

UE8 Nutrition
Pr Cavé
Le 10/10/2016 à 13h30
Ronéotypeur : Carla ZINDEL
Ronéolecteur : Sophie ROUSSELET

Cours n°5 : Régulation de la glycémie- Diabète- Cétogenèse

La prof a indiqué au début que ce cours était dans la droite lignée de son cours d'UE1 sur la régulation de la glycémie, une bonne maîtrise de ce dernier est donc indispensable avant d'entamer celui-ci.

SOMMAIRE

I. RAPPELS

II. SYSTEME DIGESTIF ET REGULATION DE LA GLYCEMIE

- A. Les incrétones
- B. Proglucagon et peptides dérivés
- C. Un exemple d'incrétine et de régulation : le GLP-1

III. PATHOLOGIES DE LA REGULATION DE LA GLYCEMIE

- A. Diabète
- B. Diabète de type 1 et cétogenèse
- C. Les diabètes monogéniques
- D. Diabète de type 2 et mécanismes de résistance à l'insuline
- E. Complications à long terme du diabète
- F. Obésité, diabète et cancer

I- RAPPELS

Les valeurs de glycémie normale sont de :

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 est-il important de réguler la glycémie ?

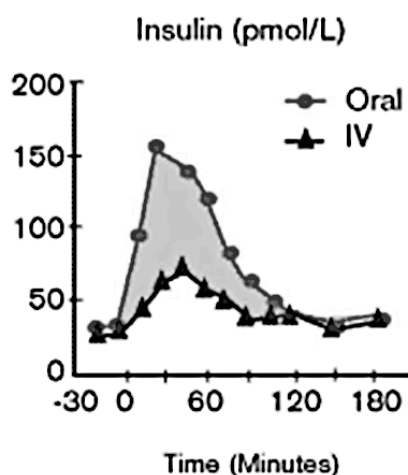
Le glucose, transporté par le sang afin de produire de l'ATP ainsi que les **biosynthèses**, est utilisé par tous les tissus. Tous les tissus l'utilisent, mais peu le font de façon exclusive : la plupart de nos tissus sont effectivement capables d'utiliser également des acides gras (AG). Ainsi, le glucose est la source d'énergie quasi-exclusive pour le système nerveux central (SNC) (*même si on verra par la suite qu'il est possible qu'il utilise une autre source d'énergie: les corps cétoniques*) et pour les globules rouges. L'hypoglycémie est donc extrêmement délétère, en particulier pour ces tissus consommateurs de glucose. Il en va de même pour l'hyperglycémie : c'est ce que l'on va appeler le diabète.

Dans le cours précédent sur la glycémie (UE1), nous avons vu les régulations hormonales: l'insuline qui est hypoglycémisante sécrétée lors d'une hyperglycémie, et le **glucagon** et l'**adrénaline** qui sont toutes les deux hyperglycémisantes et sécrétées en cas d'hypoglycémie. D'autres hormones ou molécules peuvent également être hyperglycémisantes, comme par exemple le cortisol ou l'hormone de croissance.

Nous allons voir aujourd'hui un autre moyen de régulation de la glycémie qui est médié par le système digestif et va se superposer à la régulation hormonale.

II- Système digestif et régulation de la glycémie

A- Les incrétines



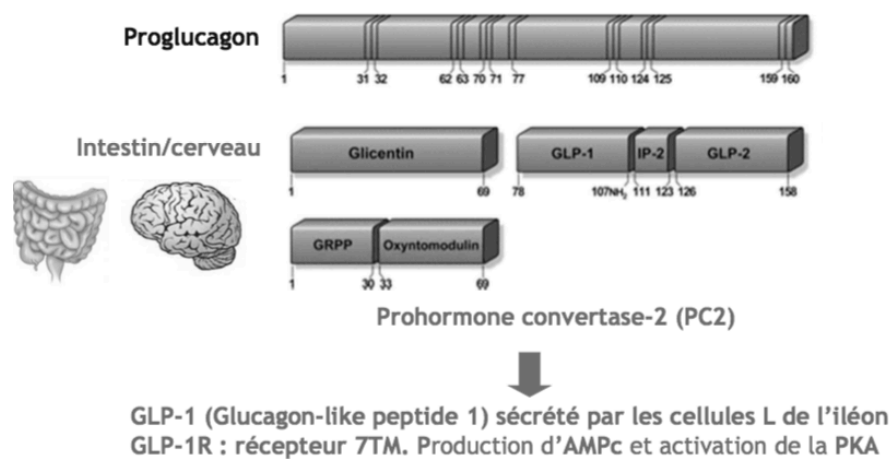
Suite à un repas, les nutriments et notamment le glucose augmentent, d'où la présence d'un pic glycémique provoquant la sécrétion normale d'insuline. On a constaté que la concentration sanguine d'insuline est plus importante, pour une même quantité de glucose, si celui-ci a été pris par **voie orale** (*points ronds sur le graphe ci-contre*) plutôt que par voie intraveineuse (*points triangulaires*). On a donc cherché à comprendre à quoi cela correspondait et on s'est rendu compte de l'existence de molécules sécrétées par le système digestif et qui sont à l'origine de cette amplification de la réponse de l'insuline suite à une prise alimentaire : ce sont les **incrétines**.

On a ainsi appelé « **l'effet incrétine** » l'amplification de la sécrétion d'insuline induite par ces hormones issues du tractus gastro-intestinal. C'est donc la différentielle entre le pic d'insuline que l'on a suite à une IV de glucose et le pic d'insuline que l'on a après la prise orale de la même quantité de glucose. La majeure partie de « l'effet incrétine » va être liée à une incrétine particulière : le **GLP-1** (Glucagon Like Peptid 1).

B- Proglucagon et peptides dérivés.

Chez les mammifères, il existe le gène du **proglucagon** qui va subir une maturation post-traductionnelle via des enzymes tissus spécifiques : les pro-hormone convertases (PC). Dans le pancréas, ces clivages protéolytiques vont permettre d'obtenir le glucagon grâce à la **PC1**.

Dans les intestins (plus précisément les cellules L de l'iléon qui ont une action endocrine) et le cerveau, c'est la **PC2** qui va réaliser, à partir de l'expression du même gène, un clivage différent et ainsi donner naissance une autre molécule: le GLP-1.



C. Un exemple d'incrétine et de régulation : le GLP-1

Un fois le GLP1 sécrété par les cellules L de l'iléon, celui-ci va se fixer sur son récepteur à 7 domaines transmembranaires (*même type de récepteur que le glucagon*) couplé à une protéine GαS. Il va ensuite pouvoir stimuler l'adénylate cyclase, augmenter la production d'AMPc et ainsi activer la protéine kinase A (PKA).

→ Quelles vont être les conséquences de l'activation de ce récepteur ?

Suite à l'ingestion de nourriture, il va y avoir sécrétion du GLP-1 qui va avoir deux actions principales sur deux tissus principaux : **l'estomac** et les **ilots de Langerhans**.

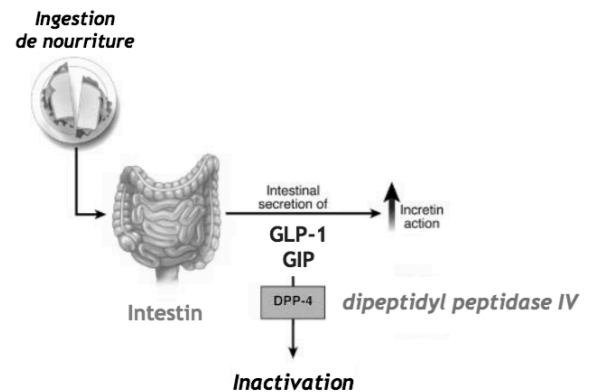
Au niveau des ilots de Langerhans, on va retrouver l'action normale des incrétines, c'est à dire la régulation de la glycémie. Cette action va avoir lieu au niveau des deux types de cellules impliquées dans la régulation hormonale de la glycémie : les cellules α et les cellules β. Sur les cellules α, il va y avoir un blocage de la sécrétion de glucagon, tandis qu'au niveau des cellules β, le GLP1 va favoriser tout ce qui permet à l'insuline d'agir. On va ainsi avoir une augmentation de la synthèse d'insuline et une augmentation glucose-dépendante de la sécrétion d'insuline (accentuation du blocage des canaux K⁺ de l'exocytose de l'insuline suite à l'augmentation du calcium). Le pic de glucose post-prandial est ainsi limité.

A cela s'ajoute un effet à moyen terme de type « facteur de croissance » sur les cellules β. En effet, il y aura une favorisation de la prolifération des cellules β et en parallèle une inhibition de l'apoptose de ces cellules β. L'incrétine va donc augmenter la sécrétion d'insuline médiée par le glucose de manière générale, à la fois d'une façon directe par une action sur l'insuline et sa sécrétion, et de façon à plus long terme par un effet « facteur de croissance ».

En ce qui concerne l'estomac, l'effet va être de ralentir la vidange gastrique. Ce ralentissement de la vidange gastrique va favoriser une impression de satiété et ainsi permettre de diminuer la prise alimentaire.

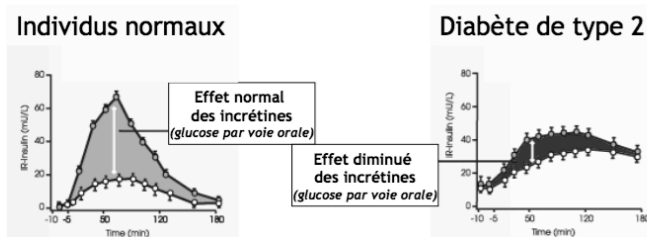
Cet effet va être complétée par une action au niveau du cerveau grâce à un stimulus qui va entraîner la production de GLP-1 dans le cerveau (*car présence de PLC2*) et ainsi donner un effet de neurotransmetteur au GLP-1 qui va favoriser et contribuer au sentiment de satiété.

Cette régulation a été mise en évidence plus tardivement que la régulation hormonale mais elle est très importante. Elle est cependant extrêmement fugace. En effet, le GLP-1 a une demi vie qui est très courte (< 2 min) et ce, grâce à une enzyme de type peptidase : la dipeptidyl peptidase IV (**DPP-4**) qui va cliver et donc inactiver ce GLP-1 très rapidement.



GLP-1 : Glucagon-like protein-1
 GIP : Gastric Inhibitory peptide / glucose-dependent insulinotropic peptide
 sécrété par les cellules K du jéjunum

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



Cet « effet incrétine » est diminué chez les patients atteints de diabète de type 2. Cette pathologie étant un très gros problème de santé publique, ces incrétines sont devenues la cible de thérapies afin de favoriser leur action. Soit avec des incrétines de synthèse insensibles à la DPP-4 ayant donc une demi-vie allongée, soit avec des inhibiteurs de la DPP-4.

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

III- PATHOLOGIES DE LA REGULATION DE LA GLYCEMIE

A- Le diabète

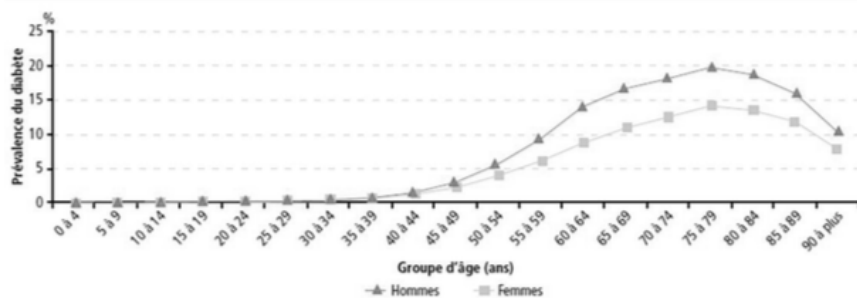
Le diabète sucré est une maladie métabolique qui est caractérisée par : une **surproduction de glucose** par le foie d'une part, et une **sous-utilisation** du glucose par les autres organes d'autre part. La résultante de ce défaut métabolique va être une hyperglycémie chronique.

Les critères diagnostiques du diabète sont :

- une glycémie à jeun > **7mM** à 2 reprises par ponction veineuse au pli du coude et/ou
- une glycémie >**11mM** après un test de tolérance au glucose administré par voie orale.

La prévalence du diabète en France augmente à partir de 40ans environ jusqu'à atteindre un pic vers 75ans (20% des hommes et 15% des femmes) avant de diminuer. Le diabète est donc un problème de santé publique majeur.

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



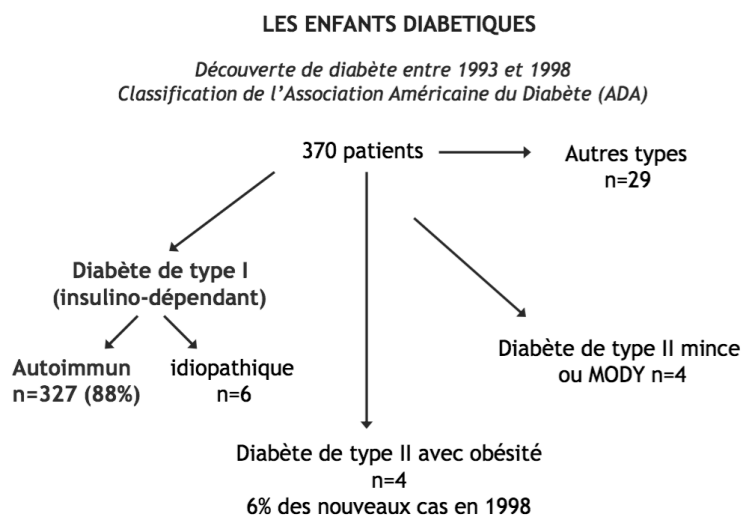
On distingue plusieurs types de diabète avec des prévalences très différentes en fonction de l'âge :

-Diabète de type 1 (ou diabète insulino-dépendant DID), un des moins fréquent (10-15%) et qui se déclare durant l'enfance. La physiopathologie de ce diabète est auto-immune, dégradation par des auto-anticorps des cellules β des îlots de Langerhans (donc plus de sécrétion d'insuline).

-Diabète de type 2 (DNID) qui représente 85-90% des cas de diabète. Il a une origine tout à fait différente du type 1 : il est généralement associé à un surpoids ou à l'obésité qui sont deux facteurs déclenchant ou aggravant de ce diabète. La physiopathologie est une insulino-résistance avec une baisse progressive de l'insulinosécrétion. Incidence en France : 4%

-Le **diabète monogénique** (minoritaire : 1 à 2%) qui se définit par son origine génétique et entraîne des formes familiales se déclenchant en général avant 25 ans.

-Diabètes secondaires (iatrogènes, suite à des maladies etc...)



Chez l'enfant diabétique, on a majoritairement du diabète de type 1 (88%), dans certains cas la maladie à une cause idiopathique (=non identifiée). Le diabète de type 2 avec obésité est en augmentation depuis quelques années, notamment à cause des problèmes nutritionnels. Le diabète de type 2 mince ou MODY correspond au diabète monogénique ($\approx 1\%$)

B- Diabète de type 1 et cétonogénèse

- **PHYSIOPATHOLOGIE :**

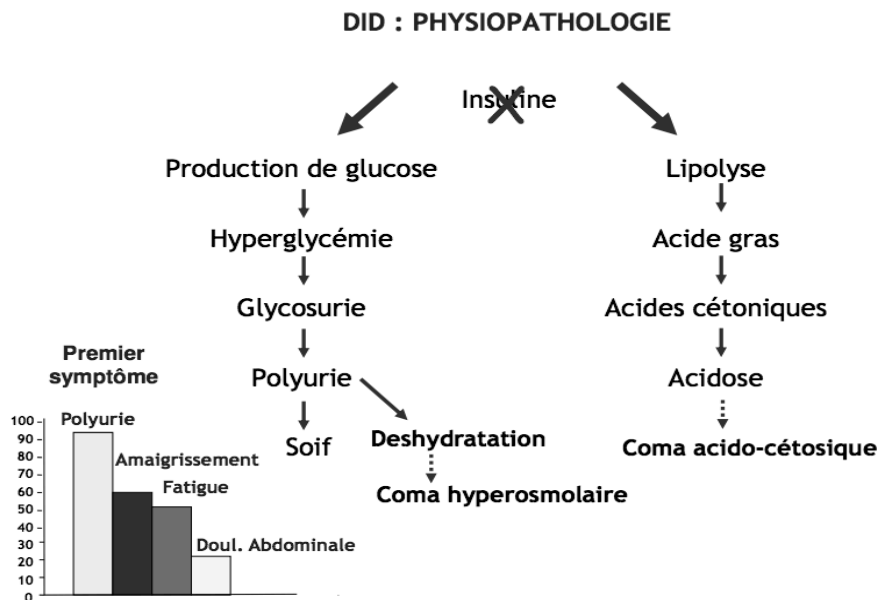
Dans le diabète de type 1 (insulino-dépendant), l'anomalie de l'homéostasie du glucose est due à **l'absence de sécrétion d'insuline**. L'organisme n'est alors pas capable de maintenir l'homéostasie du glucose suite à la dégradation auto-immune des cellules qui produisent l'insuline. Toute la symptomatologie de ce diabète va être reliée à cette absence d'insuline.

L'absence d'insuline va se traduire par des altérations de 3 types de métabolisme : métabolisme glucidique en premier lieu, métabolisme lipidique et métabolisme des protéines (*car l'insuline agit sur ces trois types de molécules*).

Si il n'y a pas d'insuline, la production de glucose au niveau hépatique ne va plus être freinée et de ce fait, on va avoir une production exagérée et non régulée par le foie (dérégulation de la néoglucogénèse), cela va donc mobiliser les stocks de glycogène (*via la glucose 6-phosphatase*). La conséquence de tout cela est une **hyperglycémie sanguine**, avec des tissus incapables de récupérer le sucre (**hypoglycémie cellulaire**), et un épuisement des réserves de glucose dans le foie. Cette hyperglycémie va faire que le seuil de réabsorption de glucose par le rein va vite être dépassé donnant lieu une perte urinaire de glucose : la **glycosurie** (*en situation physiologique, il n'y a pas de glucose dans les urines*). Cette glycosurie va alors s'accompagner d'une perte d'eau (la **polyurie**) et d'électrolytes dans un contexte de diurèse osmotique, de façon à éliminer ce glucose. La perte d'eau provoque de la soif (d'où une **polydipsie**) avec petit à petit une déshydratation pouvant aller jusqu'au coma hyperosmolaire.

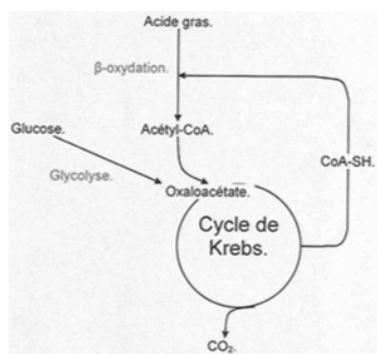
Le fait que les cellules n'arrivent plus à capter le glucose extra-hépatique va avoir un effet sur d'autres tissus notamment au niveau du tissu adipeux et des acides gras (AG). L'insuline étant une hormone de mise en réserve (protéines, lipides...), on va alors avoir avec le diabète de type 1 une importante lipolyse. La lipolyse va donc produire des AG, ces derniers étant un substrat pour faire des acides cétoniques dont la production va conduire à une acidose et ainsi amener au coma acido-cétosique qui est la déclaration majeure du diabète ID aujourd'hui encore.

Concernant le métabolisme des protéines, on va voir une protéolyse qui va générer des acides aminés qui vont pouvoir servir encore de « fioul » pour la néoglucogénèse. On a donc en quelque sorte un « cercle vicieux » de production de glucose irraisonnée à partir de tous les progéniteurs passant par le foie, et une incapacité des tissus périphériques à utiliser ce glucose.



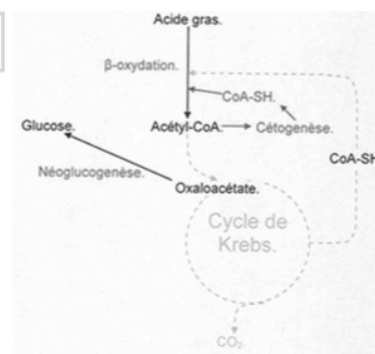
- LES CORPS CÉTONIQUES :

Les AG donnent par **B-oxxydation** de l'acétyl-CoA suite à une prise alimentaire. Cet acétyl-CoA va ensuite passer dans le **cycle de Krebs** pour être dégradé et produire de l'énergie. Dans ce cycle, il a l'oxaloacétate qui va être utilisé par le cycle mais également produit à la fin du cycle : il a une action de type catalytique (il n'est ni produit ni consommé au final, mais seulement utilisé).



Après un repas

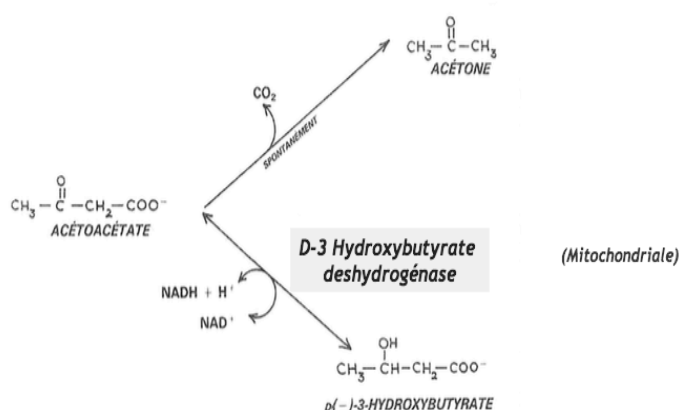
FOIE



Lors d'un jeun
(ou sujet diabétique)

Dans un tissu hépatique fonctionnant de manière correcte, on a toujours des concentrations suffisantes d'oxaloacétate pour maintenir le cycle de Krebs en marche. Lors d'un jeûne, on a une hypoglycémie donc le foie va alors faire la néoglucogénèse pour compenser cette hypoglycémie. L'oxaloacétate va donc être utilisé pour produire du glucose. En cas de jeûne prolongé, on va avoir une diminution du pool d'oxaloacétate qui fait que l'acétyl-CoA ne pourra plus rentrer dans le cycle de Krebs. (Cela se passe au niveau du foie car il faut que ce soit en organe qui fait la néoglucogénèse). Dans ce cas là, on va avoir une voie d'utilisation secondaire de l'acétyl-CoA : la **cétogénèse**. Donc l'acétyl-CoA produit par la dégradation des AG n'entre dans le cycle de Krebs que si les dégradations des lipides et des glucides sont équilibrées, d'où l'expression « les graisses ne brûlent que sur le feu des sucres ».

→ Qu'est-ce que la cétogénèse ?

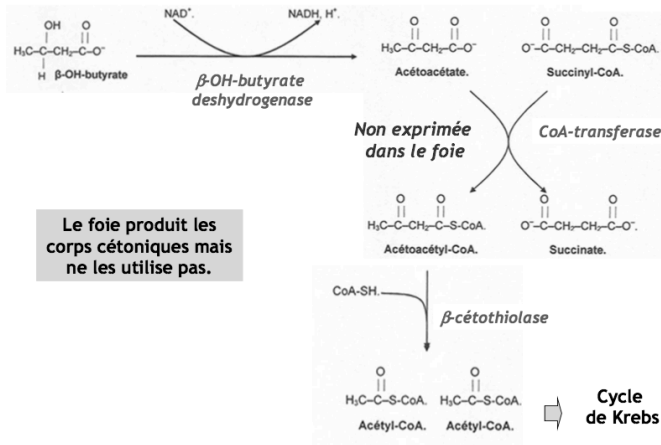


C'est la production de corps cétoniques qui sont au nombre de trois : l'**acétoacétate**, l'**acétone** et le **D-3-hydroxybutyrate** (!! ce n'est pas une cétone !!). Ces corps cétoniques sont « interchangeables », en particulier l'acétoacétate qui est capable de donner le D-3-hydroxybutyrate (=β-hydroxybutyrate) de manière réversible via une enzyme mitochondriale : le D-3-hydroxybutyrate DH qui utilise un proton provenant d'un NADH,H+. On peut également avoir une décarboxylation spontanée de l'acétoacétate en acétone. La synthèse de ces corps cétoniques se fait exclusivement dans le foie (*important !*), plus particulièrement dans la mitochondrie.

- 1- On part de l'acétyl-CoA, produit de la B-oxxydation qui va subir une condensation avec un autre acétyl-CoA grâce à l'acétyl-CoA-acyl-transferase (=β-cétothiolase) avec libération d'un CoA pour donner l'acéto-acétyl-CoA à 4 carbones.
- 2- Grâce à une HMG-CoA-synthétase mitochondriale (HMG= *Hydroxy Methyl Glutamyl*), un troisième acétyl-CoA va être ajouté à l'acéto-acétyl-CoA donnant le 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA (HMG CoA)

- 3- Ensuite, une HMG-CoA lyase va libérer un acétyl-CoA et on va arriver à l'acétoacétate.
- 4- Cet acétoacétate va être ensuite soit hydrogéné en D-3-hydroxybutarate, soit décarboxylé spontanément en acétone.

CONVERSION PERIPHERIQUE DES CORPS CETONIQUES



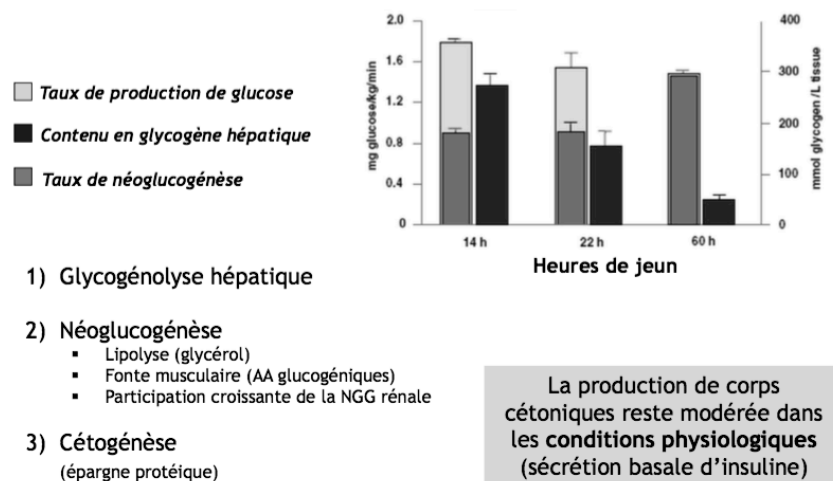
Le **foie** va produire des corps cétoniques mais il n'est **pas capable de les utiliser**. Les corps cétoniques vont être utilisés au niveau des tissus périphériques grâce à un processus appelé la **conversion périphérique des corps cétoniques**. Le β-hydroxybutyrate peut sortir du foie, passer dans la circulation et arriver au niveau des tissus périphériques (*rappel : les tissus périphériques sont tous les tissus extra-hépatiques*).

Dans ces tissus périphériques, le β-hydroxybutyrate va subir l'action de la β-hydroxybutyrate DH pour donner de l'acétoacétate à nouveau. Ce dernier va, en présence de succinyl-CoA, se convertir en acétoacétyl CoA et redonner en même temps le succinate. Ce transfert du CoA est réalisé par l'acéto-acétyl-CoA transférase qui n'est pas exprimée dans le foie (*c'est pour ça que le foie ne peut pas utiliser ces corps cétoniques*). Enfin, une β-cétothiolase va cliver l'acéto-acétyl-CoA en deux acétyl-CoA qui vont pouvoir rentrer dans le cycle de Krebs.

Lorsque le foie ne peut pas faire entrer l'acétylCoA dans le cycle de Krebs (*à cause de la néogluco-génèse active++*), il va produire des corps cétoniques qui vont ensuite entrer dans la circulation. Une fois dans le sang, une partie de ces corps cétoniques va être éliminée dans les urines, une autre partie va aller dans les poumons et se décarboxyler en acétone. Et la fraction restante de ces corps va rejoindre les tissus périphériques pour former de l'acétylCoA qui va entrer dans le cycle de Krebs (dans ces tissus extra- hépatiques il n'y a aucune raison que le cycle de Krebs ne fonctionne pas étant donné que l'on n'est plus dans l'organe de la néogluco-génèse.) On a donc une **production hépatique** et une **consommation extra-hépatique** des corps cétoniques.

• EXEMPLE : REGULATION DE LA GLYCEMIE APRES UNE NUIT DE JEUNE

Pendant la nuit de sommeil et sans apports alimentaires, il va falloir conserver une glycémie constante. Dans un premier temps (10-15 premières heures de jeûne), la production de glucose se fera essentiellement grâce au glycogène hépatique (**glycogénolyse**). C'est le moyen le plus rapide pour obtenir du glucose, de plus le stock est assez important. En même temps, la néogluco-génèse comment à se mettre en œuvre mais elle reste relativement modeste.



Cependant, si le jeûne se prolonge (22h, puis 60h), le contenu en glycogène va finir par s'amoinrir car ce stock, bien qu'important, n'est pas illimité, il faudra alors trouver un autre moyen de production du glucose. C'est la **néoglucogenèse** qui va se mettre en œuvre, sa contribution relative va s'accroître progressivement et va représenter plus de 90% de la production de glucose après 60h de jeûne. La néoglucogenèse a cependant besoin de « fioul », elle se fait grâce au glycérol de la lipolyse ou encore grâce aux acides aminés glucogéniques issus de la fonte musculaire (*assez délétère pour l'organisme*). Le troisième mécanisme qui se met en œuvre quand le jeûne est prolongé est la **cétogenèse**. L'objectif au niveau physiologique est d'épargner. Les corps cétoniques peuvent être utilisés par le SNC contrairement aux AG. En terme énergétique, cela va permettre, dans des conditions de faible glycémie, de fournir de l'énergie au SNC. Cette production de corps cétonique est donc normale et est bénéfique en cas de jeûne prolongé car elle permet de protéger notre masse musculaire et notre cerveau.

Dans les conditions physiologiques, la production de corps cétonique reste modérée et contrôlée car on a toujours une **sécrétion basale** d'insuline (*absente dans le DID*). Lorsque l'on n'a pas cette insuline, il n'y a plus de régulation de cette production de corps cétoniques. A cela s'ajoute l'abondance du glucose qui de plus, est inutilisable. On a donc en quelque sorte un « emballement » de cette cétogenèse. Pas d'insuline signifie une production au niveau du foie extrêmement importante d'acétyl-CoA et de glucose par néoglucogenèse, un catabolisme protéique important (production d'alanine), une lipolyse avec donc des AG libres également (glycérol...). Il y donc pleins de substrats disponibles pour faire la néoglucogenèse. Le cycle de Krebs ne fonctionne plus et pourtant on a des acétyls-CoA car la lipolyse est stimulée: il y aura donc production de corps cétoniques. Ces corps cétoniques vont dans un premier temps protéger le SNC en lui apportant de l'énergie, mais dans un second temps ils vont être très délétères. En effet, ce sont des acides entraînant une diminution du pH avec acidose et pouvant avoir de grosses conséquences neurologiques (coma acido-cétosique) en cas d'absence de traitement par l'insuline.

- TRAITEMENT :

L'administration d'insuline permet de traiter les sujets atteints de diabète de type 1. Ce traitement est très contraignant avec des injections plusieurs fois par jour, un contrôle glycémique régulier, des habitudes alimentaires particulières...

C- Les diabètes monogéniques

Ils sont dus à la **mutation** d'un seul gène contrôlant la production ou la sécrétion d'insuline.

Les cibles de ces mutations sont diverses et variées : (GLUT-2, glucokinase, sous-unités du canal potassique ATP-dépendant, canaux calciques, voltagés dépendants, mutations affectant le processus d'exocytose de l'insuline....) *Le tableau n'est pas à apprendre, il sert plutôt à montrer la diversité des cibles de ces mutations.*

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
Locus	20q	7p	12q	13q	17cen-q21.3	2q32	?
Gène	HNF-4 α	Glucokinase	HNF-1 α	IPF-1	HNF-1 β /TCF2	Neuro-D1/ β 2	?/hétérogène?
Fonction	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	
Gènes cibles connus	Glut2, L-PK, 1,3-BGD, Aldob, HNF-1 α	-	Glut2, L-PK, Insuline, NBAT, PCD/DCoH, HNF-4 α , IPF-1, Neuro-D1, SGLT2	Glucokinase, IAPP, Glut 2, insuline, HNF-4 α ,	Insuline, HNF-4 α	Insuline	- Velho et al., MS, 2003

Diabète néonatal ou de la petite enfance

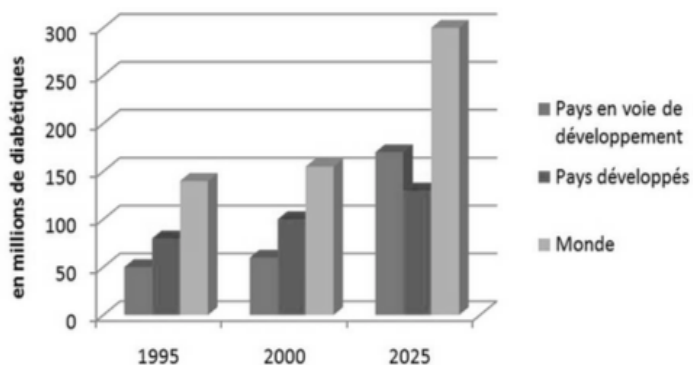
- Anomalie 6q/ZAC
- Canal K⁺ (KIR6.2, SUR1), INS, GCK, GLUT2, EIF2AK, ...
- Aplasie pancréatique (10%) (HNF1, PTF1A, IPF1, ...)

D- Diabète de type 2 et mécanisme de résistance à l'insuline

Tandis que la physiopathologie du diabète de type 1 et du diabète monogénique provenait d'un défaut dans la sécrétion d'insuline, le diabète de type 2 a une origine tout à fait différente. Dans le diabète de type 2, l'anomalie de l'homéostasie du glucose est d'origine métabolique : résistance à l'insuline.

- EPIDEMIOLOGIE :

Le diabète de type 2 est aussi appelé « diabète gras » car il est lié à l'obésité. On a actuellement dans le monde une épidémie de diabète et en parallèle nous avons également une épidémie d'obésité, ce qui a amené certaines personnes à parler de « diabésité » pour mettre en évidence ce lien étroit entre les anomalies de l'obésité et le diabète. Selon l'OMS, on peut voir sur la carte que l'obésité est très importante aux Etats-Unis et en Amérique du Nord en général, la péninsule arabique, le Moyen Orient, l'Australie...



Cette obésité croissante concerne tout les pays et pas seulement les pays développés : au contraire elle est également présente dans les pays pauvres. De plus elle augmente chez l'adulte, mais également chez l'enfant

La géographie du diabète de type 2 est quasiment superposable à celle de l'obésité. En France, 4% de la population est atteinte de diabète contre 9% de la population mondiale (chiffres de 2014).

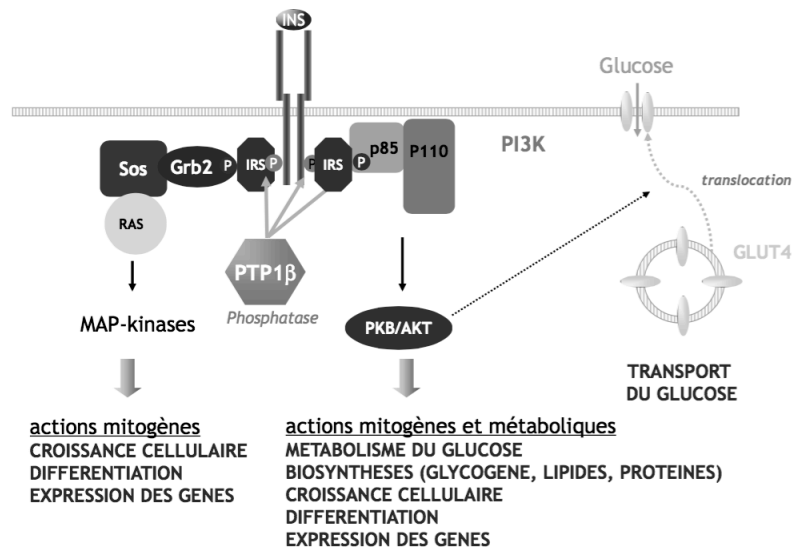
- LE SYNDROME METABOLIQUE

On a vu apparaître de façon générale un nouveau syndrome, reconnu par l'OMS en 1998 : le syndrome métabolique (ou **syndrome X**). C'est un syndrome apparu suite à cette augmentation de l'obésité. Il associe plusieurs anomalies métaboliques : obésité abdominale, hypertriglycéridémie, HDL-cholestérol bas, hyperglycémie à jeun et hyperglycémie à jeun avec toujours une sécrétion résiduelle d'insuline. Cette hyperglycémie avec présence d'insuline témoigne d'une **insulino-résistance**. La sédentarité et l'obésité sont deux facteurs favorisant ce syndrome X. C'est un état « pré-diabétique », c'est à dire qu'il expose à un risque de survenue d'un diabète de type 2 et de complications cardiovasculaires.

- RESISTANCE A L'INSULINE

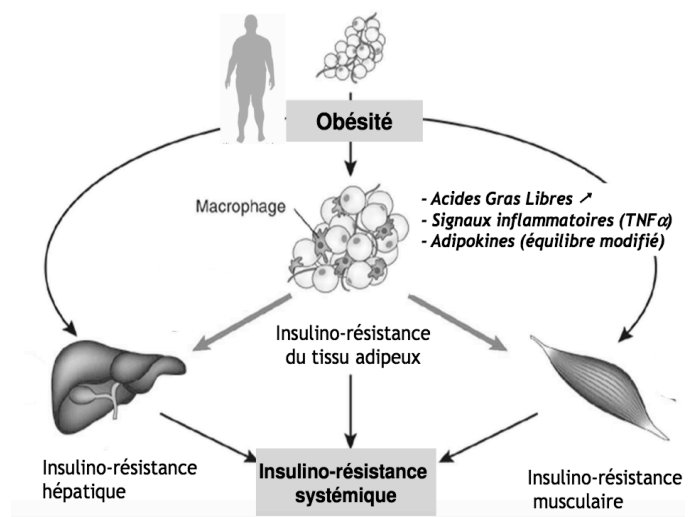
Elle correspond à la réduction de la réponse des tissus à des concentrations physiologiques normales d'insuline. Chez le sujet atteint de diabète de type 2, on observe de façon concomitante : un degré variable d'élévation de la glycémie à jeun, des taux élevés d'insuline après une nuit à jeûn et une production hépatique excessive de glucose.

→ Comment peut-on expliquer cette résistance à l'insuline ? Quel est son lien avec l'obésité ? Si on regarde les mécanismes physiopathologiques de cette résistance à l'insuline, on remarque plusieurs anomalies. On a vu dans le cours précédent que l'insuline se fixe sur son récepteur à tyrosine kinase et va ainsi effectuer une transduction du signal par le biais d'un substrat qui va être phosphorylé par le récepteur à l'insuline: l'IRS. Cet IRS, phosphorylé au niveau de tyrosines, va ensuite médié un signal via les MAP-kinase et via la voie de la PI3-kinase. Grâce à la voie PI3K, on a toutes les actions métaboliques, notamment la translocation à la membrane de GLUT-4, transporteur de glucose de façon insulino-dépendante qui favorise l'entrée du glucose dans les cellules.



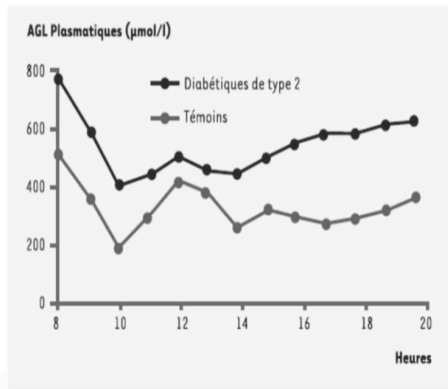
Chez les patients atteints de DNID, on va avoir un nombre diminué de récepteurs à l'insuline à la surface des cellules avec une activité diminuée par rapport au récepteur normal. Ceci est lié au fait qu'on ait un nombre plus faible d'IRS qui seront majoritairement déphosphorylé et une diminution de l'activité de la PI3K.

Au niveau du tissu adipeux en cas d'obésité ou de surpoids on peut noter certaines différences par rapport à un tissu adipeux « normal ». Sa composition cellulaire va changée du fait de l'infiltration de macrophages qui s'intercalent entre les adipocytes (jusqu'à 40% de macrophages pour une personne obèse). Ces macrophages étant des cellules hématopoïétiques, ils vont sécréter des cytokines inflammatoires, en particulier du $TNF-\alpha$, ce qui va générer un état inflammatoire local. Par ailleurs, ce tissu adipeux chez les sujets obèses va libérer, de façon plus importante que la normale, des AG libres qui vont se retrouver dans le plasma. (cf graphe en p.13)



De plus, le tissu adipeux n'ayant pas qu'un rôle de stockage des AG mais également une fonction endocrine, il va synthétiser des adipokines (hormones du tissu adipeux), telles que la leptine ou l'adipoleptine. L'équilibre de synthèse de ces adipokines va être modifié chez le sujet obèse et va aussi favoriser les dysfonctionnements que l'on va voir sur le métabolisme des sucres.

Insulino-résistance du tissu adipeux ⇨ Lypolyse



D'après le graphe ci-contre, on observe que le taux d'AG gras libres est plus élevé chez les sujets atteints de DNID (courbe du dessus) que dans le groupe témoin; et ce, tout au long du nyctémère.

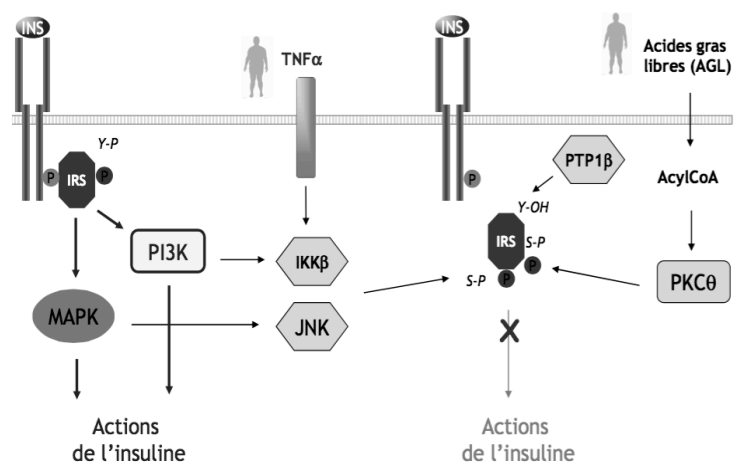
- INSULINO-RESISTANCE :

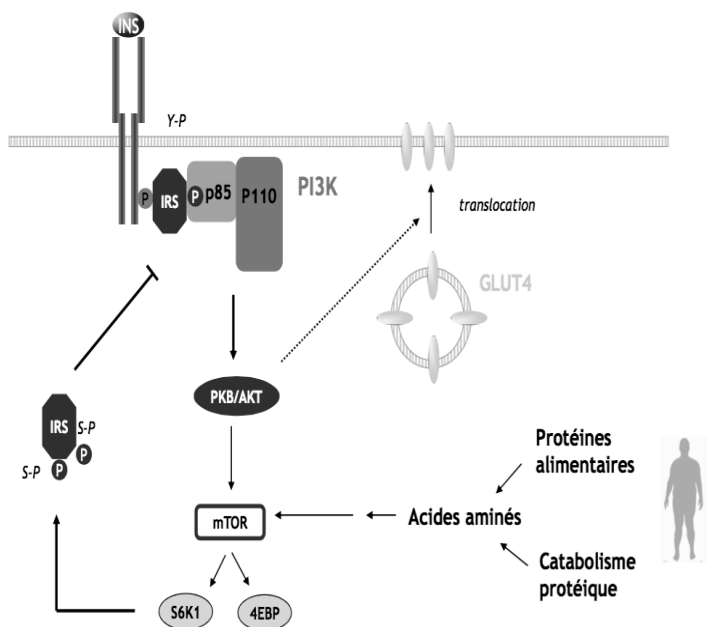
L'insuline va à la fois permettre l'activation de MAPK, de la PI3K mais elle va également activer des sérines kinases qui sont capables de venir phosphoryler l'IRS et découpler le récepteur à l'insuline. Des tyrosines phosphatases vont cliver les tyrosines phosphates générés par l'activation du récepteur et de l'IRS. Tout ce mécanisme physiologique va conduire à l'extinction du signal de l'insuline, et en cas de nouvelle stimulation par l'insuline, on aura alors une « extinction d'extinction » avec un récepteur qui sera de nouveau activé et ainsi de suite.

Chez le sujet obèse, les dysfonctionnements métaboliques vont interférer avec cette inhibition physiologique du récepteur à l'insuline. Leur tissu adipeux étant pro-inflammatoire du fait de la sécrétion de TNF- α par les macrophages, ce TNF- α va être capable, via sa signalisation propre, d'activer des sérines kinases qui vont participer au découplage du récepteur à l'insuline. On a donc un dialogue entre deux voies de signalisation dont une va être activée de manière anormale à cause de l'obésité et va interférer en éteignant la voie de l'insuline.

Les AG libres ont, en plus de leur action métabolique, une action de signalisation. Ces AG étant en plus grande proportion dans le sang des patients obèses, ils vont rentrer dans la cellule sous forme d'acyl-CoA qui va être un activateur de la PKC. Cette dernière va être capable de venir phosphoryler les sérines inactivatrices de l'IRS.

On va donc voir besoin de plus d'insuline afin de contrer cette inactivation liée à des interférences d'ordre métabolique.

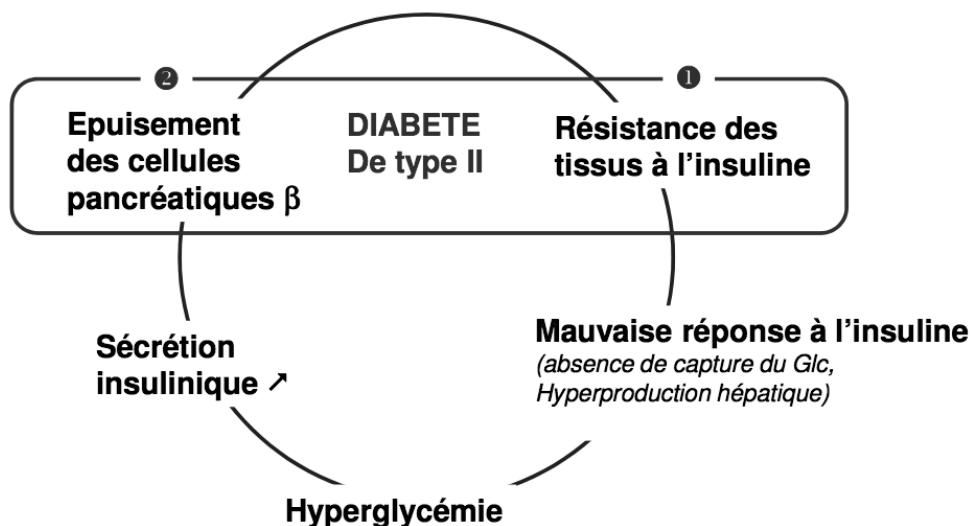




Il existe un autre mécanisme permettant de résister à l'insuline. Il fait intervenir les protéines et plus particulièrement **les acides aminés**. Une des cibles de la PKB/AKT est mTOR (*sérine/thréonine kinase*) qui intervient dans les synthèses protéiques. Il va être capable d'activer des sérines kinases qui vont exercer un **rétro-contrôle négatif** en phosphorylant l'IRS. Dans une situation de surpoids, on a une abondance de protéines due à une augmentation des prises alimentaires ce qui va ainsi générer une abondance d'acides aminés libres. De même, on aura un catabolisme protéique et une lipolyse très actifs à cause de l'insensibilité à l'insuline : le glucose ne pouvant plus entrer dans les cellules, l'organisme va solliciter les autres substrats que sont les AG et les protéines. Or, mTOR est elle-même régulé par les acides aminés : lorsqu'ils sont en abondance, le signal du mTOR va augmenter. On va donc avoir ici encore une amplification de ce rétro-contrôle négatif responsable d'une insensibilité à l'insuline.

On a donc dans un premier temps, une résistance des tissus à l'insuline avec une mauvaise réponse à l'insuline qui va donc générer une mauvaise capture du glucose et permettre une hyperproduction hépatique en dépit de cette hyperglycémie. La sécrétion en insuline va donc être stimulée par cette hyperglycémie qui va se chroniciser, on va aboutir à un épuisement des cellules pancréatiques et donc à un diabète de type II. Si dans un premier temps la sécrétion insulinaire est augmentée, on va avoir dans un second temps une perte de cette sécrétion en insuline. Cette maladie est ainsi une **maladie chronique** qui va évoluer avec pendant un certain temps une compensation avant d'aboutir à une insulino-dépendance.

DE LA RESISTANCE A L'INSULINE AU DIABETE



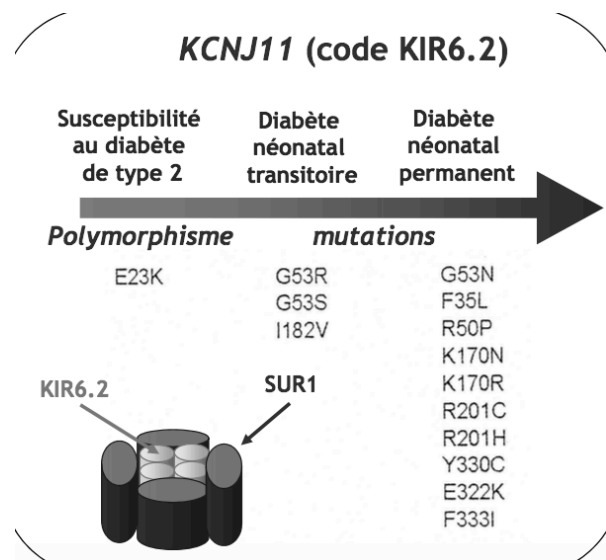
- GENETIQUE DU DIABETE DE TYPE II :

Le DNID n'est pas un diabète qui, contrairement aux diabètes monogéniques, n'est pas transmis sur un mode mendélien (*pas de transmission directe*). Néanmoins, il y a quand même une composante génétique liée à une susceptibilité familiale car c'est une maladie **polygénique** : il faut prendre en compte les variants génétiques et l'environnement. On peut étudier ces variants de façon pan-génomique entre des variants communs du génome (SNP) qu'on va essayer de relier à une maladie : ce sont les GWAS (Genome Wide Association Studies). Ce sont des études épidémiologiques dites « de cohorte ». On va par exemple prendre 1000 patients diabétiques de type II et on va prendre à côté une autre population de 1000 individus qui n'ont pas de diabète de type II. On va ensuite étudier les variants et comparer les génomes de ces deux populations et regarder si on a une fréquence plus élevée de certains variants dans notre population malade par rapport au groupe témoin. Les variants génétiques sont des polymorphismes, ils ne sont donc pas pathologiques, mais néanmoins, si il y a une fréquence plus élevée de certains polymorphismes chez les sujets malades, on peut alors penser qu'il y a un lien statistique avec la maladie. Si il y a un lien statistique avec la maladie alors peut être qu'il y a également un lien biologique. Ce type d'approche ne marche qu'avec des maladies fréquentes car il faut de grosses cohortes de patients.

Les premières études ont permis d'identifier 44 variants de susceptibilité dont la présence était plus importantes chez les patients atteints par rapport aux patients sains. Ces variants sont de type SNPs, c'est à dire des variants avec des variations d'une base qui sont très fréquents dans le génome (+ de 10 millions de SNPs dans le génome humain). Quand on a regardé de plus près les gènes porteurs de ces variants, on s'est rendu compte que presque tous étaient reliés à la capacité de sécrétion de l'insuline par les cellules β du pancréas.

Par exemple, KCNJ11 est le gène codant pour KIR6.2 (port du canal potassique ATP-dépendant des cellules). Il existe un polymorphisme relativement fréquent de ce gène KCNJ11 dont la présence rend **susceptible** le développement du diabète de type II (*Il est important de faire la distinction : ce polymorphisme n'implique pas forcément l'apparition de la maladie, il faut également prendre en compte les facteurs environnementaux*).

Certaines mutations vont conduire à un diabète néonatal transitoire (*s'exprime à certaines période de la vie seulement*), d'autres plus importantes à un diabète néonatal permanent tandis que les polymorphismes vont conduire à une susceptibilité au diabète.



On peut également avoir des variants génétiques dans des régions non codantes (par exemple au niveau d'un enhancer). Cela peut entraîner une sécrétion d'insuline un peu moins importante que chez un sujet normal du fait d'anomalies lors de la fixation du facteur de transcription. Ce variant ne sera en soi pas pathologique, mais si on pousse notre pancréas « dans ses retranchements », qu'on l'hyperstimule (*mauvaise alimentation, obésité...*) pour qu'il secrète plus d'insuline, alors le phénotype va s'exprimer.

E- Complications à long terme du diabète

- Rétinopathie diabétique : 1ère cause de cécité en France chez les moins de 50 ans, 40% des patients après 10 ans de diabète. Après 15 ans de diabète : 2% aveugles, 10% malvoyants.
- Néphropathie diabétique : 13% des insuffisances rénales en France (>30% aux USA). Plus de 50% des diabétiques de type II sont touchés et 30% des types I entre la 10ème et la 25^{ème} année)
- Neuropathie diabétique (28-45%)
 - Athérome: manifestations ischémiques chroniques et épisodes aigus thrombotiques



F- Obésité, cancers et diabète



→ Pourquoi ?

Des études épidémiologiques ont montré que les sujets atteints des maladies présentées sur le schéma ci-dessus avaient plus de risque de développer certains cancers et que ces cancers étaient en général de moins bons pronostics.

Bien qu'il n'y ait pas une cause unique à cette constatation, on peut déjà dire il y a les facteurs de risques communs, en particulier celui du tissu adipeux avec son action pro-inflammatoire et son rôle dans la balance énergétique sont impliqués.

Deuxièmement, il y a un lien entre diabète et cancer car les mécanismes physiopathologiques du diabète de type II (en particulier la résistance à l'insuline qui va générer l'hyperinsulinémie). En fait, les récepteurs à l'insuline sont assez proches des récepteurs de la famille des facteurs de croissance (en particulier l'IGF), on a donc une relative « activation croisée » par l'IGF et l'insuline. Le récepteur à l'insuline peut donc être activé par l'insuline mais également un peu par l'IGF 1 ou l'IGF 2, et inversement pour le récepteur en ce qui concerne l'IGF... Donc si l'on est dans une situation où l'on a beaucoup d'insuline, et surtout tout le temps, cette activation va devenir très importante, c'est à dire que quelque chose qui est faible en situation physiologique va s'accélérer lors du diabète de type II et devenir délétère pour l'organisme. En effet, l'IGF a une action mitogène essentiellement (stimule prolifération cellulaire) et son récepteur est ubiquitaire....