

**G2 - UE8**  
*Nutrition*

**REGULATION DE LA GLYCEMIE**  
**DIABETE - CETOGENESE**

**Hélène Cavé**

Département de Génétique, Hôpital Robert Debré

## LA GLYCEMIE NORMALE

à jeun	0,7 à 1,1 g/l	4 à 6 mmol/l
en post prandial (2h)	< 1,4 g/l	< 8 mmol/l

[1 g/l = 5,5 mmol/l]

### Pourquoi réguler la glycémie?

Tous les tissus consomment du glucose pour produire de l'ATP et les biosynthèses (NADH<sub>2</sub>, NADPH<sub>2</sub>, voie des pentoses)

- Source majeure pour le muscle sauf le cœur
- Seule source d'énergie pour le SNC (corps cétoniques si jeûne prolongé) et globule rouge

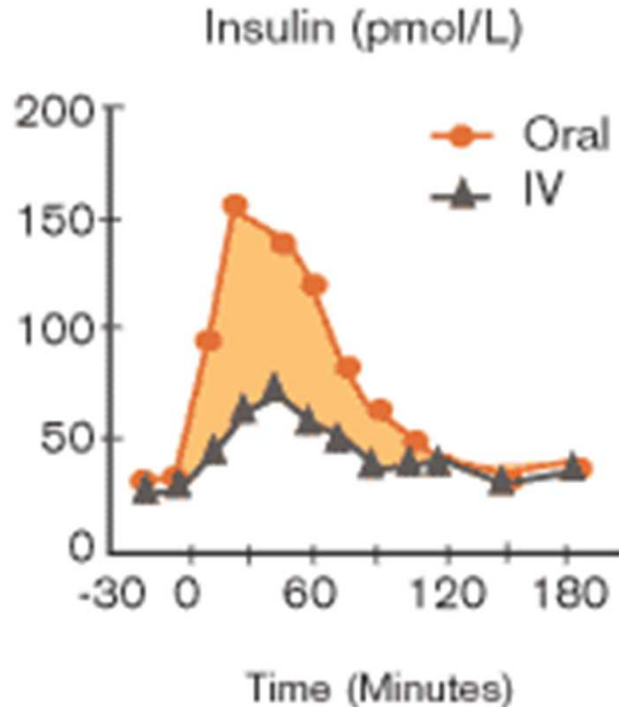
⇒ Hypoglycémie délétère pour les tissus consommateurs exclusifs de glucose (SNC)

⇒ Hyperglycémie délétère - Diabète

# **SYSTEME DIGESTIF ET REGULATION DE LA GLYCEMIE**

## SYSTEME DIGESTIF ET REGULATION DE LA GLYCEMIE

### Les incrétines



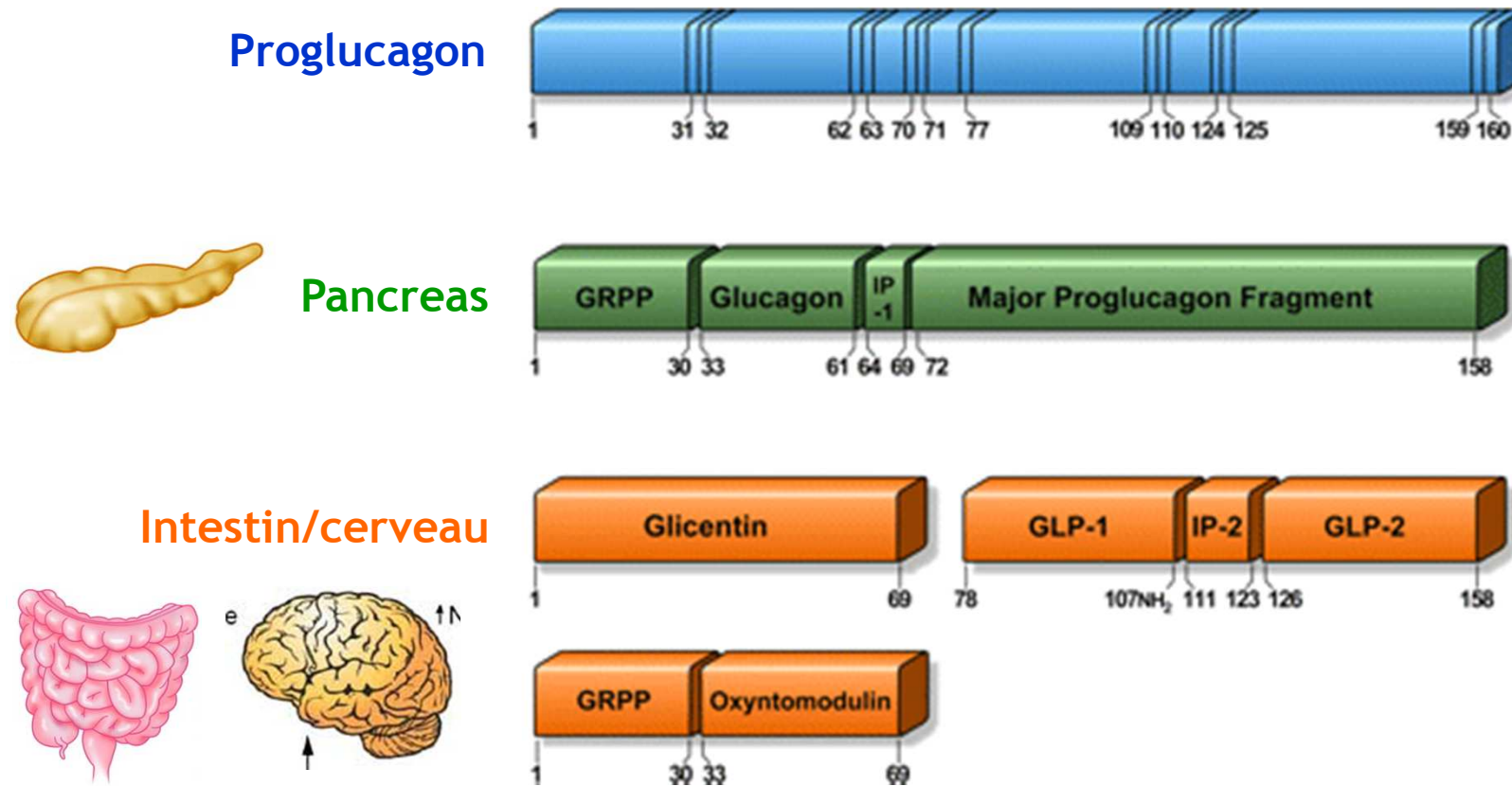
Sujet normal : l'administration orale de glucose entraîne une réponse insuline 2 à 3 fois supérieure à l'administration IV

« Effet incrétine » : amplification de sécrétion d'insuline induite par les hormones sécrétées par le tractus gastro-intestinal.

**Incrétines : Hormones d'origine intestinale participant à la diminution du taux de glucose après un repas.**

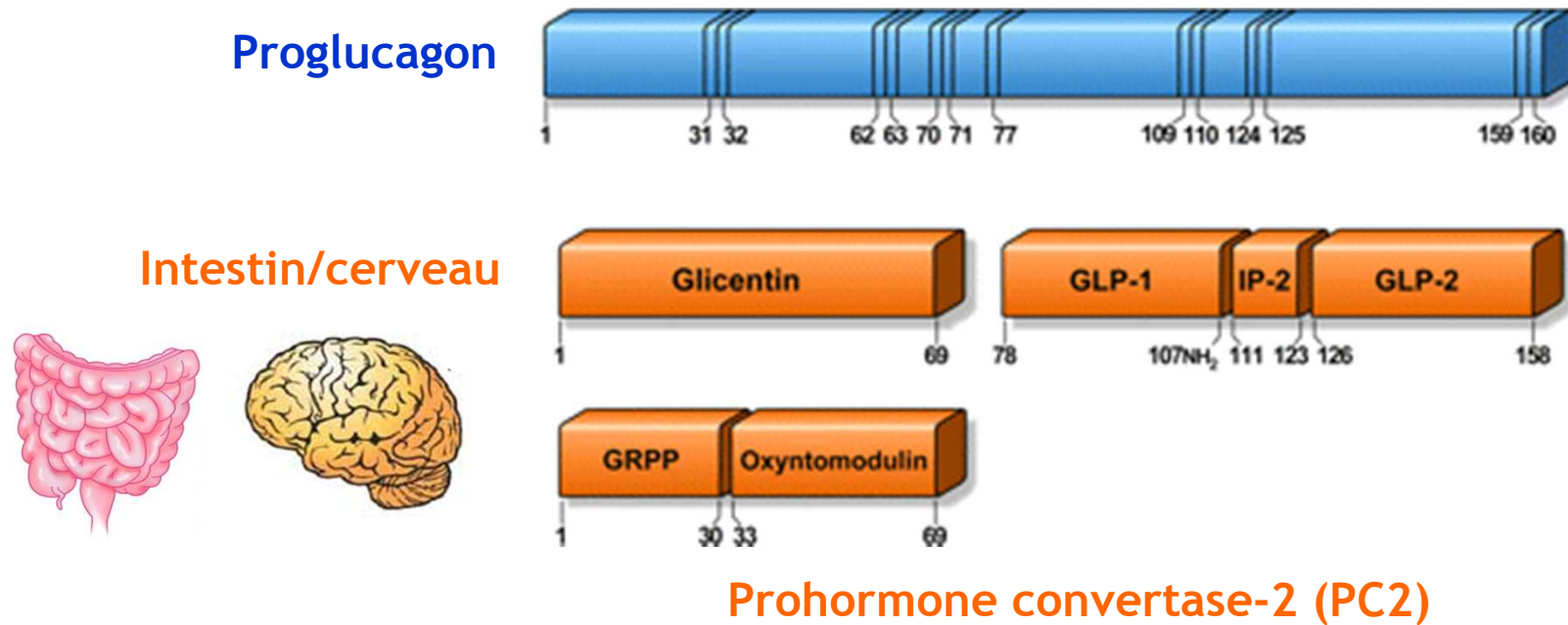
## PROGLUCAGON ET PEPTIDES DERIVES

Chez les mammifères, un gène unique code pour un précurseur : le proglucagon.  
**Maturation post-traductionnelle** tissu spécifique du proglucagon  
 par expression tissu-spécifique d'enzymes prohormone convertase (PC)



## PROGLUCAGON ET PEPTIDES DERIVES

Chez les mammifères, un gène unique code pour un précurseur : le proglucagon.  
Maturation post-traductionnelle tissu spécifique du proglucagon  
par expression tissu-spécifique d'enzymes prohormone convertase (PC)

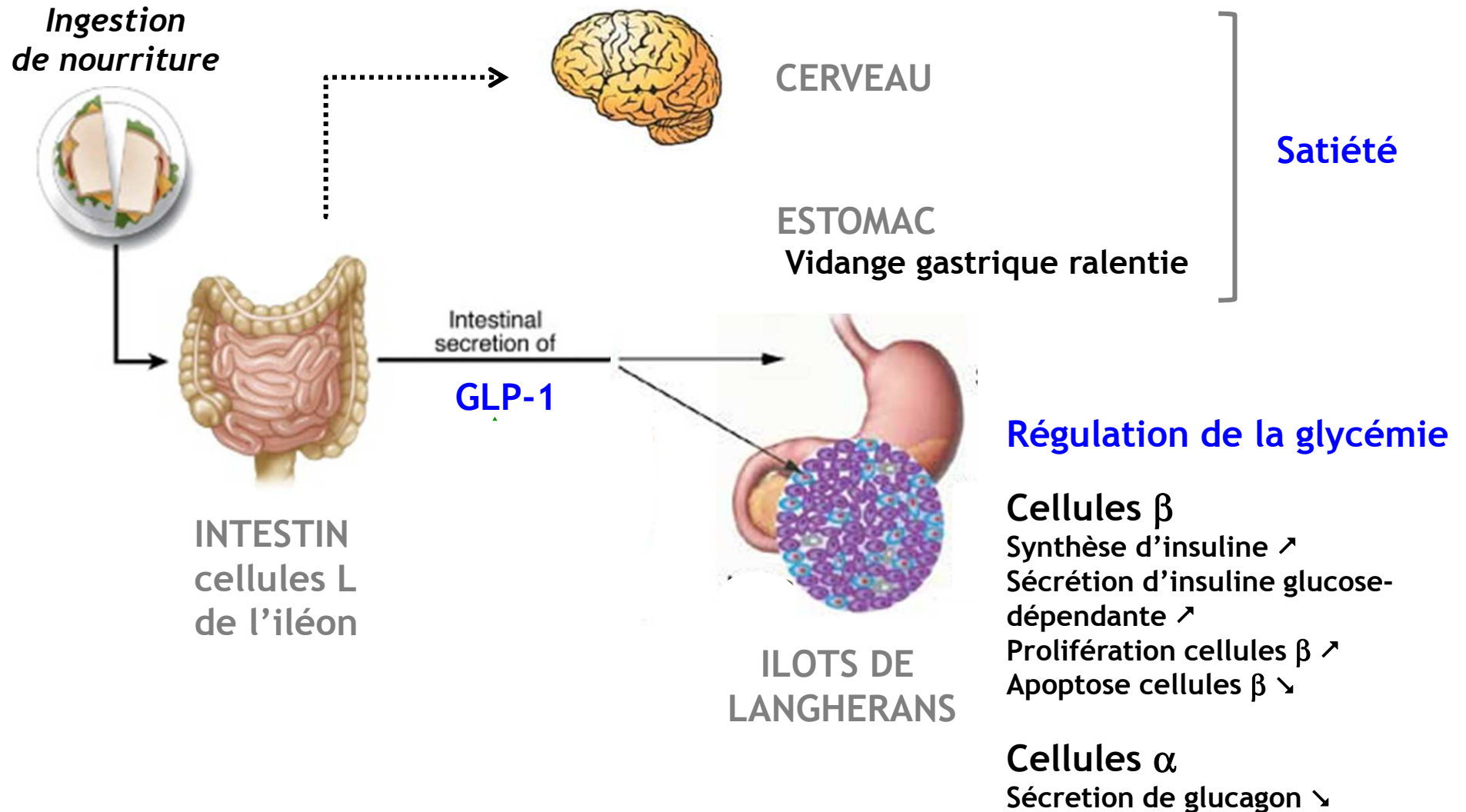


↓

GLP-1 (Glucagon-like peptide 1) sécrété par les cellules L de l'iléon  
GLP-1R : récepteur 7TM. Production d'AMPC et activation de la PKA

# SYSTEME DIGESTIF ET REGULATION DE LA GLYCEMIE

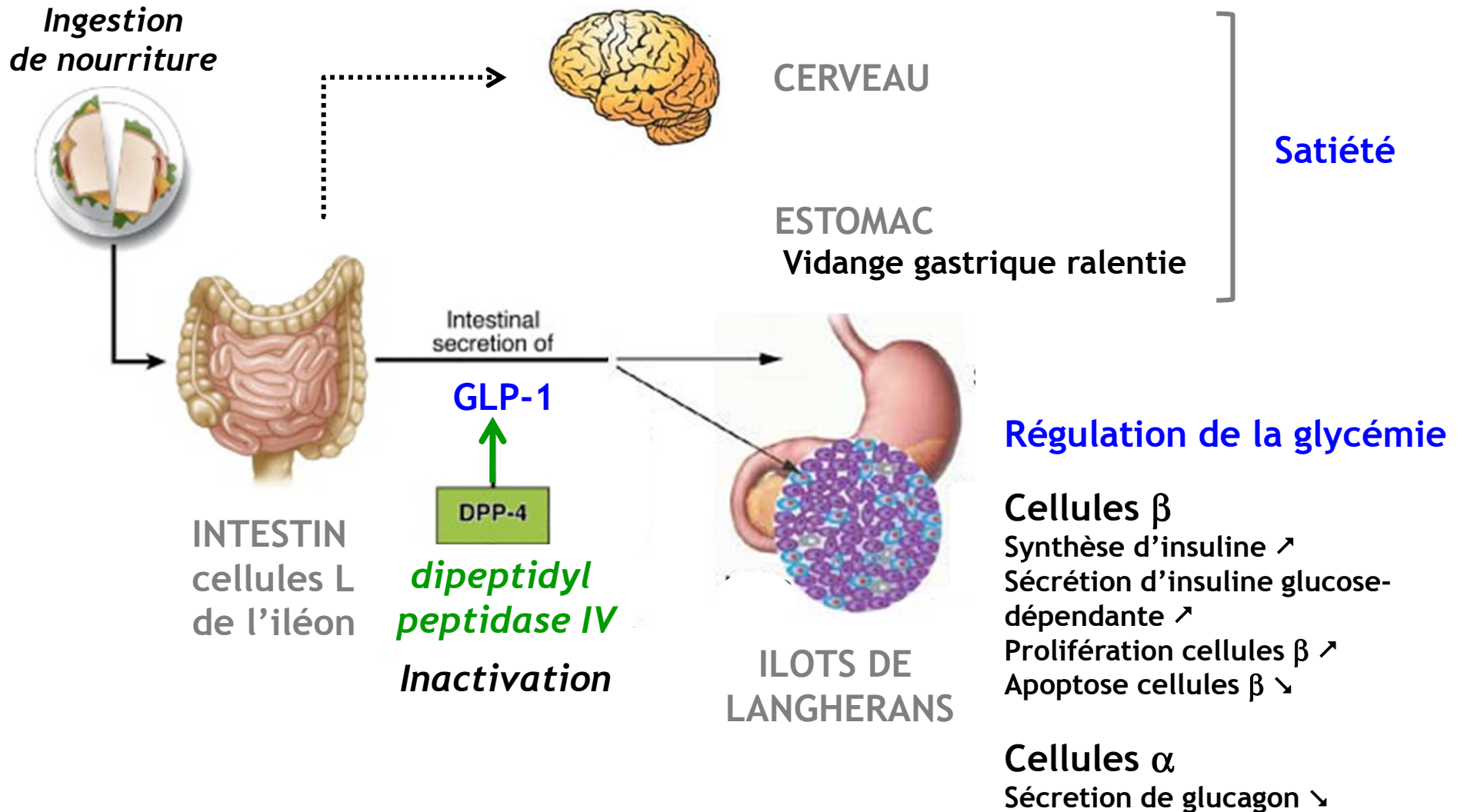
## Les incrétines



*GLP-1 : Glucagon-like protein-1*

# SYSTEME DIGESTIF ET REGULATION DE LA GLYCEMIE

## Les incrétines



GLP-1 : Glucagon-like protein-1

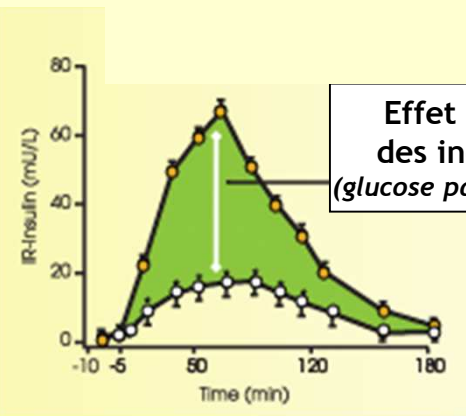


# SYSTEME DIGESTIF ET REGULATION DE LA GLYCEMIE

## Les incrétines

« Effet incrétine » : quantifié par comparaison des réponse insuline à l'administration de glucose orale et intra-veineuse

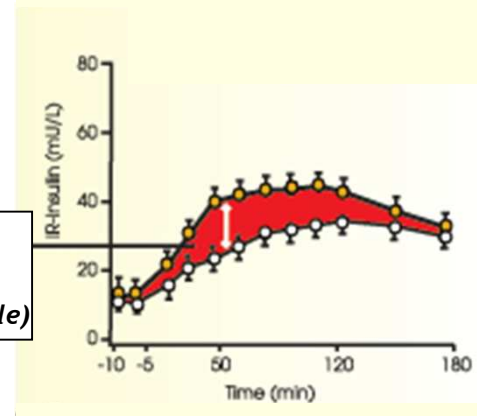
Individus normaux



Effet normal  
des incrétines  
(glucose par voie orale)

Effet diminué  
des incrétines  
(glucose par voie orale)

Diabète de type 2



L'« effet incrétine » est diminué dans le diabète de type 2

# **PATHOLOGIES DE LA REGULATION DE LA GLYCEMIE**

**DIABETE**

**CETOGENESE**

**MECANISMES DE RESISTANCE A L'INSULINE**

**OBESITE - DIABETE - CANCER**

# DIABETE SUCRE

maladie métabolique caractérisée par :

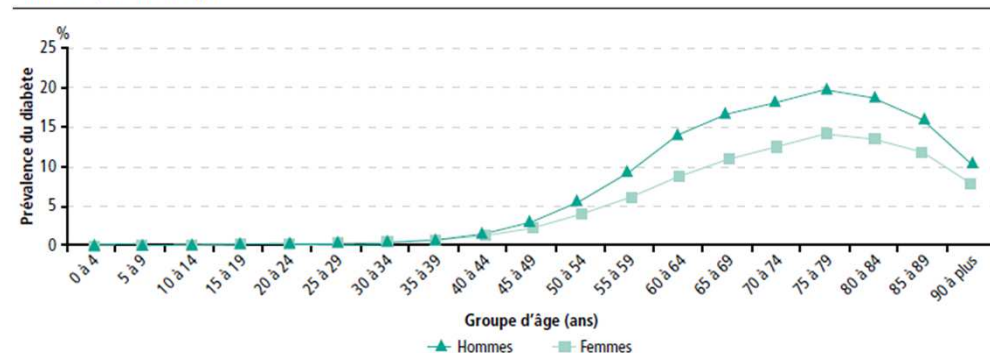
- une surproduction de glucose par le foie
  - une sous-utilisation du glucose par les autres organes
- **Hyperglycémie chronique**

## *Critères diagnostics*

Glycémie à jeun > 7 mM à 2 reprises

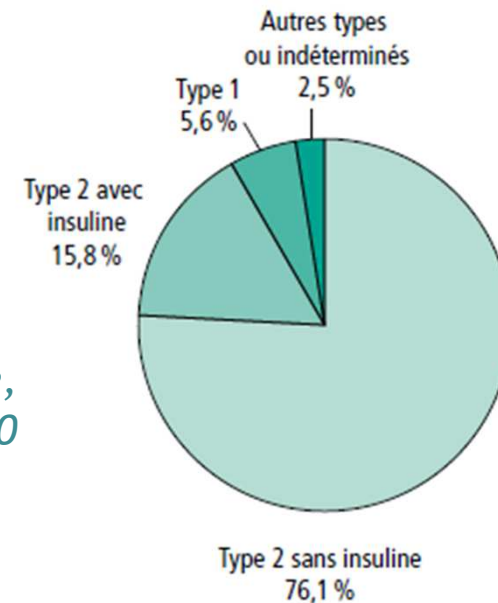
Glycémie > 11 mM après un test de tolérance au glucose administré par voie orale

Prévalence du diabète traité, selon l'âge et le sexe, en 2009 (Régime général de l'assurance maladie, France) [4]



## LES DIABETES

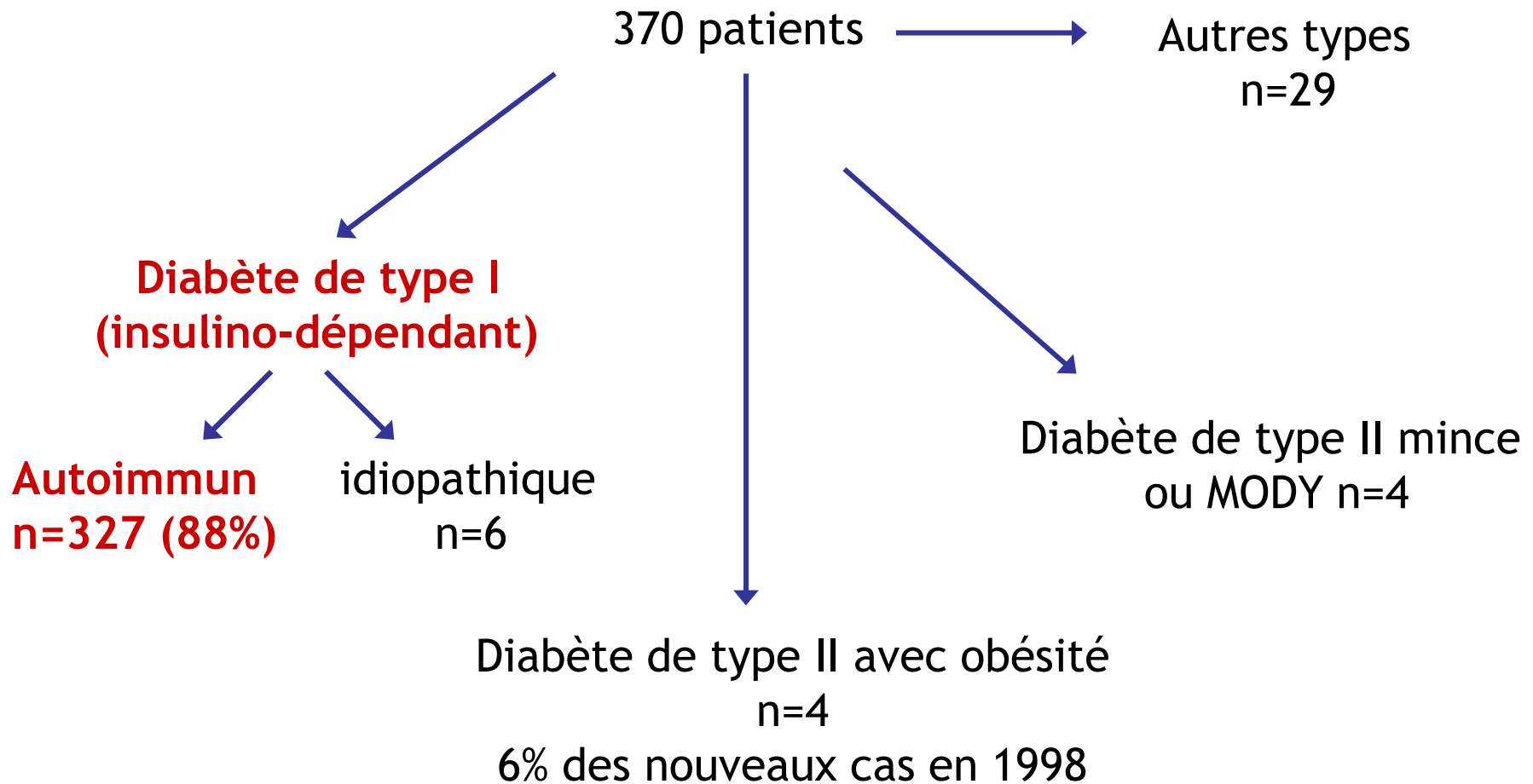
- **Diabète de type I (DID) (10-15%) (France : incidence 0,38%)**
  - Auto-immun +++
  - Enfance
- **Diabète de type II (DNID) (85-90%) (France : incidence 4%)**
  - Insulinorésistance et baisse de l'insulinosécrétion
  - Surpoids : facteur déclenchant et aggravant
- **Diabètes monogéniques (1-2%)**
  - Formes familiales
  - Début en général avant 25 ans
- **Diabète secondaires**



*Distribution des différents types de diabète, selon l'étude Entred 2007-2010*

# LES ENFANTS DIABETIQUES

*Découverte de diabète entre 1993 et 1998*  
*Classification de l'Association Américaine du Diabète (ADA)*



## LE DIABETE DE TYPE I

Dans le diabète de type 1 (insulino-dépendant),  
l'anomalie de l'homéostasie du glucose est due  
à **l'absence de sécrétion d'insuline**

# DID : PHYSIOPATHOLOGIE

~~Insuline~~

Production de glucose

Lipolyse

Hyperglycémie

Acide gras

Glycosurie

Acides cétoniques

Premier symptôme

Polyurie

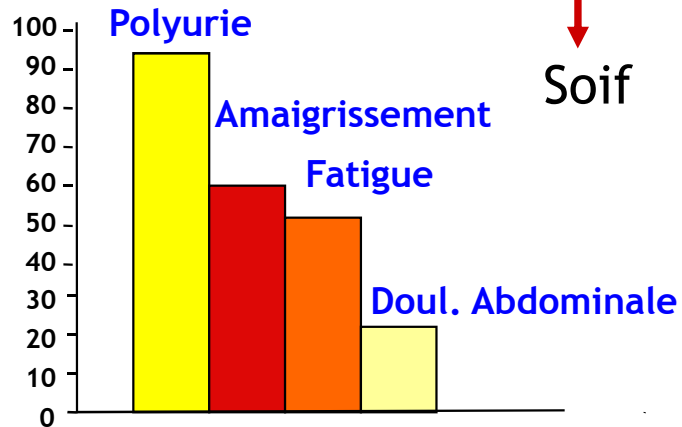
Acidose

Soif

Deshydratation

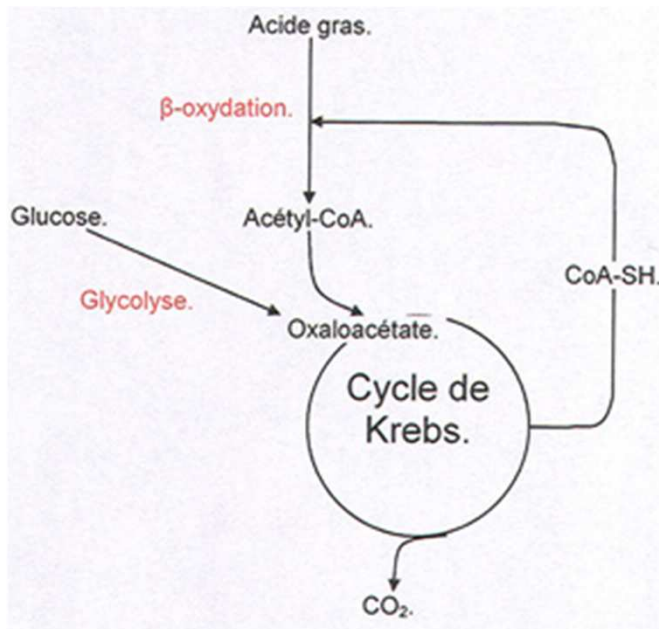
Coma acido-cétosique

Coma hyperosmolaire

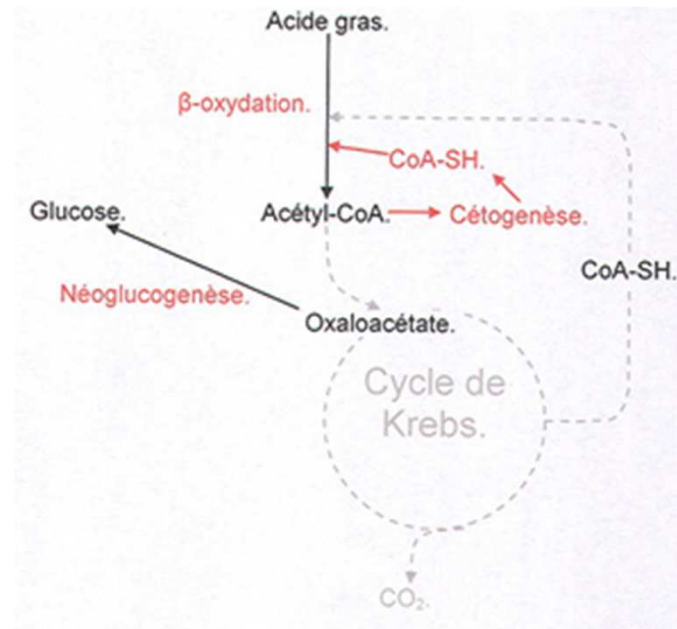


## « Les graisses ne brûlent que sur le feu des sucres »

l'incorporation des acétyl-CoA dans le cycle de Krebs nécessite la présence en concentration suffisante d'oxaloacétate.



FOIE



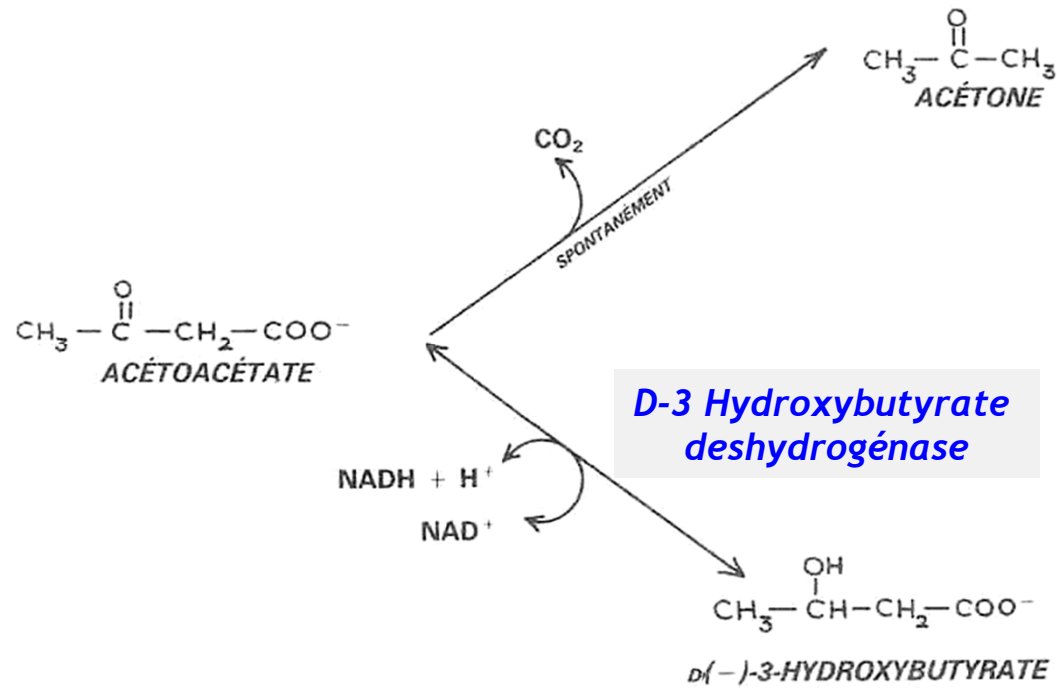
*Après un repas*

*Lors d'un jeun  
(ou sujet diabétique)*

L'acétylCoA formé lors de l'oxidation des AG n'entre dans le cycle de Krebs que si dégradation des lipides et des glucides sont équilibrées

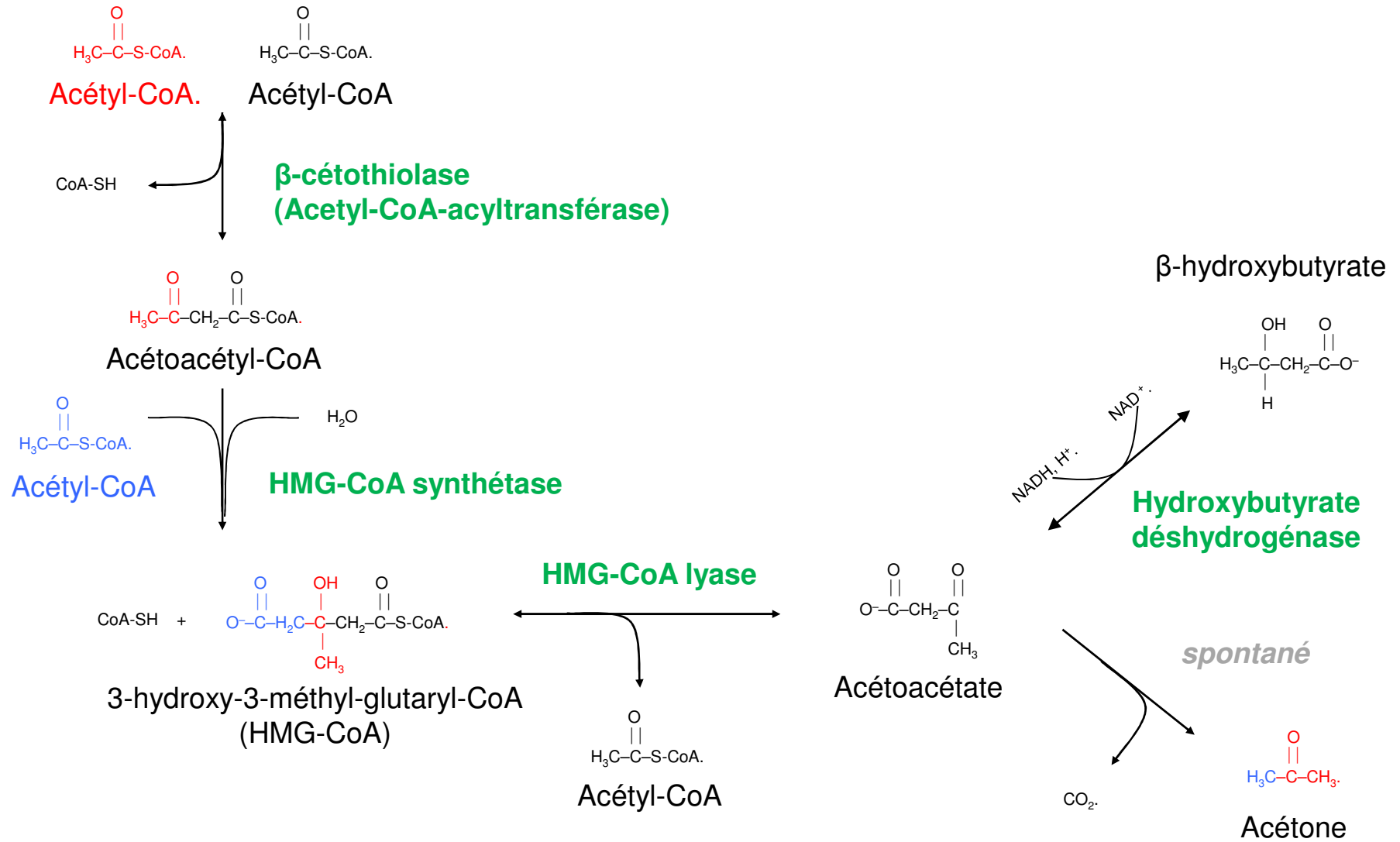


# LES CORPS CETONIQUES



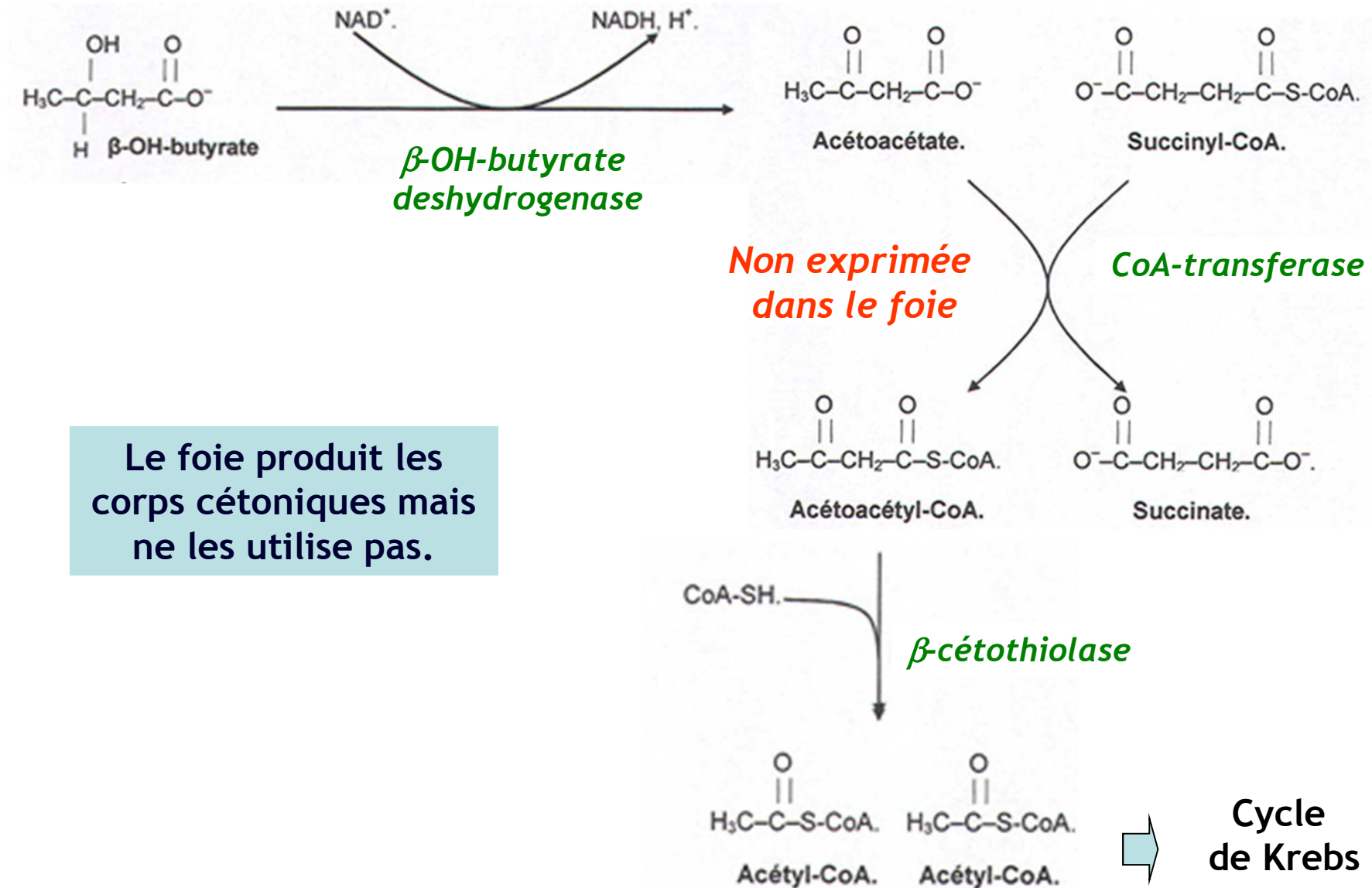
(Mitochondriale)

# BIOSYNTHESE DES CORPS CETONIQUES DANS LE FOIE (MITOCHONDRIE)



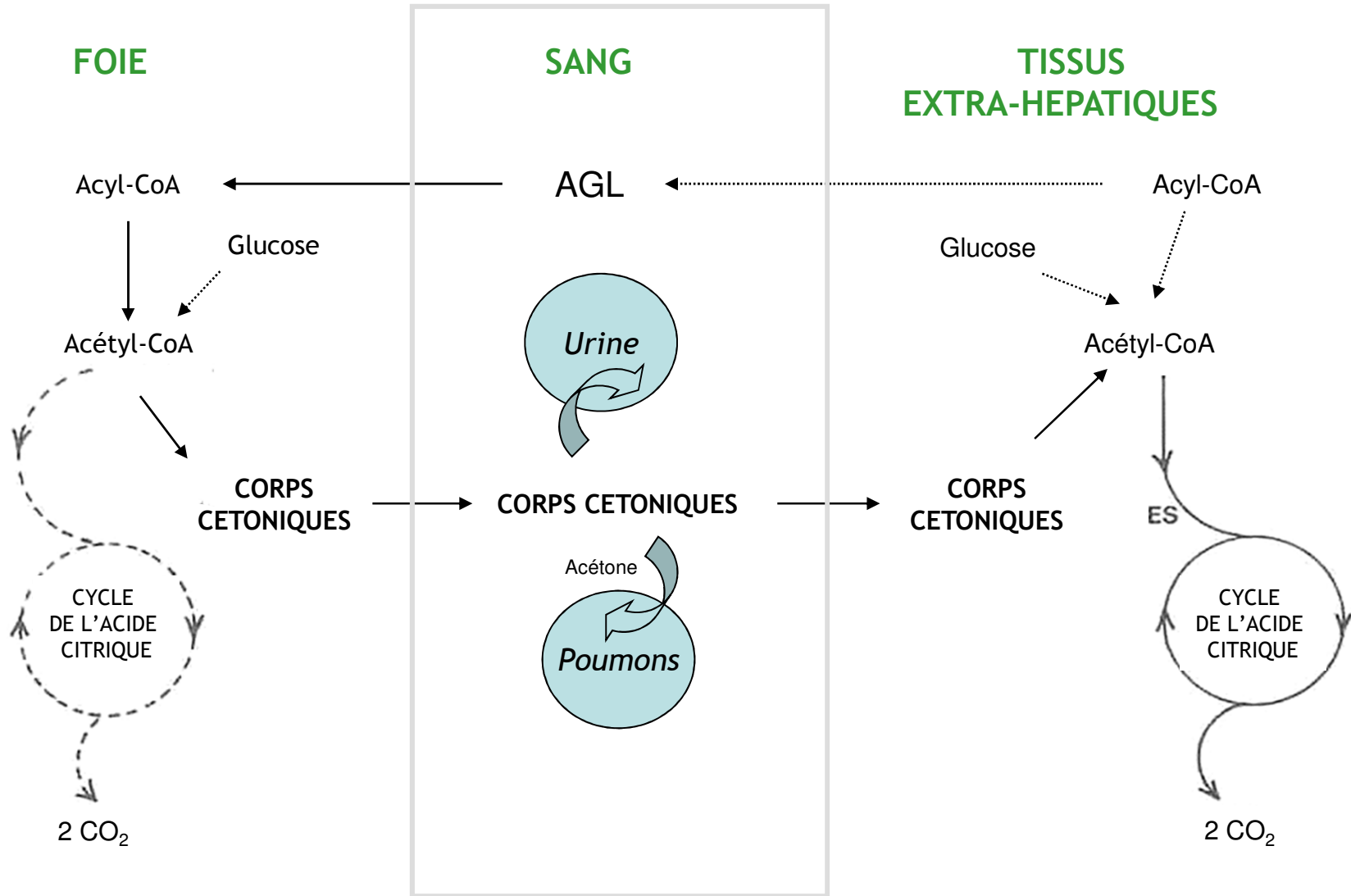
HMG : Hydroxyméthylglutaryl

## CONVERSION PERIPHERIQUE DES CORPS CETONIQUES



Le foie produit les corps cétoniques mais ne les utilise pas.

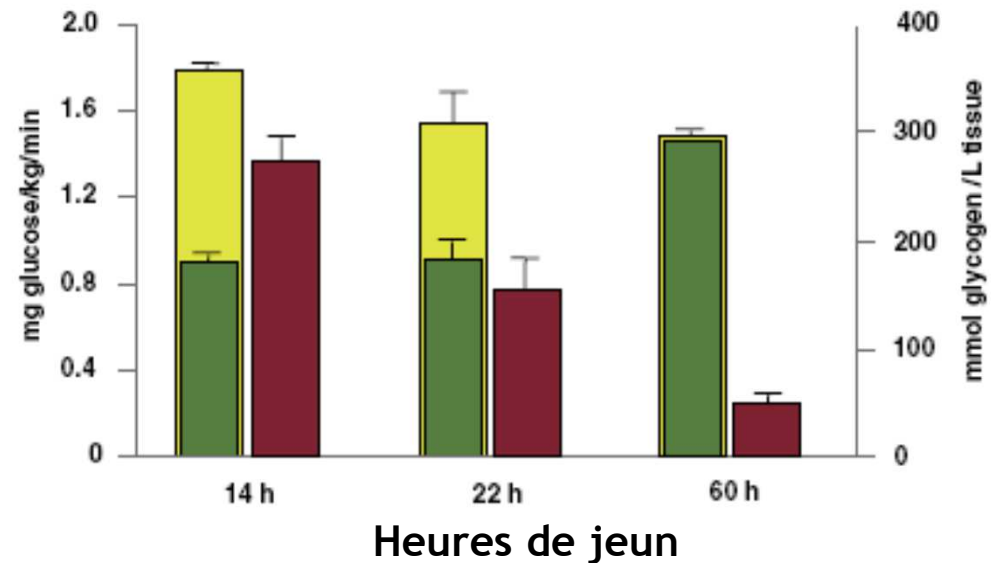
# METABOLISME TISSULAIRE DES CORPS CETONIQUES





## FOIE ET REGULATION DE LA GLYCEMIE Après une nuit de jeun...

- *Taux de production de glucose*
- *Contenu en glycogène hépatique*
- *Taux de néoglucogénèse*

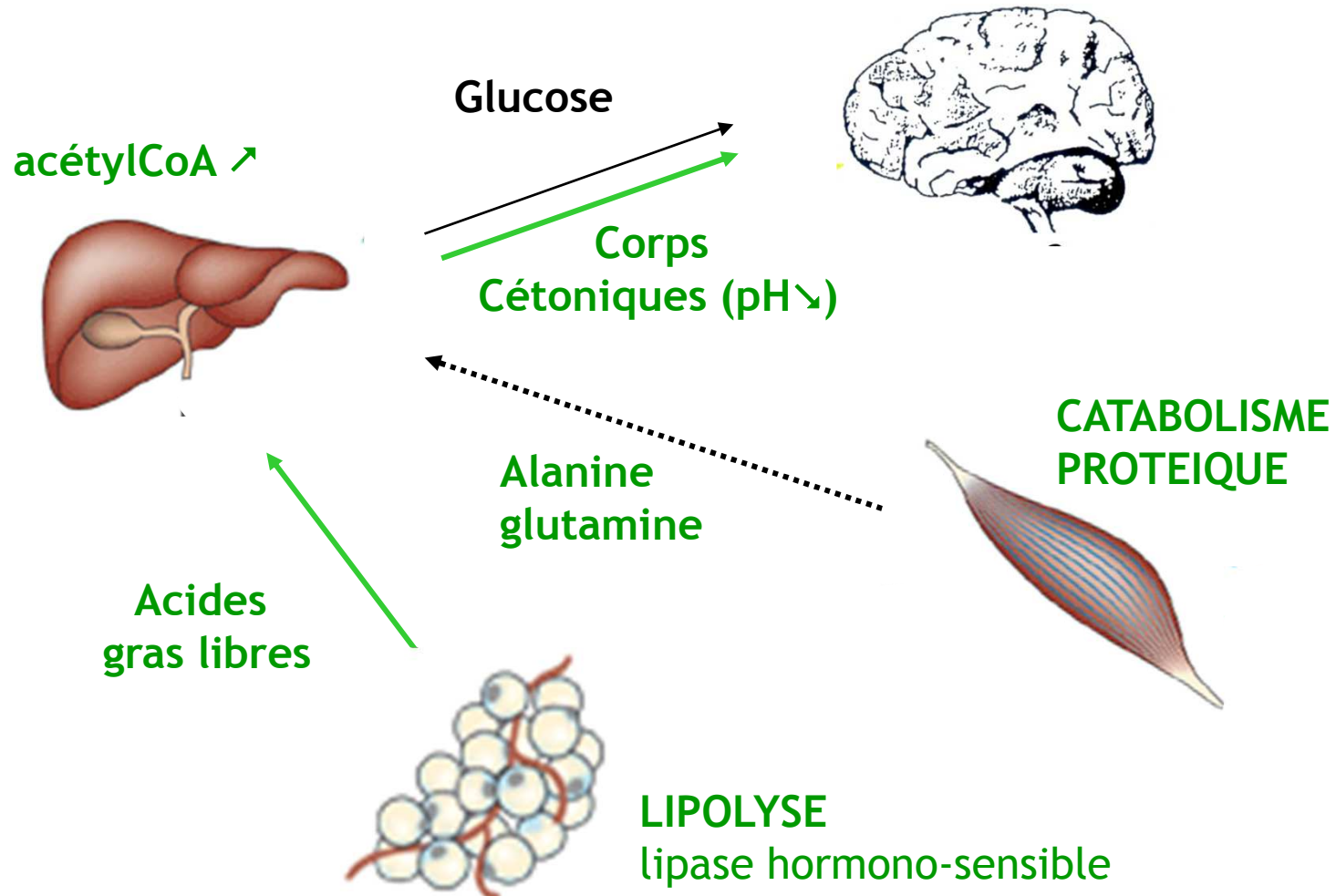


- 1) Glycogénolyse hépatique
- 2) Néoglucogénèse
  - Lipolyse (glycérol)
  - Fonte musculaire (AA glucogéniques)
  - Participation croissante de la NGG rénale
- 3) Cétogénèse  
(épargne protéique)

La production de corps cétoniques reste modérée dans les conditions physiologiques (sécrétion basale d'insuline)

# PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ACIDOCETOSE DIABETIQUE

Carence totale en insuline  
⇒ Glucose abondant mais inutilisable



# TRAITEMENT DU DIABETE DE TYPE 1 L'INSULINE

Je fais les injections:



En règle  
générale:



## LES DIABETES MONOGENIQUES

Dus à la mutation d'un seul gène contrôlant la production ou la sécrétion d'insuline

### MODY (Maturity Onset Diabetes in Young)

- Glucokinase (GCK) (22%)
- Facteurs de transcription (65%) +/- atteinte extra-pancréatique

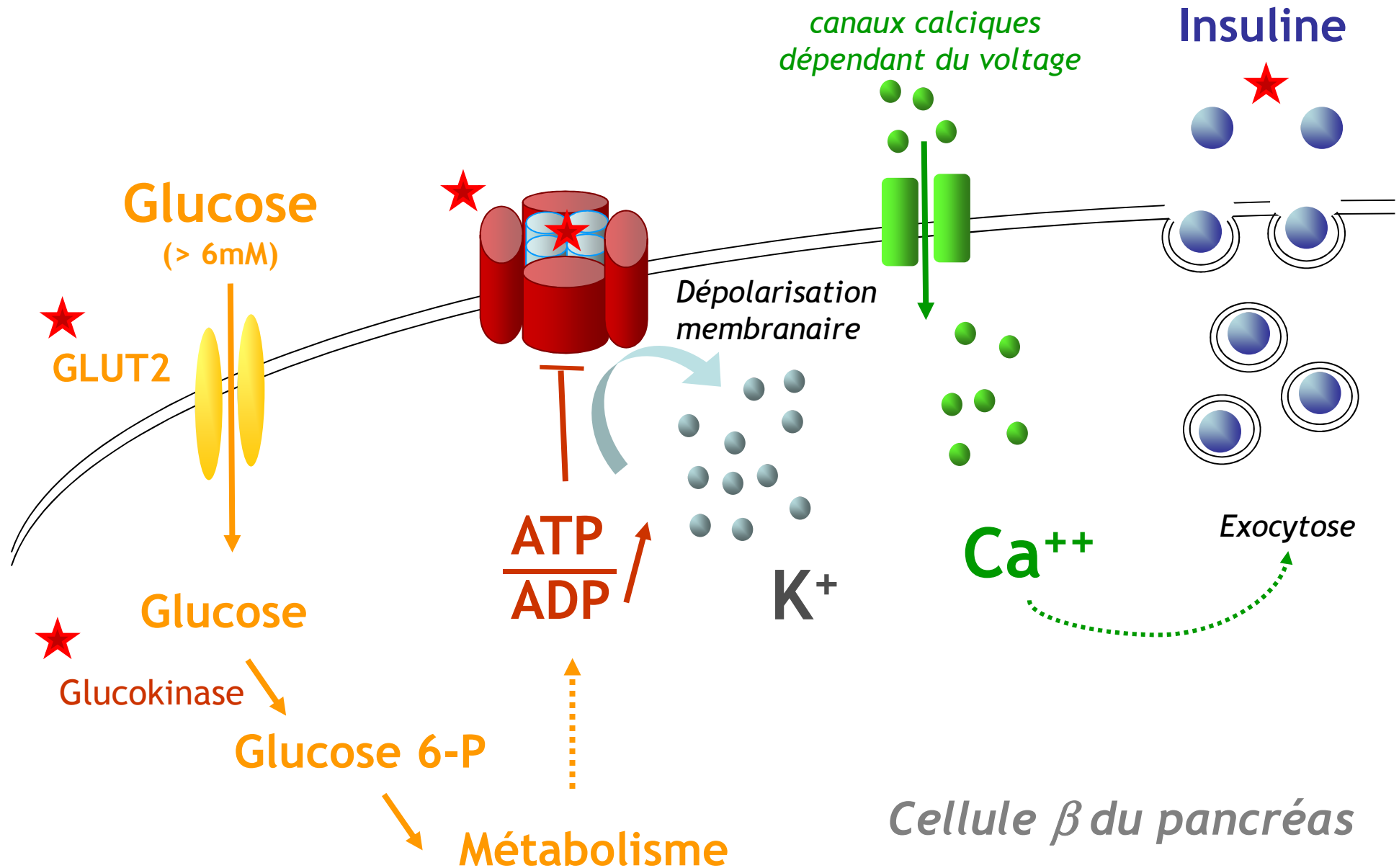
	MODY-1	MODY-2	MODY-3	MODY-4	MODY-5	MODY-6	MODY-X
<b>Locus</b>	20q	7p	12q	13q	17cen-q21.3	2q32	?
<b>Gène</b>	<i>HNF-4α</i>	Glucokinase	<i>HNF-1α</i>	<i>IPF-1</i>	<i>HNF-1β/TCF2</i>	<i>Neuro-D1/β2</i>	?/hétérogène?
<b>Fonction</b>	Récepteur nucléaire orphelin	Enzyme de phosphorylation du glucose	Facteur de transcription à homéodomaine	Facteur de transcription à homéodomaine	Facteur de transcription à homéodomaine	Facteur de transcription hélice-boucle-hélice	
<b>Gènes cibles connus</b>	<i>Glut2, L-PK, 1,3-BGD, AldoB, HNF-1α</i>	–	<i>Glut2, L-PK, Insuline, NBAT, PCD/DCoH, HNF-4α, IPF-1, Neuro-D1, SGLT2</i>	<i>Glucokinase, IAPP, Glut2, insuline, HNF-4α,</i>	<i>Insuline, HNF-4α</i>	<i>Insuline</i>	–
							<i>Velho et al., MS, 2003</i>

### Diabète néonatal ou de la petite enfance

- Anomalie 6q/ZAC
- Canal K<sup>+</sup> (KIR6.2, SUR1), INS, GCK, GLUT2, EIF2AK, ...
- Aplasie pancréatique (10%) (HNF1, PTF1A, IPF1, ...)



# LE DIABETE PEUT ÊTRE LIÉ À UNE ANOMALIE DE SECRETION D'INSULINE (DIABÈTE MONOGÉNIQUE)

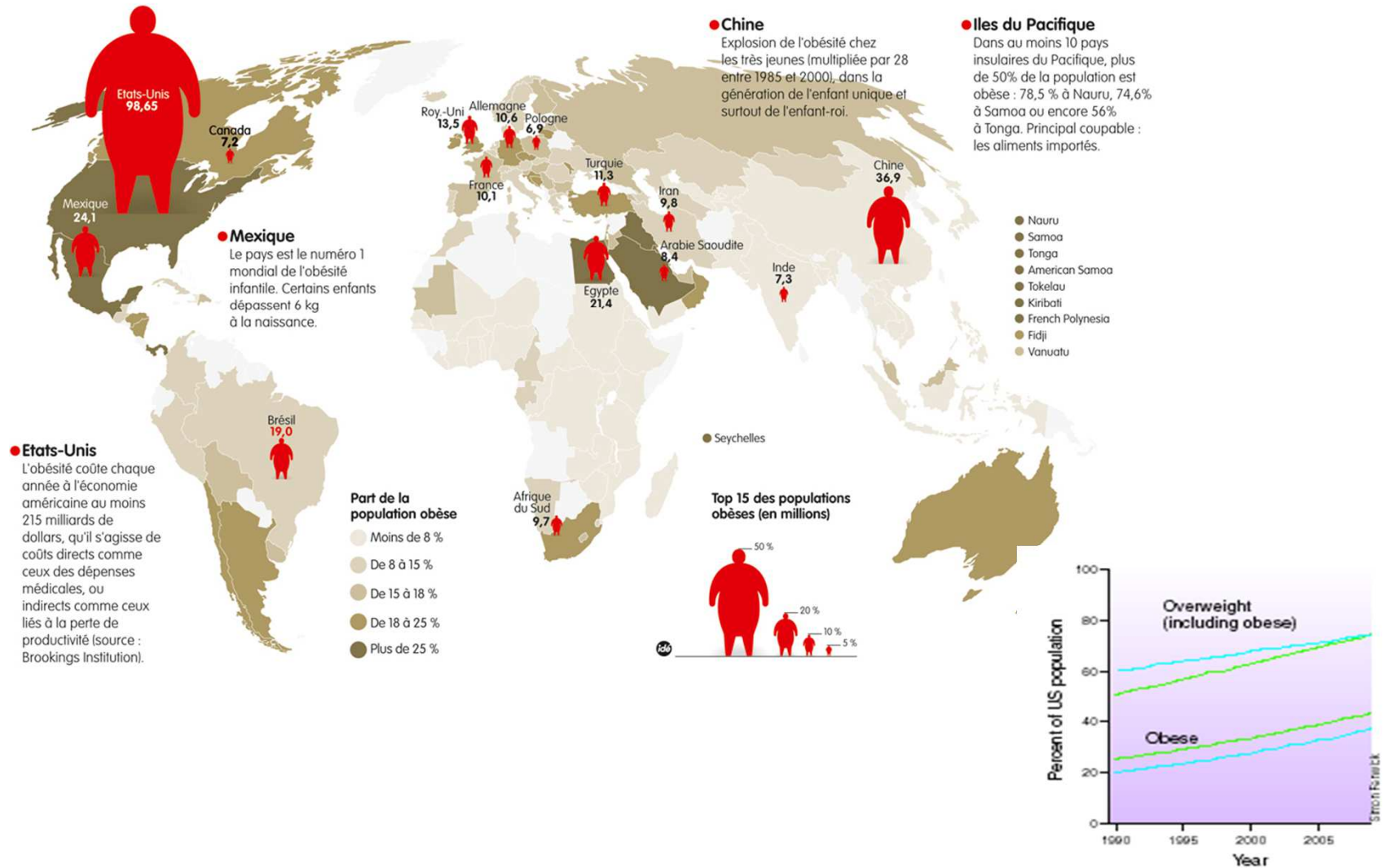


## LE DIABETE DE TYPE II

Dans le diabète de type 2, l'anomalie de l'homéostasie du glucose est d'origine métabolique : **Résistance à l'insuline**

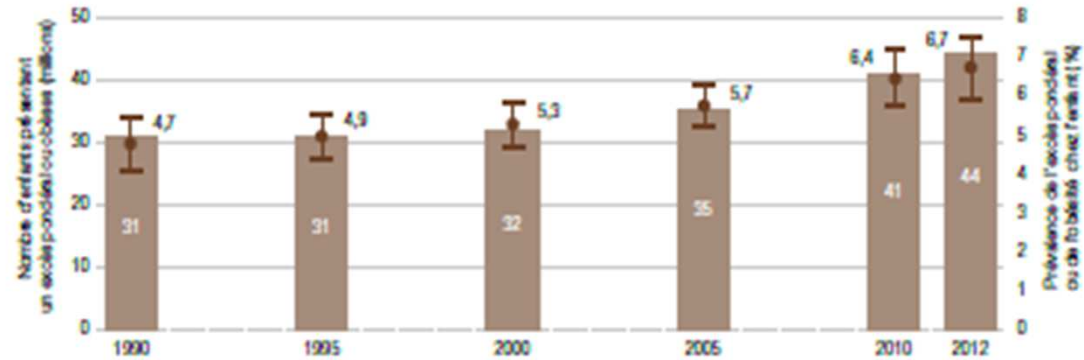
# UNE EPIDEMIE DE DIABETE - UNE EPIDEMIE D'OBESITE (« DIABESITE »)

Source : Organisation mondiale de la santé



## PROGRESSION DE L'OBESITE CHEZ L'ENFANT

**Figure 10.** Nombre d'enfants souffrant d'un excès pondéral ou obèses et prévalence du surpoids et de l'obésité chez l'enfant à l'échelle mondiale, 1990-2012<sup>a</sup>



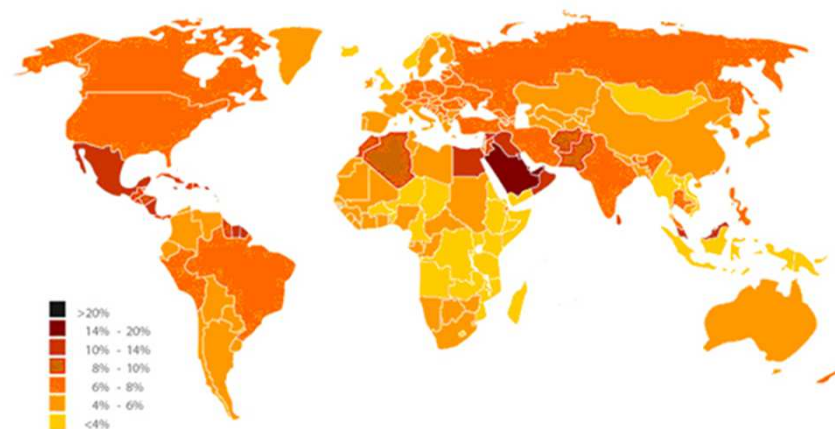
**Figure 11.** Enfants de moins de 5 ans présentant un excès pondéral (%), dernière année disponible, 2006-2012



Les pays présentés comme dépourvus de données peuvent disposer d'estimations stables à partir d'enquêtes antérieures à 2006 ou utiliser des données de référence nationales au lieu des normes OMS.

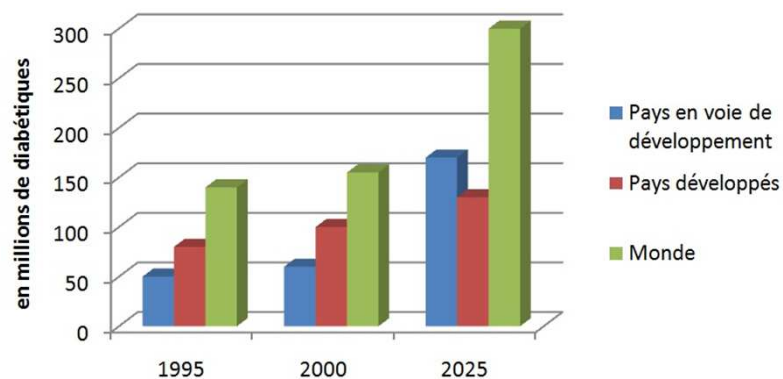
# UNE EPIDEMIE DE DIABETE - UNE EPIDEMIE D'OBESITE (« DIABESITE »)

Le diabète de type 2 est une pathologies en constante progression



SOURCE: DIABETES ATLAS THIRD EDITION, © INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2006

4% de la population française / 9% de la population mondiale (2014)



Source OMS

# LE SYNDROME METABOLIQUE (reconnu par l'OMS en 1998)



Association d'anomalies métaboliques :

- ✓ Obésité abdominale,
- ✓ Hypertriglycéridémie
- ✓ HDL-cholestérol bas,
- ✓ Hyperglycémie à jeun (insulino-résistance)

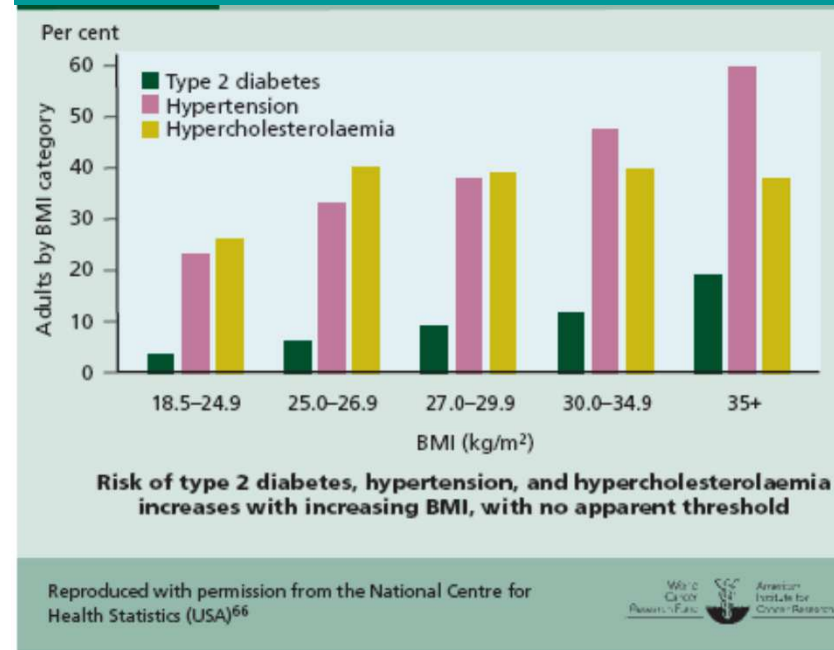
Facteurs favorisants :

- ✓ Obésité
- ✓ Sédentarité

Prédispose à la survenue :

- ✓ d'un diabète de type 2
- ✓ de complications cardiovasculaires

## Relation entre IMC (index de masse corporelle), diabète, hypertension et hypercholestérolémie



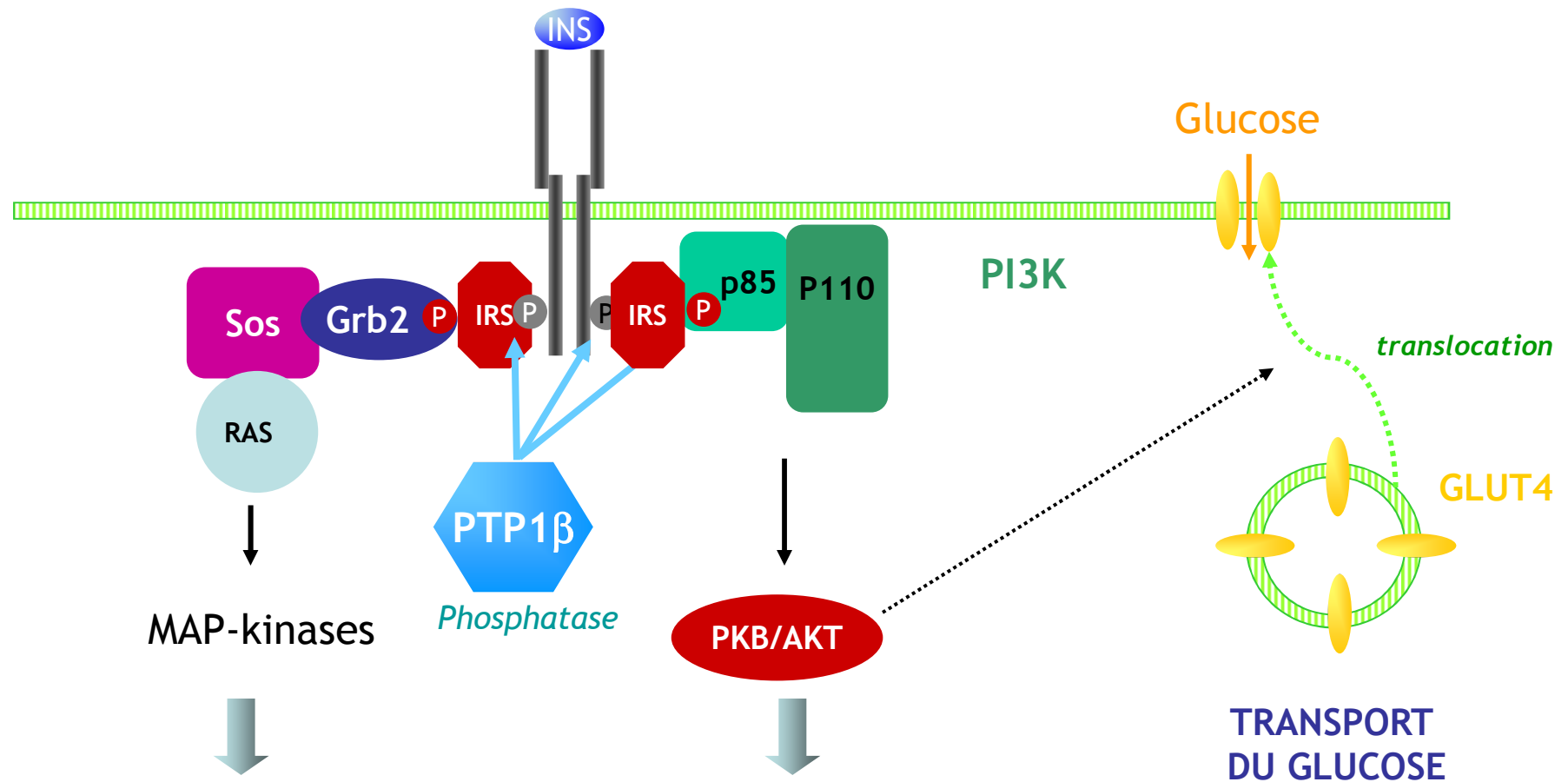
## RESISTANCE A L'INSULINE

Réduction de la réponse des tissus  
à des concentrations physiologiques normales d'insuline.

Chez le sujet atteint de diabète de type 2, on observe de façon concomitante :

- un degré variable d'élévation de la glycémie à jeun
- des taux élevés d'insuline après une nuit à jeun
- une production hépatique excessive de glucose.

# RECEPTEUR DE L'INSULINE

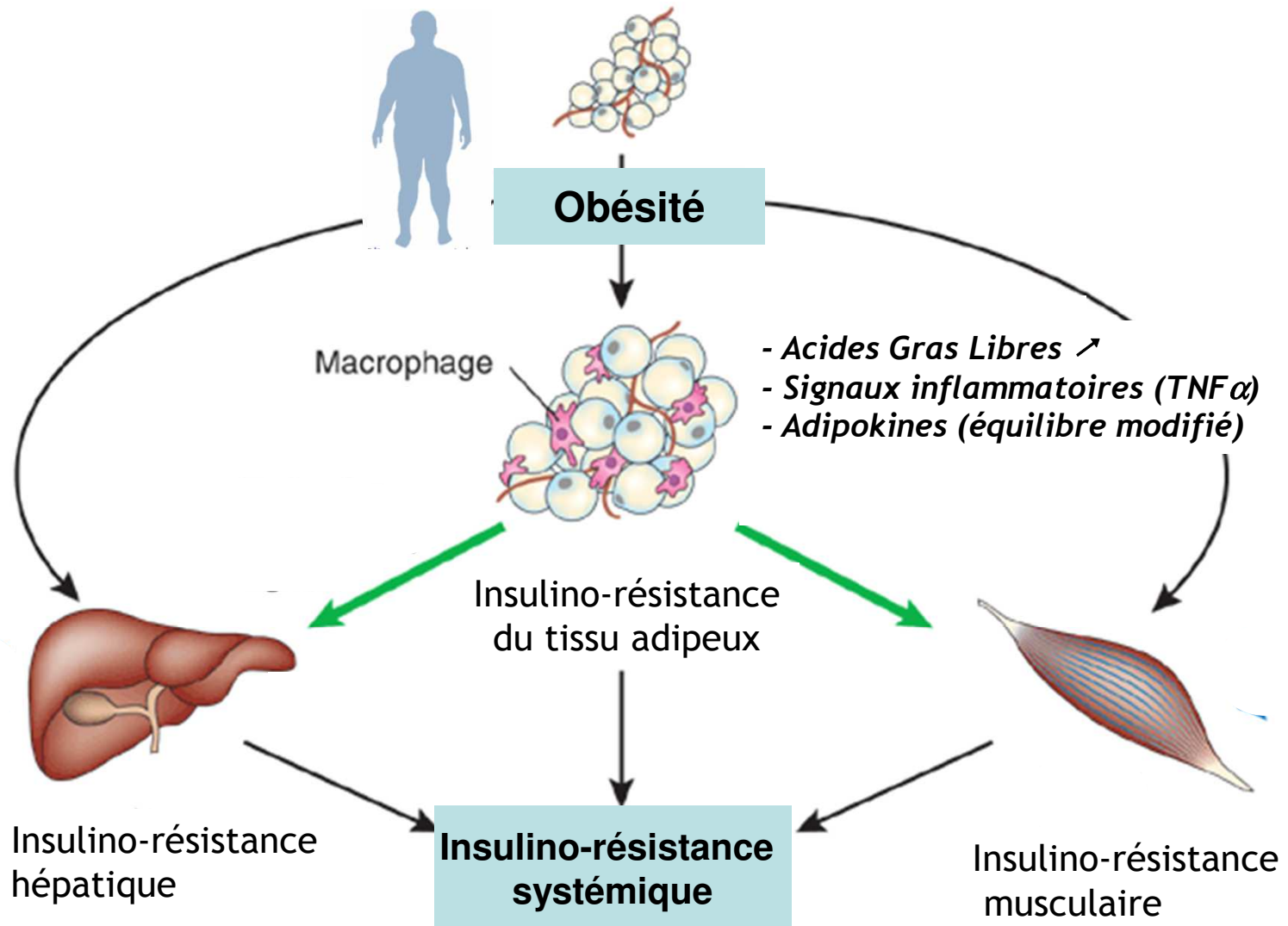


actions mitogènes  
CROISSANCE CELLULAIRE  
DIFFERENTIATION  
EXPRESSION DES GENES

actions mitogènes et métaboliques  
METABOLISME DU GLUCOSE  
BIOSYNTHESES (GLYCOGENE, LIPIDES, PROTEINES)  
CROISSANCE CELLULAIRE  
DIFFERENTIATION  
EXPRESSION DES GENES



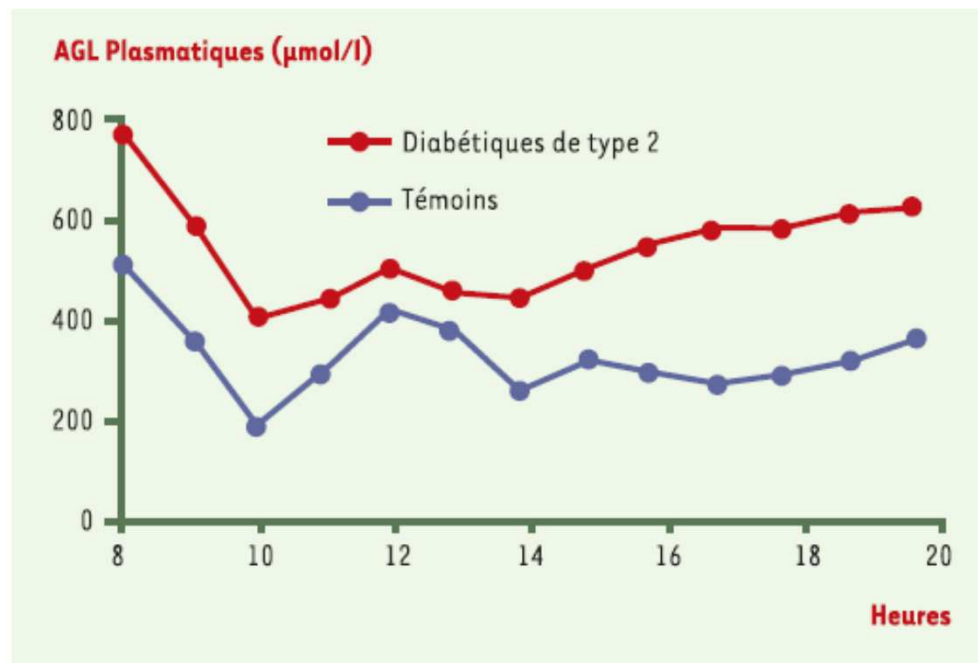
# RESISTANCE A L'INSULINE



# RESISTANCE A L'INSULINE

## Inhibition du récepteur à l'insuline par les AGL

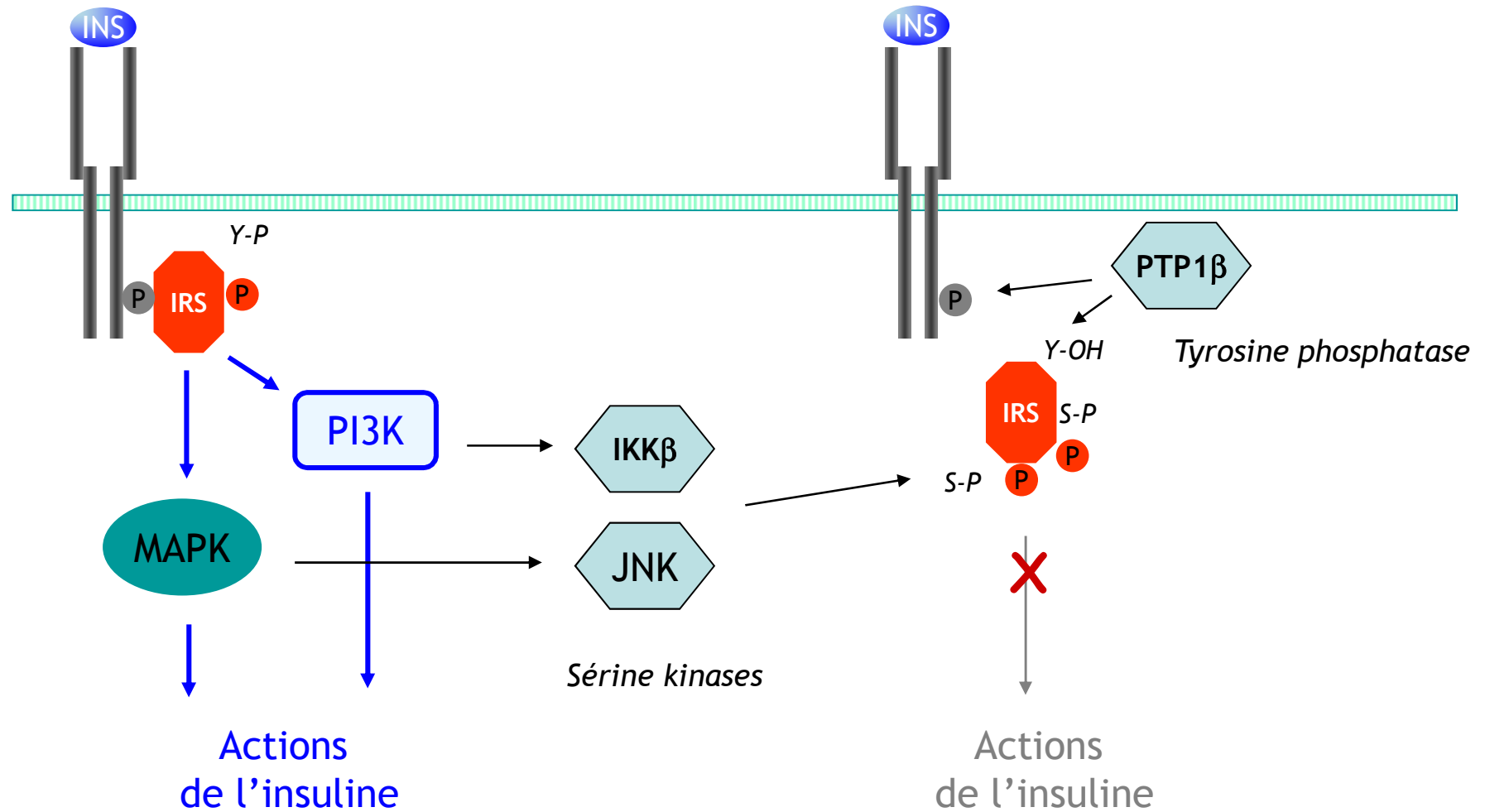
Insulino-résistance du tissu adipeux  $\Rightarrow$  Lypolyse



*Concentration d'AGL augmentée tout au long du nyctémère chez les patients atteints de diabète de type 2*

# INHIBITION DU RECEPTEUR A L'INSULINE

## Découplage récepteur/IRS

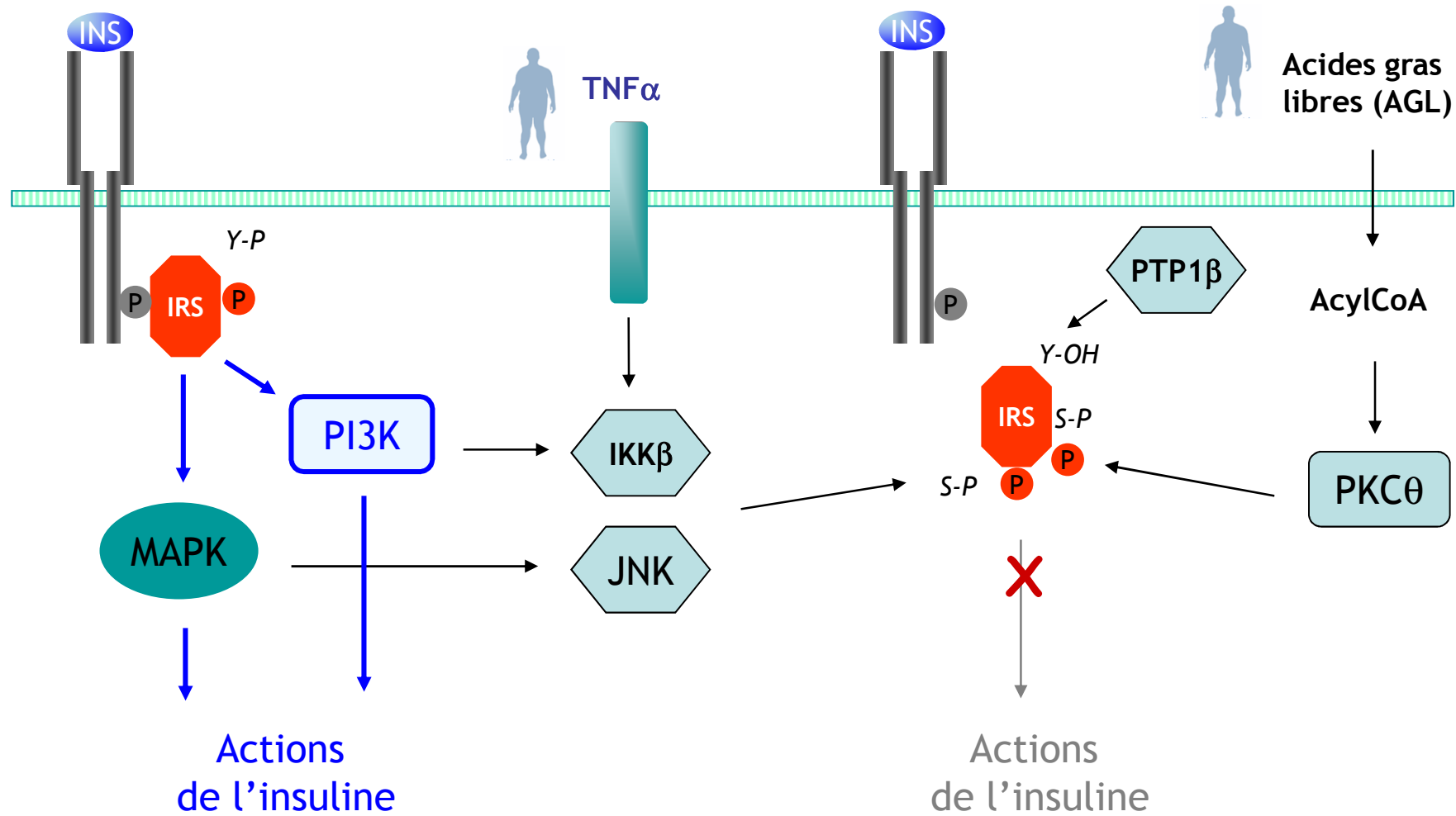


*IKK $\beta$  : I $\kappa$ B kinase catalytic subunit  $\beta$*

*D'après Capeau, MS, 2003*

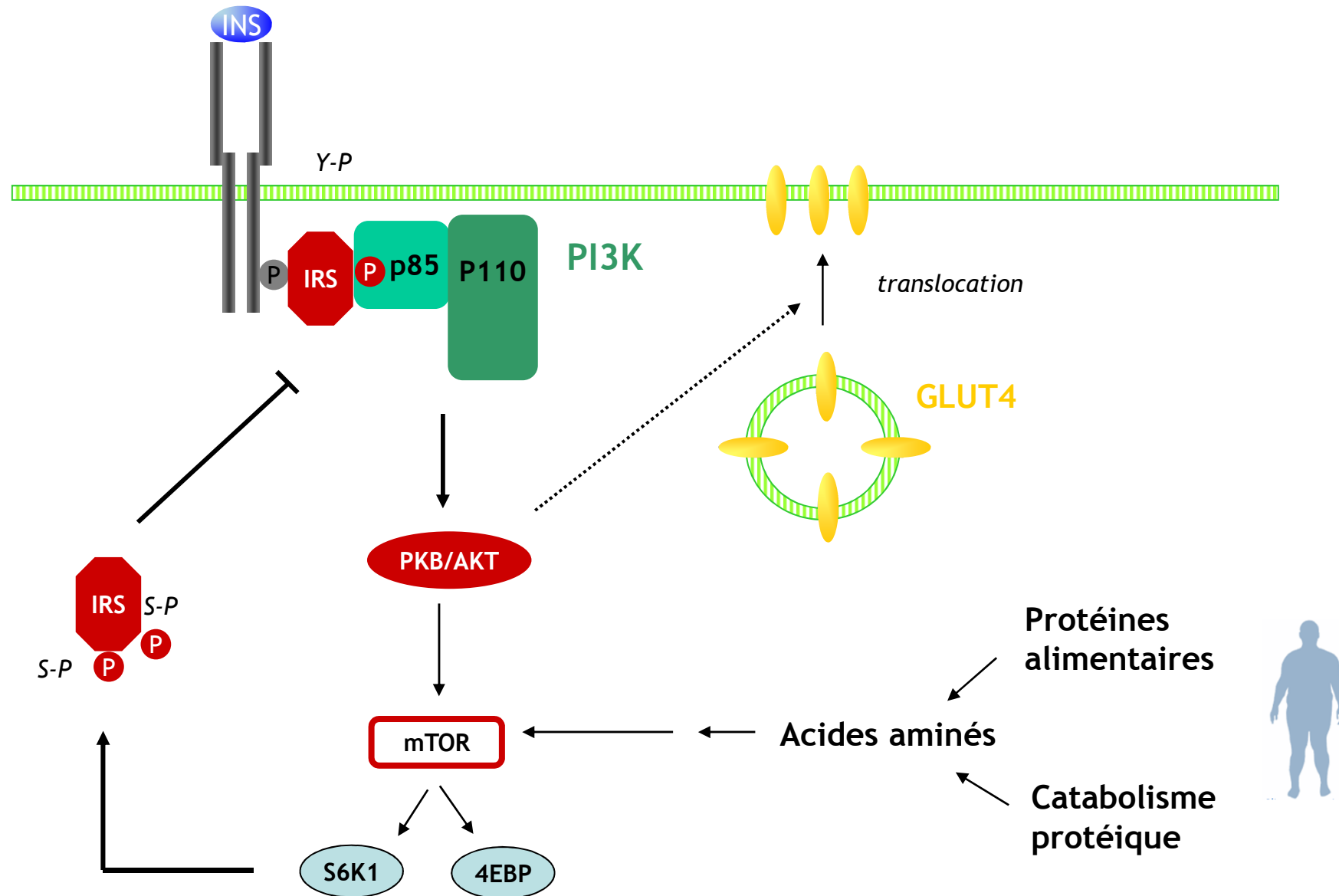
# RESISTANCE A L'INSULINE

## Inhibition du récepteur à l'insuline

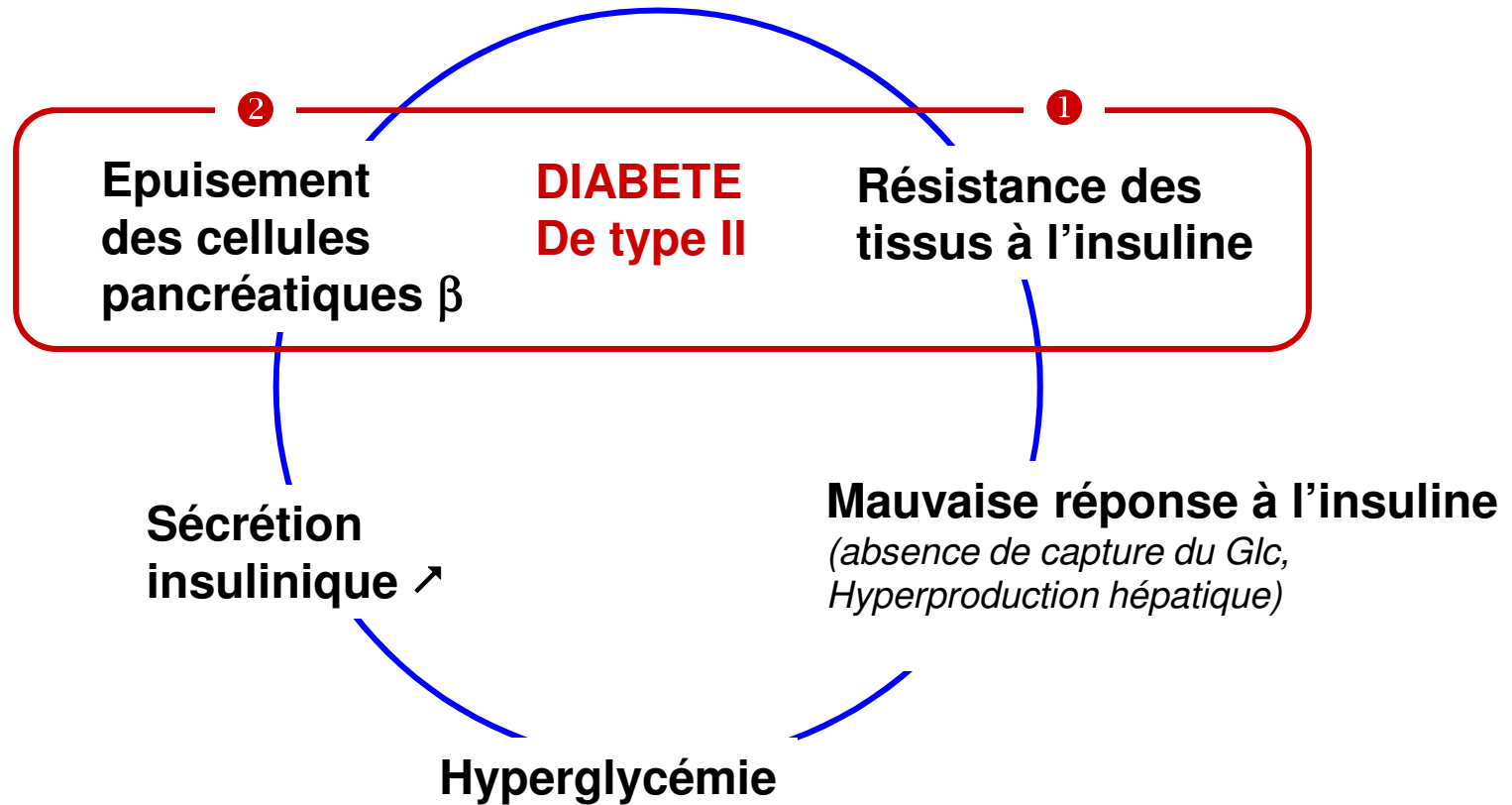


# RESISTANCE A L'INSULINE

## Inhibition du récepteur à l'insuline par les AA



## DE LA RESISTANCE A L'INSULINE AU DIABETE

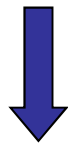


## GENETIQUE DU DIABETE DE TYPE 2

- Susceptibilité familiale
- Maladie polygénique : variants génétiques / environnement

### GWAS

Etudes d'association pan-génomiques entre des variants communs du génome (SNV) et une maladie

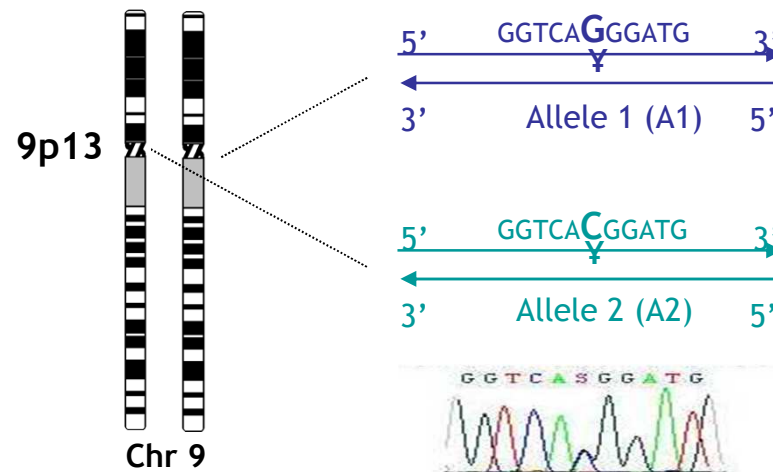


(44 variants de susceptibilité identifiés)

capacité de sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas

### SNV

(single nucleotide variants)



≈ 10 millions SNVs (1% du génome humain)

Projet international HAPMAP

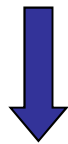
<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>

## GENETIQUE DU DIABETE DE TYPE 2

- Susceptibilité familiale
- Maladie polygénique : variants génétiques / environnement

### GWAS

Etudes d'association pan-génomiques entre des variants communs du génome (SNP) et une maladie



(44 variants de susceptibilité identifiés)

capacité de sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas

### KCNJ11 (code KIR6.2)

Susceptibilité au diabète de type 2

Diabète néonatal transitoire

Diabète néonatal permanent

*Polymorphisme*

*mutations*

E23K

G53R

G53N

G53S

F35L

I182V

R50P

K170N

K170R

R201C

R201H

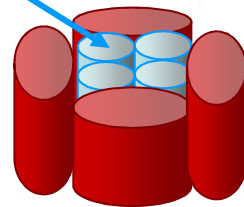
Y330C

E322K

F333I

KIR6.2

SUR1





# DIABETE

## Complications à long terme

- **Rétinopathie diabétique**
  - 1<sup>ère</sup> cause de cécité en France chez < 50 ans
  - 15 ans de diabète: 2% aveugles, 10% malvoyants
  - 40% des patients après 10 ans de diabète
- **Néphropathie diabétique**
  - 13% des insuffisance rénale en France (>30% aux USA)
  - > 50% des type 2
  - 30% des type 1, entre 10<sup>ème</sup> et 25<sup>ème</sup> année



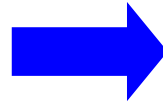
- **Neuropathie diabétique**
  - 28-45%



- **Athérome**
  - Manifestations ischémiques chroniques et épisodes aigus thrombotiques

## OBESITE & DIABETE & CANCER

Syndrome métabolique  
Obésité  
Diabète de type 2

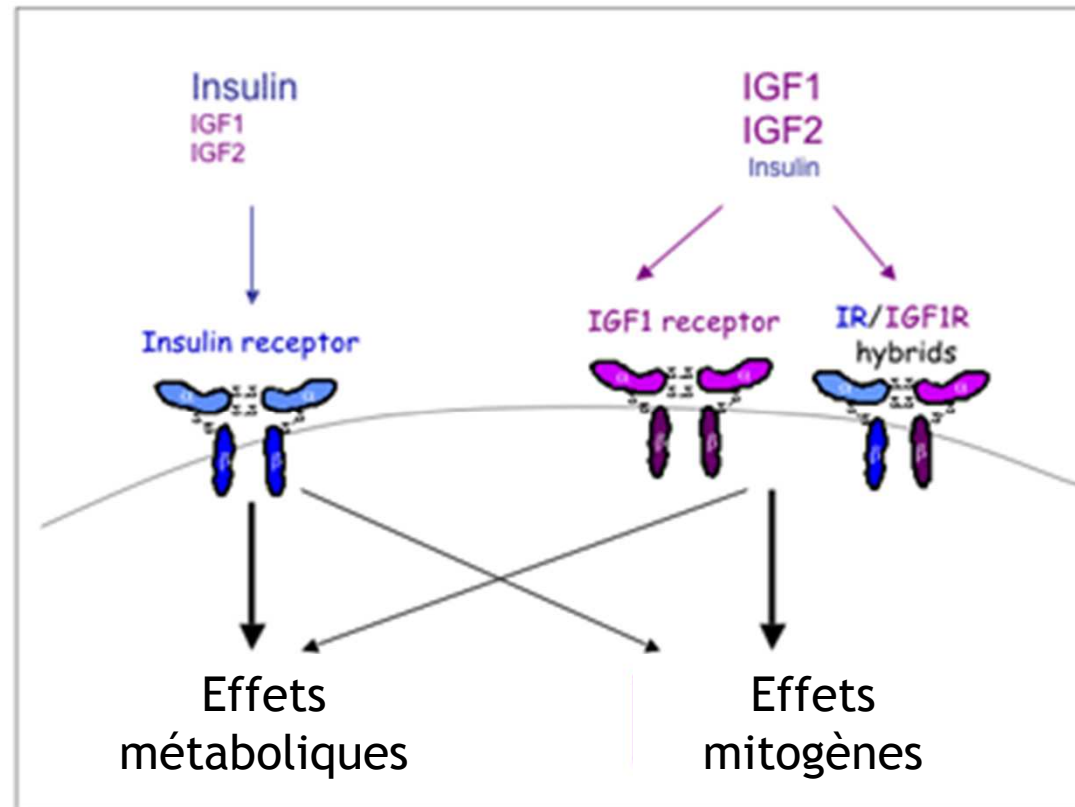


Risque de développer  
certains cancers ↗

### Pourquoi ?

- Rôle de l'insuline et des récepteurs à l'Insulin-like Growth Factor (IGFR)
- Facteurs de risque communs :
  - Role du tissu adipeux
  - Rôle de la balance énergétique

## PROTEINES DE LA FAMILLE DES IGF



L'insulino-résistance chez les sujets diabétiques induit une hyperinsulinémie compensatoire qui stimule les récepteurs à l'IGF-1 promoteurs de prolifération cellulaire.