglucogénèse et la glycogénolyse.
- **adrénaline** : hormone corticostéroïde sécrétée par les glandes surrénales, récepteur membranaire à activité adénylate cyclase qui active la PKA comme le glucagon ; elle est hyperglycémiante car elle active la glycogénolyse (s'oppose à l'action de l'insuline, renforce celle du glucagon).

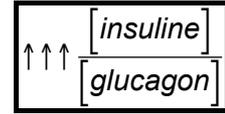
## C. Coopération métabolique entre tissus dans le maintien de la glycémie :

Trois organes ou tissus interviennent principalement :

- foie (hépatocytes),
- muscles (myocytes),
- tissus adipeux (adipocytes).

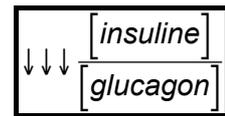
Les mécanismes de régulation sont globalement activés par le rapport :  $\frac{[insuline]}{[glucagon]}$ .

### 1. Régulation en période d'absorption :



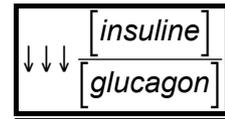
- l'absorption des nutriments provoque la hausse de la glycémie :  $\uparrow [glucose]_{sanguin}$ ,
- le glucose entre dans le foie par GLUT-2,
- la sécrétion d'insuline est augmentée :  $\uparrow [insuline]$ ,
- en conséquence :  $\uparrow \uparrow \uparrow \frac{[insuline]}{[glucagon]}$ ,
- conséquences au niveau du **foie** :
  - o  $\uparrow$  **glycogénogenèse** = stockage du glucose sous forme de polymère,
  - o  $\uparrow$  **glycolyse** =>  $\uparrow$  **AcétylCoA** : celui-ci n'entre pas dans le Cycle de Krebs car il n'y a pas de besoin énergétique particulier,
  - o l'insuline active la **lipogenèse hépatique** : c'est une voie de lipogenèse accessoire,
- conséquences au niveau du **tissu adipeux** :
  - o **lipogenèse** activée =  $\Sigma$ èse de triglycérides (TGD) = stockage ss forme de graisses.

### 2. Régulation en période de jeune :



- le déficit alimentaire conduit à une baisse de la glycémie :  $\downarrow [insuline]$ ,
- en conséquence :  $\downarrow \downarrow \downarrow \frac{[insuline]}{[glucagon]}$ ,
- en première instance, au niveau du foie :
  - o  $\uparrow$  **néoglycogenèse** = déstockage du glucose,
- si le déficit alimentaire n'est pas compensé par la néoglycogenèse hépatique, dans le **muscle** :  $\uparrow$  **protéolyse**, qui permet de récupérer des acides aminés, en particulier Ala et Glu, qui sont glyco-formateurs, et permettent d'alimenter le **foie** qui peut **poursuivre** la **néoglycogenèse** à partir de ces substrats issu de la lyse des protéines,
- la carence prolongée en insuline, créée par un jeune extrême, favorise la **lipolyse** = dégradation ds TGD dans le **tissu adipeux** ; la poursuite de leur dégradation, dans le **foie**, produit de l'**AcétylCoA**, dont la part non utilisée pour y produire de l'énergie conduit au largage de **corps cétoniques**, qui sont des corps acides : il peuvent être utilisés par le cerveau, et par les muscles au repos.

### 3. Coopération muscle – foie dans l'effort musculaire intense :



Il s'agit du Cycle de Cori, nommé d'après deux biochimistes :

Lors de d'un effort musculaire intense, le muscle utilise en priorité le glucose dont il dispose, et celui-ci est entièrement dégradé jusqu'au bout de la chaîne respiratoire. Cependant, les capacités de dégradation du pyruvate par la mitochondrie sont rapidement saturées.

Aussi, le pyruvate issu de la glycolyse oxydative dans le myocyte est transformé en lactate et transporté dans le sang jusqu'au foie, qui peut le retransformer en glucose par la néoglycogénèse. Le glucose produit peut alors être transporté à nouveau vers le muscle.

Peu efficace énergétiquement (6 ATP consommés par glucose néoΣsé), ce processus a cependant 2 avantages :

- il permet de réalimenter rapidement en glucose le muscle qui peut faire tourner la partie oxydative (anaérobie) de la glycolyse plus vite que la mitochondrie ne peut en absorber le produit de dégradation, le pyruvate,
- il évite les effets nocifs (= courbatures) de l'accumulation du lactate dans le muscle.

On peut dire que c'est une forme de glyconéogénèse activée par le muscle, réalisée par le foie alors que celui-ci ne possède pas de récepteur à l'hormone qui la déclenche habituellement : le glucagon.

N.B. : Sur ce sujet, voir également le cours 04 III.5.a.

## II. ANOMALIES DE LA REGULATION – HYPO- ET HYPERGLYCEMIES :

### A. Hypoglycémies :

Elle sont définies par : **glycémie < 4mM**

Plusieurs causes possibles :

- « malaises » hypoglycémiques, souvent en période post-prandiale = contre-régulation excessive, ce n'est pas une pathologie organique,
- l'hypoglycémie « vraie », due à un jeûne prolongé, est rare,
- la **plus fréquente** a des causes **iatrogènes** (= médicamenteuses), en général il s'agit d'une surdose d'insuline chez le sujet diabétique,
- **déficit en hormones hyperglycémiantes** : cortisol, hormone de croissance, glucagon, adrénaline,
- **défaillance hépatique sévère** : le foie ne régule plus la glycémie,
- **insulinome** = tumeur du pancréas, productrice d'insuline => pas de régulation, hypersécrétion,
- déficit congénital d'une enzyme du métabolisme glucidique ; ex : intolérance au fructose, etc...

Symptômes : malaise, puis coma.

C'est une **urgence thérapeutique majeure**, car il y a un risque de lésions cérébrales rapides, le cerveau n'utilisant quasiment que le glucose. Tout patient dans un coma inexplicé doit recevoir du glucose en extrême urgence pour éviter toute lésion irréversible.

## B. Diabète sucré = hyperglycémie chronique :

Caractérisé, d'où la formation du mot, pas le passage du glucose dans les urines (= glycosurie). C'est un syndrome, qui regroupe des maladies très hétérogènes.

### 1. Définitions :

diabète sucré	- glycémie « au hasard » $\geq 2 \text{ g.l}^{-1}$ , 11,1 mM - glycémie à jeun $\geq 1,26 \text{ g.l}^{-1}$ , 7 mM - glycémie 2 heures après charge orale de 75 g de glucose (HPO*) $\geq 2 \text{ g.l}^{-1} = 11,1 \text{ mM}$
anomalie de la glycémie à jeun	$1,1 < \text{glycémie à jeun} < 1,26 \text{ g.l}^{-1}$
intolérance au glucose	$1,4 < \text{glycémie 2 heures après HPO} < 2 \text{ g.l}^{-1}$

\*HPO = hyperglycémie provoquée par voie orale, mesurée 2 heures après charge orale de 75 g de glucose

Le diabète sucré est dû à un déficit de l'insuline (seule hormone hypoglycémisante) :

- déficit d'action ; ex. : le récepteur est déficient,
- déficit de sécrétion ; ex. : les cellules  $\beta$  du pancréas ne fonctionnent plus.

Le plus souvent, les 2 sont liés

### 2. Conséquences d'une carence en insuline (réelle ou fonctionnelle) :

Initialement, on est dans une situation qui ressemble au jeûne :  $\downarrow\downarrow\downarrow \frac{[\text{insuline}]}{[\text{glucagon}]}$ .

sang	hyperglycémie présence de corps cétoniques hyperlipidémie	carence insuline $\uparrow$ cétogenèse hépatique $\uparrow$ lipolyse
foie	$\downarrow$ glycogénogenèse $\uparrow$ glycogénolyse $\uparrow$ néoglycogenèse cétogenèse	(cétogenèse : $\sum$ se des corps cétoniques)
muscles squelettiques	$\downarrow$ glycogénogenèse $\uparrow$ protéolyse $\uparrow$ oxydation des AG $\uparrow$ corps cétoniques	
tissu adipeux	$\downarrow$ lipogenèse $\uparrow$ lipolyse	
rein (urine)	glycosurie  polyurie cétonurie	la réabsorption du glucose par SGLT-2 est débordée / hyper-osmolarité sanguine élimination des corps cétoniques

Le diabète est caractérisé par une incapacité des tissus à utiliser le glucose, malgré l'hyperglycémie. La présence de corps cétoniques en dehors d'un jeûne prolongé signe un diabète. Un déficit total en insuline est léthal, par coma acido-cétosique, dû à l'accumulation des corps cétoniques.

### 3. Classification :

Il existe 3 types principaux de diabète :

- diabète maigre = de type 1,
- diabète gras = de type 2,
- diabète MODY (intermédiaire).

#### a) Diabète maigre = type 1 = DID :

Il représente 5 à 10% des cas de diabète sucré.

Carence complète en insuline par destruction auto-immune progressive des cellules  $\beta$  : lorsque la maladie est identifiée, 80 - 90% des cellules ont été détruites. Il est dit diabète **insulino-dépendant (DID)**, car les malades, dès qu'ils sont symptomatiques, ne peuvent vivre sans traitement à l'insuline. L'apparition est souvent brutale chez l'enfant, et presque toujours avant 30 ans.

Ses causes :

- prédisposition génétique : gènes HLA, gène de l'insuline...
- facteurs d'environnement : lésion de pancréas / le stress.

#### b) Diabète gras = type 2 = DNID :

Il représente environ 90 % des cas de diabète sucré. C'est un syndrome qui regroupe des maladies différentes.

Il apparaît en général chez l'adulte, souvent associé au surpoids, d'où le qualificatif de « gras » : au-delà de 40 ans, un sujet obèse devient diabétique. L'alimentation étant de plus en plus riche, le diabète se déclare maintenant couramment chez les plus jeunes également. On constate souvent un « syndrome métabolique » = obésité + diabète + hyperlipidémie + hypertension artérielle.

Lors de phases initiales de la maladie, un traitement insulinique n'est en général pas nécessaire, d'où la typologie de **diabète non insulino-dépendant (DNID)**.

Évolution :

- au départ de la maladie, il y a souvent un **hyperinsulinisme**, en réaction à une glycémie durablement élevée, du fait de l'alimentation,
- ensuite, apparaît un **déficit d'action** de l'insuline, ou résistance à l'insuline, notamment par défaut d'action des récepteurs,
- s'y associe souvent un **déficit de sécrétion** de l'insuline (qui peut être pallié initialement par un traitement insulinique, le malade devient alors insulino-dépendant).

La maladie se caractérise souvent par une **évolution « sournoise »**, car elle commence par une hyperglycémie chronique sans manifestations évidentes, avec l'apparition de complications vasculaires, AVC, atteintes rénales, complications oculaires allant jusqu'à la cécité.

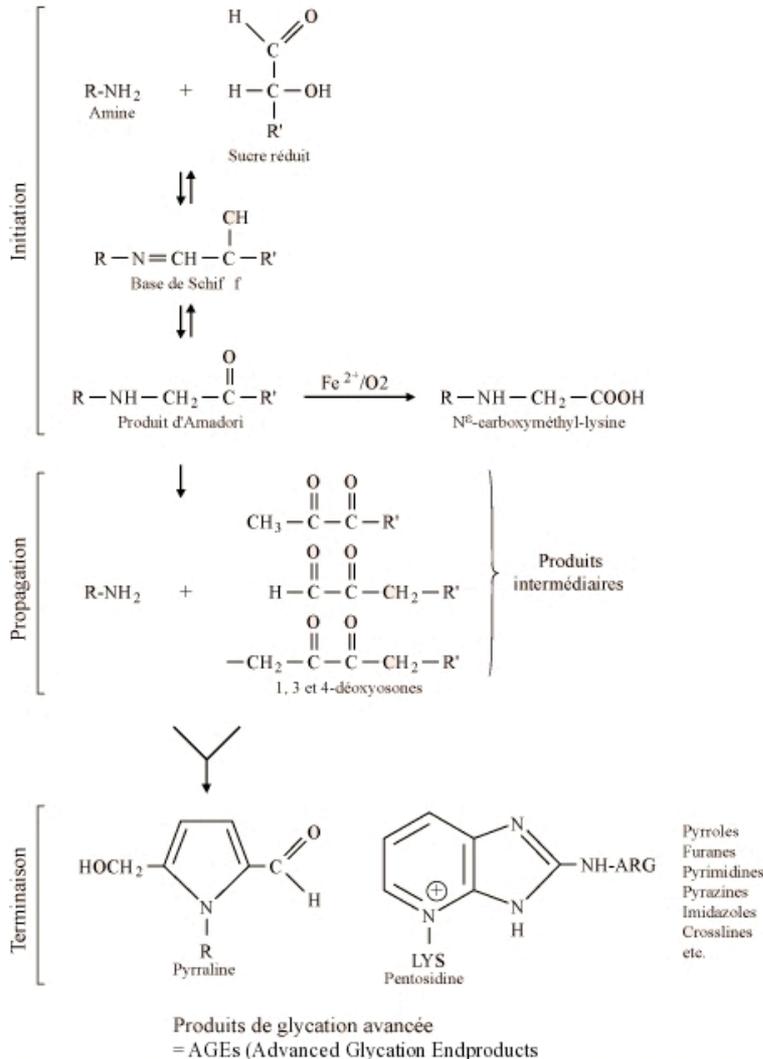
Des prédispositions génétiques sont vraisemblables, mais la maladie est hétérogène, et manifestement multifactorielle.

Sa fréquence sans cesse croissante en fait un problème de santé publique, et l'objet de nombreux travaux de recherche.

### C. La glucotoxicité, conséquence de l'hyperglycémie chronique :

La glucotoxicité est en partie liée à la formation de composés glyqués :

- glycation non enzymatique,
- par une réaction d'addition non catalysée,
- lente, progressive, ,
- qui touche donc principalement les protéines à longue durée de vie, à commencer par l'hémoglobine.



Un groupement amine, souvent le N<sub>ter</sub> d'une protéine à longue durée de vie, par exemple l'hémoglobine, reçoit un aldose, pour former une base de Schiff.

La réactivité est faible chez un sujet ayant une glycémie normale, mais augmente avec la concentration en glucose.

La base de Schiff se transforme ensuite en produit d'Amadori.

À partir de ce stade, la réaction devient irréversible.

Divers réarrangement se produisent, pour finir par les AGEs, qui pour effet global de générer un stress oxydant.

En particulier, les AGEs sont reconnus par des récepteurs de l'endothélium (R-AGE), ce qui permet leur élimination, mais entraîne des lésions de la paroi vasculaire.

Les AGEs participent ainsi à la microangiopathie diabétique, dont une des conséquences est la cécité par atteinte des vaisseaux rétiens.

La glycation n'est qu'une phase précoce de ce processus. Par ailleurs l'ADN peut également être glyqué.

Chez le sujet diabétique le dosage de l'hémoglobine glyquée est utilisé pour la surveillance de l'équilibre glycémique ; elle est en effet un meilleur indicateur de la stabilisation du taux de glucose sanguin que la glycémie, par essence ponctuelle.

HbA1c est une fraction chromatographique anormale, glyquée, de l'hémoglobine ; sa glycation modifie les charges de la molécule, qui devient plus négative. Son taux reflète correctement le taux de glycation des protéines. Son dosage sur un à deux mois de traitement est un bon indicateur de l'équilibre glycémique de long terme :

taux de HbA1c <	6,5%	< taux de HbA1c <	8%	< taux de HbA1c
<b>bon</b>		<b>acceptable</b>		<b>mauvais</b>