

La glycémie et le diabète

I La régulation glycémique

Qu'est ce que la glycémie ?

1.1) La glycémie : une constante physiologique

La glycémie est le taux de glucose ($C_6H_{12}O_6$) présent dans le sang.

[Cf. TD La glycémie : une constante physiologique](#)

Pour un individu sain, cette concentration de glucose oscille autour d'une valeur moyenne de $1g.l^{-1}$ sans dépasser la valeur limite inférieure de $0,8 g.l^{-1}$ (situation avant un repas) et supérieure de $1,2 g.l^{-1}$ (situation après un repas). Si la glycémie varie au-delà de ces bornes, le sujet est malade et présente des symptômes caractéristiques.

En dessous de $0,7$ gramme de glucose par litre de sang, le sujet est atteint d'hypoglycémie. L'hypoglycémie s'accompagne de pâleur, de sueurs, de tremblements, de convulsions, de confusions mentales, coma ... Ses troubles sont la manifestation de souffrance des neurones (cellules nerveuses) privés d'énergie par déficience d'apport de glucose sanguin.

A l'inverse, au-delà de $1,3 g.l^{-1}$, le sujet est atteint d'hyperglycémie. L'hyperglycémie provoque des lésions des capillaires qui entraînent des anomalies d'irrigation des organes, en particulier du cerveau, des reins et de la rétine.

Par conséquent l'organisme doit maintenir la glycémie constante à environ $1g.l^{-1}$ pour éviter de manifester ces phénotypes cliniques pathologiques.

Cependant le glucose essentiel à l'organisme est apporté ponctuellement au moment des repas, via le tube digestif. Or l'ensemble du corps a besoin de glucose continuellement pour répondre principalement à ces dépenses énergétiques. De plus, ses besoins sont variables en fonction de l'activité sportive ... Il existe donc des structures et mécanismes biologiques qui permettent de répartir ce métabolite en fonction des nécessités de tout l'organisme et à tout moment.

Quelles sont ces structures et ces mécanismes biologiques ?

1.2) Le métabolisme du glucose, le foie, les tissus adipeux et les muscles

[Cf. TP le foie : organe de stockage du glucose](#)

[Cf. TD la mise en réserve du glucose dans l'organisme](#)

Pour assurer une distribution continue du glucose au corps, il suffit de constituer des réserves au moment où l'apport externe de métabolite excède les besoins internes et de remobiliser ces réserves quand les apports externes sont nuls ou du moins inférieurs aux besoins internes.

1.2.1) les tissus de réserve

Il existe donc des tissus de réserve :

- le foie qui stocke le glucose sous forme de glycogène (glucide polymère de glucose),
- les tissus adipeux qui stockent le glucose après transformation sous forme de triglycérides (lipides constitués de l'association de glycérol et d'acides gras),
- les muscles qui stockent le glucose sous forme de glycogène.

Ces réserves sont réparties dans l'ensemble du corps, ce qui facilite leur disponibilité.

C'est le système sanguin qui assure la distribution du glucose à l'intégralité des tissus.

En effet, la circulation sanguine établit le lien :

- d'une part entre l'intestin (où sont absorbés les nutriments) et les tissus de réserve (où sont stockés les nutriments),
- d'autre part entre ces tissus de réserve et les tissus consommateurs de métabolites énergétiques (où sont utilisés les nutriments).

Remarque :

Le glucose est un métabolite énergétique privilégié, mais d'autres sucres, les acides gras et les acides aminés constituent également des métabolites énergétiques.

Certains tissus ne tolèrent que l'apport de certains types de métabolites énergétiques ; ils ont une exigence stricte vis à vis de leurs substrats énergétiques. Par exemple, les cellules du cerveau ne peuvent tirer leur énergie qu'à partir de glucose. Ceci est lié à leur accessibilité et à leur équipement enzymatique. De même les hématies ne consomment que du glucose, leurs enzymes ne pouvant pas convertir l'énergie d'autres substrats.

D'autres tissus, comme les muscles, peuvent convertir aussi bien des glucides que des lipides ; ils peuvent utiliser des substrats énergétiques variés. On notera que les muscles possèdent leurs propres réserves en métabolites énergétiques. Ceci permet d'épargner temporairement et partiellement le glucose sanguin (maintien de la glycémie) indispensable aux neurones et aux hématies.

1.2.2) En période post prandial (après le repas)

La glycémie a tendance à augmenter pour atteindre un maximum de 1,3 g.l-1, avant de retrouver sa valeur initiale de 1g.l⁻¹. Cette augmentation et la diminution qui la suit, sont le résultat conjugué :

- d'une utilisation préférentielle du glucose aux autres métabolites énergétiques
- d'une mise en réserve du glucose au niveau du foie et des muscles sous forme de glycogène (glycogénogenèse)
- d'une mise en réserve du glucose au niveau des tissus adipeux sous forme de triglycérides.

1.2.3) En période de jeûne

La glycémie a tendance à être maintenue au-dessus d'une valeur plancher de 0,7 g.l-1. Ce maintien résulte de la production et de la libération de glucose, dans le sang, induites par :

- une utilisation préférentielle de métabolites énergétiques autres que le glucose
- la remobilisation des réserves de triglycérides des tissus adipeux
- la remobilisation des réserves de glycogène (glycogénolyse) du foie en glucose et des muscles
- la néosynthèse de glucose (néoglucogenèse) au niveau du foie, à partir de précurseurs non glucidiques (acides aminées, glycérol, ...)

Remarque :

La néoglucogenèse est impossible au niveau des muscles et des tissus adipeux, à l'inverse du foie.

De même la production de glucose à partir de glycogène n'est pas possible dans les muscles, mais dans le foie.

Ces propriétés du foie lui sont conférées par l'équipement enzymatique spécifique des hépatocytes.

Hydrolyse du glycogène en glucose

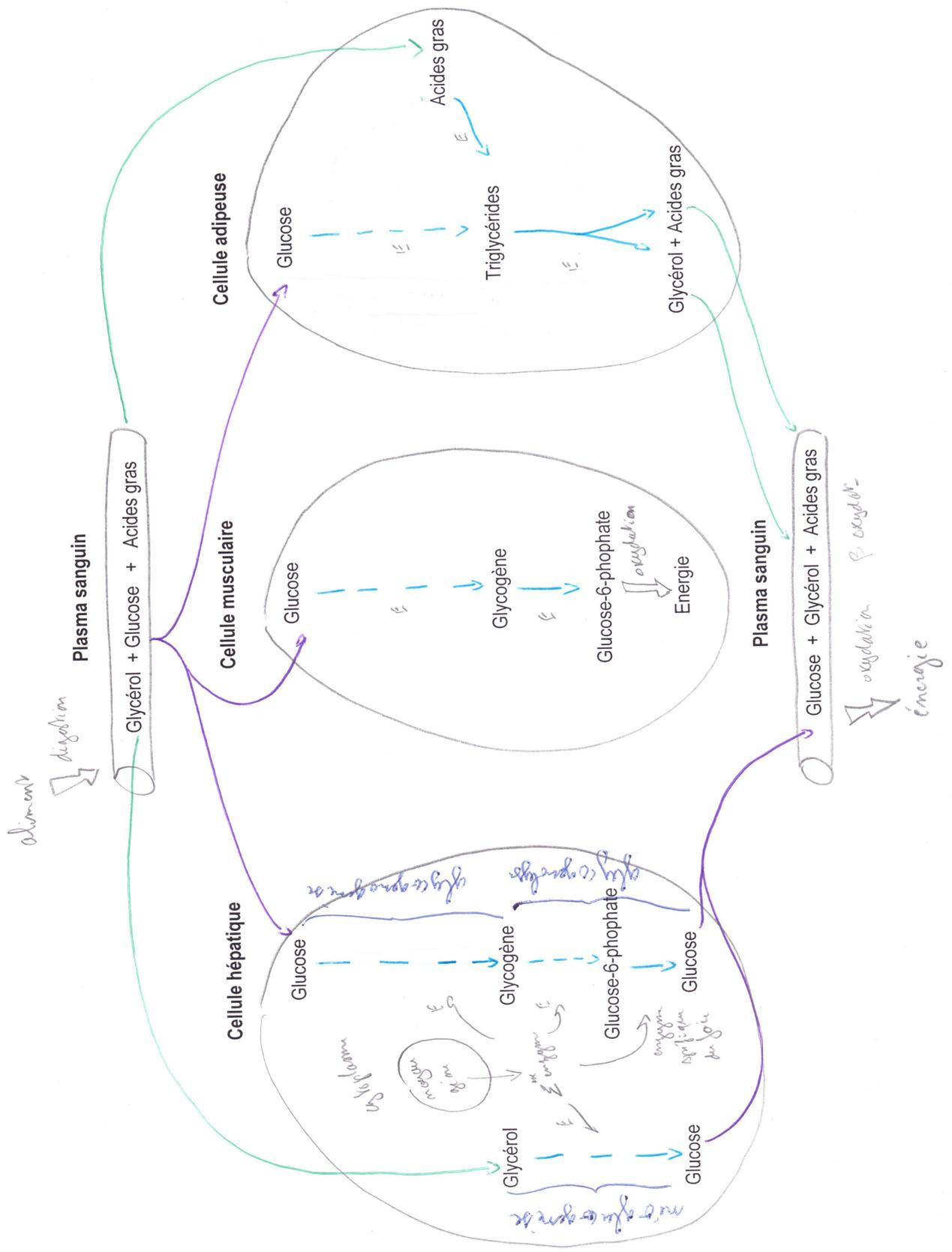


Cette propriété particulière du foie lui attribue le rôle de plaque tournante dans le stockage et la distribution du glucose. En effet, en situation d'hypoglycémie, c'est le seul organe apte à fournir du glucose.

1.2.4) Bilan

[Cf. chaînes de biosynthèses](#)

Chaînes métaboliques



Détoxification
Remobilisation: glycémie ↓
Stockage glycémie ↓
Acétylation

Comment sont gérées ces réserves et leur remobilisation afin de maintenir constante la glycémie ?

1.3) Le métabolisme du glucose, le pancréas et les hormones pancréatiques

[Cf. TD des expériences anciennes à l'origine de la découverte du rôle du pancréas](#)

1.3.1) un organe endocrinien : le pancréas

L'ablation expérimentale du pancréas ou son absence clinique provoque une hyperglycémie.

Or, le pancréas ne stocke pas de glucose et n'en produit pas non plus.

Cependant, la greffe de tissu pancréatique rétablit la glycémie et démontre l'intervention du pancréas sur la glycémie. Cette action passe par le sang via des substances, car le greffon n'est en relation avec l'organisme que par irrigation et jamais par innervation.

De plus, l'injection d'extrait pancréatique stabilise également la glycémie et confirme la mise en jeu de messagers chimiques entre le pancréas et les organes de stockage du glucose : les hormones.

[Cf. TP la spécialisation des cellules pancréatiques](#)

Par conséquent, le pancréas a une double fonction :

- exocrine : sécrétion dans la lumière intestinale d'enzyme digestive ...
- endocrine : sécrétion dans le milieu intérieur (sang ...) d'hormones.

A cette dualité fonctionnelle correspond une dualité structurale : en effet, les hormones pancréatiques sont synthétisées au niveau de massifs circulaires : les îlots de Langerhans qui ne représentent que 1% de la masse du pancréas. Ces îlots sont constitués de cellules β et α sécrétant respectivement les hormones polypeptidiques que sont l'insuline (constitué de 51 acides aminés) et le glucagon.

1.3.2) le mécanisme d'action des hormones

[Cf. TD rôle antagoniste des hormones pancréatiques](#)

● l'insuline

L'insuline émise par les cellules endocrines β , via le sang, agit sur les cellules cibles c'est à dire les hépatocytes, cellules adipeuses et les cellules musculaires. Cette action passe par l'association de l'hormone à des récepteurs membranaires de ces cellules cibles. Ces récepteurs sont de nature protéique, ils sont spécifiques d'une hormone et ils ne sont portés que par les cellules sensibles à l'insuline. La réalisation du complexe récepteur (de nature protéique) et de l'hormone entraîne des changements au niveau du métabolisme des cellules cibles.

Ainsi, au niveau des cellules hépatiques, l'association de l'insuline et du récepteur se traduit essentiellement par l'activation des enzymes de la glycogénogenèse (glycogène synthase) et l'inhibition des enzymes de la glycogénolyse (glycogène phosphorylase) et de la néoglucogenèse. Il en résulte un stockage du glucose au niveau du foie.

Au niveau des cellules musculaires et des cellules adipeuses, l'insuline augmente la perméabilité des cellules au glucose favorisant son entrée et elle active respectivement les enzymes de synthèse du glycogène et des triglycérides à partir de glucose.

L'ensemble de ces actions tend à baisser la concentration plasmatique du glucose, l'insuline est donc une hormone hypoglycémisante.

Remarque :

Au sein d'une cellule, les enzymes peuvent donc exister sous 2 conformations : active ou inactive. Cette alternance de conformation est sous le contrôle d'hormones clés. Chaque type de cellules cibles répond de façon spécifique à l'hormone en fonction de son équipement enzymatique qui lui-même dépend des gènes qui s'expriment.

● le glucagon

Le glucagon émis par les cellules α , via le sang, agit sur les cellules cibles : les hépatocytes, où l'association récepteur glucagon entraîne l'inhibition des enzymes favorisant le stockage du glucose et l'activation de celles impliquées dans la production de glucose. Il en résulte une libération de glucose du foie vers le sang.

Le glucagon a un rôle opposé à l'insuline, c'est une hormone hyperglycémisante.

● les hormones

Une hormone est un messager de nature chimique. C'est une substance produite par un tissu particulier (constitué de cellules endocrines), véhiculée par le courant sanguin et qui agit sur un ou des tissus cibles (constitués de cellules cibles) possédant des récepteurs cellulaires (membranaires ou cytoplasmiques) spécifiques à l'hormone. Les hormones appartiennent aux systèmes de communication.

1.3.3) Le codage du message hormonal

[Cf. TD un système auto régulé](#)

Les conséquences, induites par les hormones, sont dépendantes de leur taux plasmatique et du nombre de récepteurs présents. La concentration plasmatique des hormones constitue le codage de l'information hormonale. Or cette concentration est dépendante de la vitesse de sécrétion des hormones par les cellules émettrices et de la stabilité des hormones.

● la stabilité des hormones

L'insuline et le glucagon sont détruites à 50% au bout de 5 mn (temps de demi-vie) dans le foie ou le rein. Ce temps limité est indispensable à l'efficacité de l'activité fluctuante des cellules émettrices. En effet, elles doivent répondre rapidement aux exigences glycémiques de l'organisme.

● la sécrétion des hormones

L'insuline et le glucagon sont libérés en fonction du taux de glucose sanguin lui-même. Les cellules β et α sont capables de capter le niveau de glycémie et d'ajuster leur activité en fonction de cette glycémie :

- quand la glycémie est de 0,8 g.l⁻¹ à 1g.l⁻¹, il y a sécrétion modérée de glucagon et d'insuline.
- quand elle atteint des valeurs inférieures à 0,8 g.l⁻¹, la sécrétion d'insuline est freinée et celle de glucagon augmente fortement.
- à l'inverse, quand elle atteint des valeurs supérieures à 1g.l⁻¹, la sécrétion d'insuline augmente fortement à son tour.

Remarque :

Ce qui oriente l'activité des cellules cibles ce n'est pas directement le taux d'insuline et de glucagon, mais le rapport de ces 2 hormones : la balance hormonale qui est tantôt hypoglycémiant (insuline > glucagon), tantôt hyperglycémiant (insuline < glucagon).

1.4) bilan

[Cf. schéma la régulation de la glycémie](#)

L'intégrité (conservation de ses qualités ...) de l'organisme passe par la mesure et le maintien de paramètres variables comme la glycémie. La glycémie, malgré des perturbations (repas, effort physique ...), doit rester constante, ce qui nécessite un ajustement permanent du système réglé par un système réglant :

- le système réglant est l'ensemble des organes capteurs (le pancréas), des organes de commande (pancréas) et des organes effecteurs (le foie, les tissus adipeux et les muscles).
- le système réglé est le milieu intérieur (sang, lymphe, liquide interstitiel).

Un tel mécanisme est un système autorégulé par rétroaction ou rétrocontrôle.

Ce système de régulation conduit à l'homéostasie (maintien des caractéristiques physico-chimiques du milieu intérieur) de la glycémie autour d'une valeur de référence de 0,9 g.l⁻¹ à 1 g.l⁻¹.

Remarque :

La glycémie est un phénotype biochimique :

- qui résulte de phénotypes moléculaires (enzymes, hormones et récepteurs) et cellulaires (équipements enzymatiques des cellules, hormones des cellules endocrines et récepteurs des cellules cibles),
- qui conduit à un phénotype macroscopique (hypoglycémie, hyperglycémie).

Stimule

Regulation de la glycémie

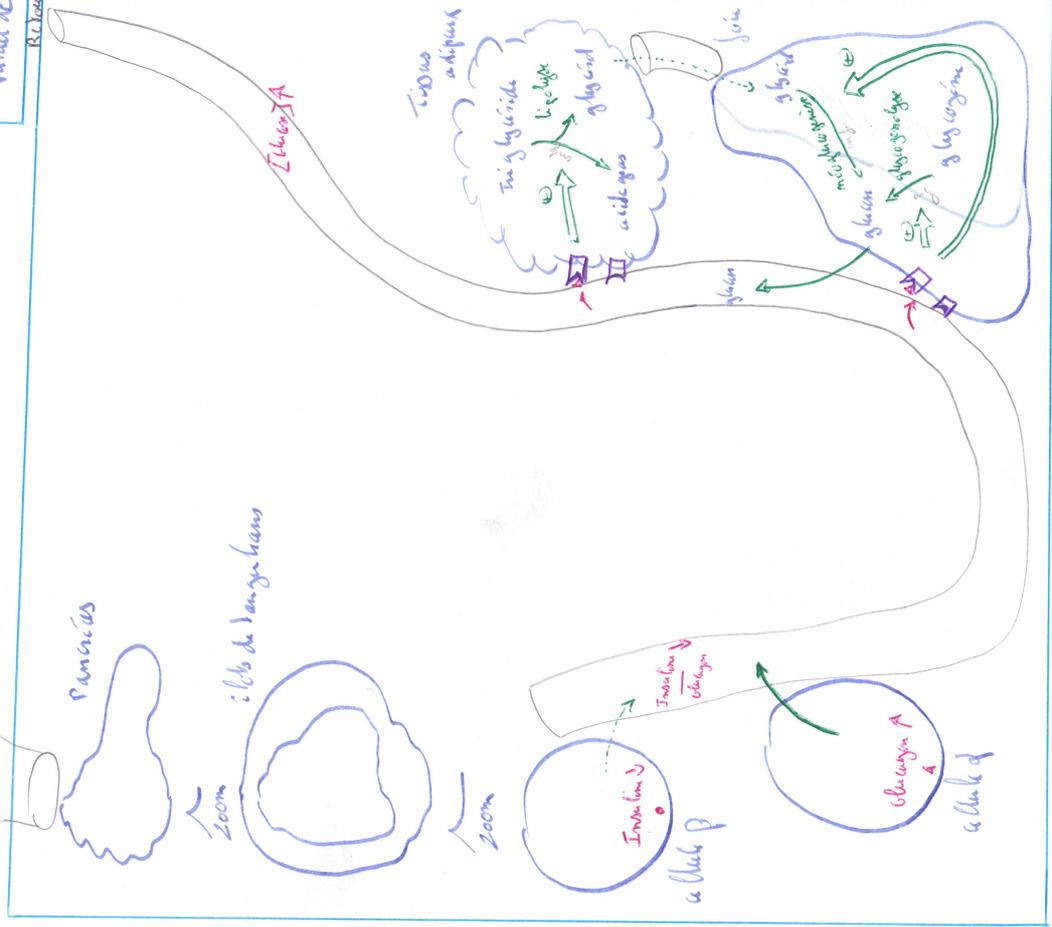
Concentration sanguine
hypoglycémie
[Glucose] sang ↓

Reactions nerveuses
Système nerveux

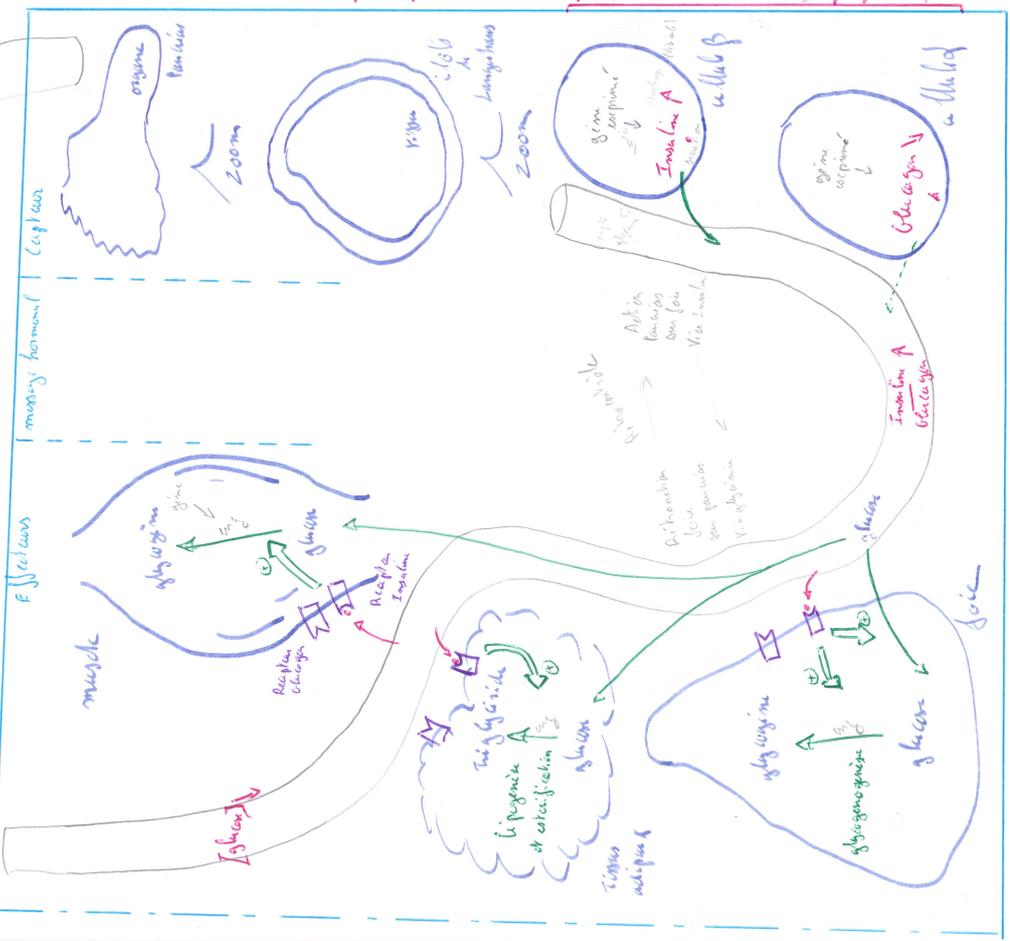
Système nerveux
Glycémie
Taux de glucose dans le sang
Valeur de référence : 0,9g/l

[Glucose] sang ↑

hypoglycémie



Système hypoglycémiant



Système hyperglycémiant

capteurs de la glycémie : capteurs situés à la Vallée médullaire

Certaines personnes présentent un dysfonctionnement au niveau de la régulation glycémique. Ils sont alors atteints de diabète.

II Les phénotypes diabétiques

Comment diagnostiquer un diabète ?

2.1) Les diabètes de type 1 et 2

[Cf. TD différents types de diabètes](#)

Par définition le diabète se caractérise par une hyperglycémie à jeun supérieur à $1,26 \text{ g.l}^{-1}$ et/ou chronique supérieure à $2,0 \text{ g.l}^{-1}$ mise en évidence par des analyses sanguines. Mais le diagnostic complet du diabète met en avant deux catégories distinctes de symptômes. Par conséquent, il existe deux types de diabète : le diabète de type 1 et le diabète de type 2.

Symptôme et diagnostique	Diabète 1	Diabète 2
Glycémie	hyperglycémie chronique	hyperglycémie chronique
Age moyen d'apparition	20 ans	40 ans
Morphologie fréquente du sujet	mince	obèse
Signes cliniques	Soif intense Urine abondante avec du glucose	Hypertension artérielle [acide gras] _{sang} élevée.
Antécédents familiaux	Aucun	Fréquemment
Taux d'insuline	Basse ou nul	Normal ou excessif
Dépendance à l'insuline	Diabète Insulinodépendant	Diabète Non insulinodépendant
Thérapie	Injections régulières d'insuline efficace	Régime et traitement (médicaments)

Comment expliquer physiologiquement les symptômes des différents diabètes ?

2.2) Causes physiologiques des diabètes de type 1 et 2

[Cf. TD causes physiologiques des diabètes](#)

Le diabète de type 1 résulte d'un taux circulant d'insuline très faible qui apparaît en cours de vie. Celui-ci résulte d'un arrêt de la sécrétion d'insuline. En effet, le diabète de type 1 a pour origine une maladie auto-immune. C'est à dire que le système immunitaire de l'organisme se retourne anormalement contre lui. En l'occurrence il détruit les cellules β (des îlots de Langerhans) qui sont le siège de la synthèse et de la libération de l'insuline. Par conséquent, le taux d'insuline est faible, voire nul. Elle ne peut plus jouer son rôle hypoglycémiant. Cependant des injections journalières fréquentes d'insuline adaptées à l'alimentation corrige la pathologie. Le diabète de type 1 est donc dit insulinodépendant.

Le diabète de type 2 ne résulte pas d'un taux circulant d'insuline anormal, mais d'une incapacité à répondre à l'insuline. Les cellules cibles sont indifférentes au message hormonal : elles sont insulinorésistantes. (causes : déficience en récepteur à l'insuline des cellules cibles, déficience en transporteurs membranaires du glucose, ...). Par conséquent le taux de glucose circulant augmente et sur-stimule la sécrétion d'insuline. Les cellules β finissent par ne plus pouvoir répondre à la concentration élevée de glucose. La conséquence est un déficit de l'insulinosécrétion. Le diabète de type 2 est dit non insulinodépendant.

Comment les gènes et les facteurs du milieu induisent les différents diabètes ?

2.3) Causes génétiques et environnementales des diabètes de type 1 et 2

[Cf. TD facteurs de risques du diabète](#)

L'étude d'arbre généalogique (exprimant le lien de parenté et le caractère diabétique) démontre l'hérédité du diabète.

L'analyse du cas de vrais jumeaux (qui ont en commun 100% de leur génome) :

- confirme que le diabète de type 1 et encore plus le diabète de type 2 ont pour cause des « anomalies » du génotype. Des études approfondies confirment que l'apparition du diabète repose sur la variabilité de nombreux gènes.
- implique que les diabètes dépendent aussi de l'interaction d'autres facteurs.

Ainsi des gènes de prédisposition favorisent l'apparition des diabètes. En particulier, pour le diabète de type 1, il s'agit de gènes impliqués dans les réactions immunitaires, codant les marqueurs cellulaires propres à chaque organisme.

De plus, certains facteurs de l'environnement entraînent l'apparition des diabètes. En particulier, une nutrition riche et un comportement sédentaire augmentent statistiquement le risque de présenter un diabète de type 2. C'est pourquoi on associe souvent le diabète de type 2 à une obésité préalable.

2.4) Bilan

[Cf. TD schéma cause et conséquence du diabète](#)

La conséquence de la connaissance de ces mécanismes est :

- le développement d'une médecine prédictive. (En fonction des antécédents familiaux, le corps médical préconise des comportements alimentaires et recommande un entretien de l'activité physique)
- l'élaboration de médicaments de plus en plus efficaces. (Mise au point de thérapie génique ou d'analogues moléculaires)

Mais ces recherches ont pour danger des dérives :

- d'eugénisme (sélection par les gènes → ensemble des méthodes qui visent à améliorer le patrimoine génétique de familles ou de populations en entravant la reproduction des gènes considérés comme désavantageux ou en promouvant la reproduction des gènes considérés comme bénéfiques).
- de discrimination à l'embauche.
- de refus au droit d'assurance.