



Vue Globale sur le Métabolisme



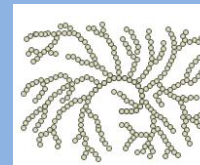
Comme à mon habitude, je vais m'empiffrer ! Je vais manger un énorme repas contenant des tas d'aliments de manière à ce que les **7 groupes alimentaires** soient représentés, à savoir :

- Le groupe des viandes, poissons et œufs
- Le groupe des fruits et légumes
- Le groupe des féculents, céréales et dérivés
- Le groupe des produits laitiers
- Le groupe des produits sucrés
- Le groupe des matières grasses
- Le groupe des boissons

De cette manière nous allons étudier le comportement de l'organisme face à l'**arrivée de ces aliments**, puis son comportement en situation de **privation alimentaire**, d'**effort physique**, de **stress**,....



Quels types de molécules retrouve-t-on dans un tel repas ?


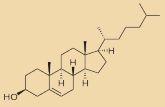
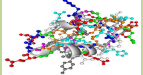


Des Glucides


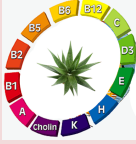
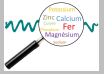



- **Polysaccharides** :
 - **Amidon +++** : aliments d'origine végétale (équivalent du glycogène)
 - **Glycogène** : aliments d'origine animale (très peu présent car dégradé après la mort de l'animal)
- **Disaccharides** :
 - **Saccharose** : sucre blanc, fruits,...
 - **Lactose** : lait
 - **Maltose** : issu de l'hydrolyse de l'amidon
- **Monosaccharides** :
 - **Glucose** : produits sucrés, plantes,...
 - **Fructose** : fruits, miel,...
 - **Galactose** : lait surtout
 - **Mannose, Ribose**,... : peu
- **Polyols** : **Glycérol** (issu des TAG), **Sorbitol** et **Mannitol** (utilisés comme édulcorants, excipients,...)

Fibres alimentaires = polysaccharides présents chez les végétaux (cellulose, hémicellulose, pectine, gommes,...) **non dégradés par les enzymes du tube digestif humain** et donc **non absorbés**. Ils sont cependant indispensables au bon fonctionnement du **transit intestinal** !
On les trouve dans les fruits, légumes, céréales,...

 <p>Des Lipides</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Triglycérides (TAG) • Phospholipides • Cholestérol ou Ester de Cholestérol <p>Les TAG, Phospholipides et Esters de Cholestérol contiennent des AG plus ou moins longs de type :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ AG saturés : graisses animales, huile de palme,... ➤ AG mono-insaturés (AGMI) : huile de colza et d'olive, certaines noix, graisses animales,... ➤ AG poly-insaturés (AGPI) de type ω-3 et ω-6 : huiles végétales (noix, colza,...), poissons gras,... <p>➔ Sources d'AG essentiels !</p>
<p>Des Protides</p> 	<p>Les protéines sont d'origine animale +++ (viandes, poissons, œufs, lait,...) ou d'origine végétale (céréales, légumes et fruits secs surtout)</p> <p>➔ Sources d'AA essentiels !</p>

On y trouve aussi d'autres molécules (pour information...) :

<p>Des Acides Nucléiques</p>	<p>Les acides nucléiques sont de type ADN ou ARN et se trouvent dans tous les organismes vivants (animaux et végétaux)</p> <p>➔ source de bases azotées, ribose et de P</p> 
<p>Des Vitamines</p>	<p>Les vitamines sont surtout utilisées comme coenzymes. On distingue :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les vitamines hydrosolubles : vitamines B (1,2,3,5,6,8 ou H, 9 et 12 + la choline) et C • Les vitamines liposolubles : vitamines A, D, E, K 
<p>Des Sels Minéraux</p> 	<p>Ce sont les éléments inorganiques, on distingue :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les macro-éléments (abondants) : Na, P, Ca, K, Cl, Mg • Les oligo-éléments (sous forme de traces) : Fe, Zn, Cu, Mn, I, Mo, Co, Se, B, Cr, Si, Sn, Ni, V
<p>De l'Eau</p>	<p>Nutriment indispensable : <i>solvant de la vie, réactif,...</i></p>
<p>De l'Alcool (Ethanol)</p>	<p>Présent dans les boissons alcoolisées. L'éthanol est une molécule énergétique (> glucides et protides, < lipides) mais possède des effets toxiques...</p> 

Nous ne nous intéresserons qu'aux **molécules énergétiques** (apportant des calories), c'est à dire celles dont la dégradation permet la **production d'ATP**

➔ **Glucides, Lipides, Protides**

Les **Vitamines** et **Sels Minéraux** n'apportent pas d'énergie !

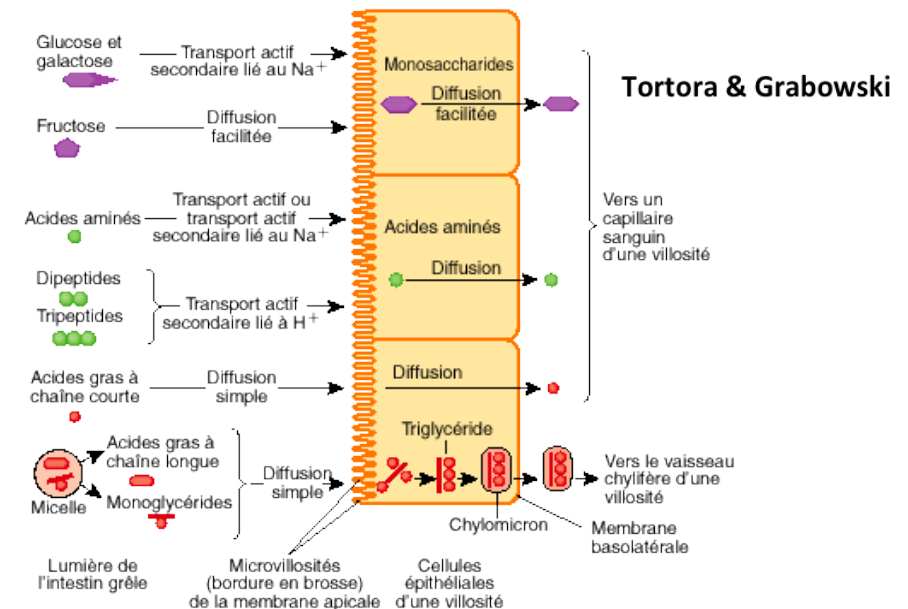
Pour information :

- Dégradation par l'organisme de **1g de glucides** ou de **protides**
➔ **Energie libérée = 16,7kJ/mol (4kcal/mol)**
- Dégradation par l'organisme de **1g de lipides**
➔ **Energie libérée = 37,6kJ/mol (9kcal/mol)**

NB : la dégradation d'**1g d'éthanol** libère **29,3 kJ/mol (7kcal/mol)** mais **toxicité !**

I/ Absorption des nutriments

La première étape est la **dégradation des aliments** dans le tube digestif suivie de leur **absorption** par la muqueuse intestinale !

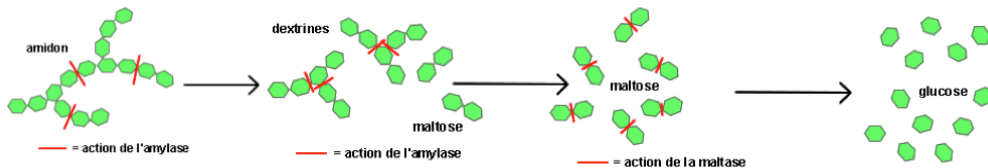


(a) Mécanismes par lesquels les nutriments traversent les cellules épithéliales des villosités

1) Absorption des Glucides



Molécules absorbables : **Monosaccharides, Glycérol**



Hydrolyse des liaisons $\alpha 1 \rightarrow 4$ des polysaccharides

L'**Amidon** est hydrolysé en **Dextrines** (=oligosides) et **Maltose**.

Les **Dextrines** sont finalement hydrolysées à leur tour en **Maltose et Iso-maltose**.

→ **Enzymes = Amylase salivaire et pancréatique** hydrolysant les liaisons $\alpha 1 \rightarrow 4$

NB : Les enzymes humaines n'hydrolysent pas les liaisons β -Glucose (cellulose +++)

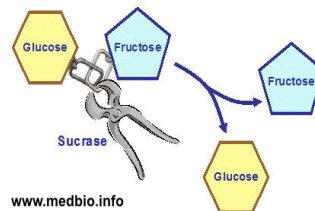
Hydrolyse des disaccharides

→ Sous l'action des **oligosaccharidases** (bordure en brosse des entérocytes) :

- La **Maltase** hydrolyse le **Maltose** en **Glucose**
- La **Saccharase = Sucrase** hydrolyse le **Saccharose** en **Glucose** et **Fructose**
- La **Lactase** hydrolyse le **Lactose** en **Glucose** et **Galactose**
- Les **Dextrinases** hydrolysent les liaisons $\alpha 1 \rightarrow 6$ des **Dextrines** et **Iso-Maltose**

Absorption des monosaccharides

- **Glucose** et **Galactose** : entrent dans les entérocytes par un **co-transporteur Na/Glucose** nommé **SGLT-1** (pôle apical)
- **Fructose** : entre dans les entérocytes par **transport facilité** grâce au **transporteur GLUT5** (pôle apical)



Passage dans la circulation sanguine : **Glucose, Fructose** et **Galactose** sortent de l'entérocyte par le **transporteur GLUT2** (pôle basal) et rejoignent la **veine porte** pour atteindre le **foie**.

Le **Mannose** (provenant des glycolipides et glycoprotéines) et le **Ribose** (provenant des acides nucléiques) ainsi que d'**autres monosaccharides et polyols** sont aussi absorbés et rejoignent de la même manière le **foie**.

2) Absorption des Lipides



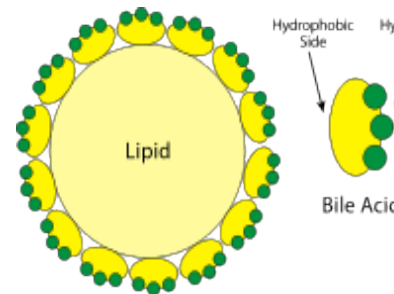
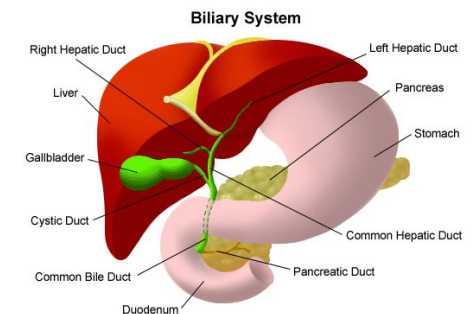
Molécules absorbables : **AG, MAG, Lysophospholipides, Cholestérol**

Une petite partie des **TAG** est hydrolysé par les **lipases linguales et gastriques**, le reste est hydrolysé par la **lipase pancréatique**.

Les **TAG** et **esters de Cholestérol (CE)** arrivent dans le **duodénum** sous forme de **grosses gouttelettes**

→ **Stimulation de la sécrétion de bile** par le foie dans le duodénum

La **bile** contient des **Acides Biliaires** (et des **Phospholipides**) **amphiphiles** (partie hydrophile + partie lipophile) capable d'**émulsifier les lipides alimentaires**



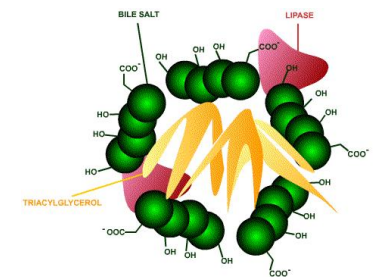
Qu'est-ce qu'une émulsion ?

→ **Mélange de deux substances liquides non miscibles** (ex : huile et eau). L'**émulsification** consiste à **dispenser une substance** (ici les lipides) **dans l'autre** (ici la phase aqueuse du bol alimentaire) sous forme de **petites gouttelettes...**

Le mélange est stable grâce à la présence d'**émulsifiants** (ici les **Acides Biliaires**)

Les **Acides Biliaires** jouent le rôle de **détergent** : ils enrobent des **petites gouttelettes de TAG et CE** (partie hydrophile côté phase aqueuse, partie lipophile côté lipide) → **Solubilisation des lipides**

L'**émulsification** rend les lipides accessibles à la **lipase pancréatique** (la fixation préalable d'un cofacteur nommé **colipase** à la surface des gouttelettes est nécessaire à l'action de la lipase pancréatique).



Hydrolyse des Lipides :

- La **Lipase pancréatique** hydrolyse la liaison ester en position C1 et C3 du glycérol des **TAG** → Libération de **MAG** + **AG** + **Glycérol**

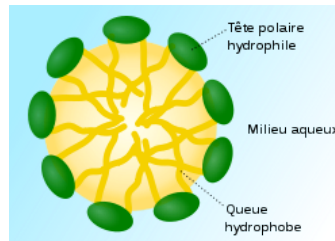
NB : Une **lipase intestinale** (bordure en brosse) peut hydrolyser l'AG en C2 des MAG

- Les **CE** sont hydrolysés en **Cholestérol** + **AG** par une **Cholestérol Estérase pancréatique**
- Les **Phospholipides** sont hydrolysés en **Lysophospholipides** + **AG** par une **Phospholipase A2 pancréatique**

Formation de micelles mixtes :

Il se forme alors des **micelles mixtes**, agrégats solubles de lipides amphiphiles (AG, MAG, Cholestérol, (Lyso)Phospholipides et Acides Biliaires).

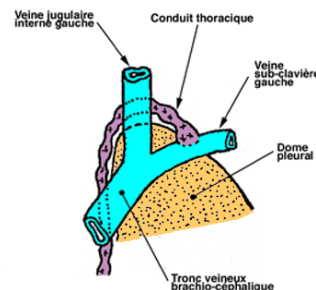
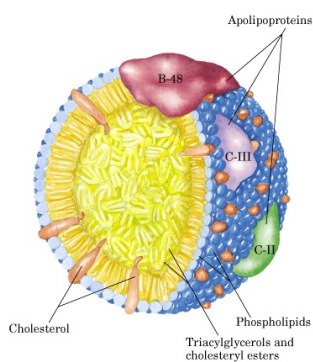
Les **micelles** sont endocytées par les entérocytes
 → Entrée dans les entérocytes d'**AG**, de **MAG**, de **Cholestérol** et de **Lysophospholipides**



Devenir des lipides dans les entérocyte :

- Les **AG à courte et moyenne chaîne** (+ hydrophiles) sont sécrétés directement dans la **circulation porte** et rejoigne le **foie**
- Les **AG à longue chaîne** et les **MAG** participent à la **synthèse de nouveaux TAG dans les entérocytes** → Combinaison avec des **protéines (Apolipoprotéines)** → **Formation de Chylomicrons**
- Le **Cholestérol** et les **Lysophospholipides** (après transformation en **Phospholipides**) entrent aussi dans la constitution des **Chylomicrons**

Les **Chylomicrons** sont sécrétés dans la **circulation lymphatique** qui rejoint la **circulation sanguine veineuse** via le canal thoracique.



3) Absorption des Protides



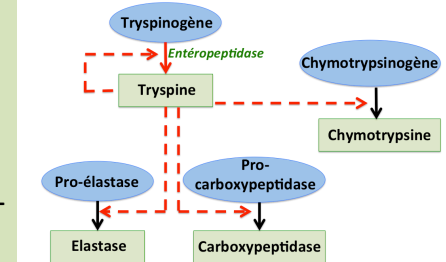
Molécules absorbables : AA, di/tri- peptides

Les **Protéines** sont dégradées en **AA** par des **peptidases** en plus **petits peptides** :

- **Endopeptidases :**
 - Estomac : **Pepsine**
 - Pancréas : **Trypsine, Chymotrypsine, Élastase**
- **Exopeptidases : Carboxypeptidases** (Pancréas) et **Aminopeptidases** (Bordure en brosses des entérocytes)

Activation des peptidase pancréatiques :

1. Arrivée du bol alimentaire dans le duodénum → sécrétion du suc pancréatique contenant des **zymogènes** (*précurseurs inactifs d'enzymes*) : **Pro-élastase, Pro-arboxypeptidase, Trypsinogène, Chymotrypsinogène**
2. Dans le même temps, les glandes duodénales sécrètent l'**Entéropeptidase**
3. Clivage du **Trypsinogène inactif** en **Trypsine active** par l'**Entéropeptidase**
4. Clivage de la **Pro-élastase** en **Elastase**, de la **Pro-arboxypeptidase** en **Carboxypeptidase**, du **Chymotrypsinogène** en **Chymotrypsine** par la **Trypsine**



NB : La **Trypsine** clive aussi le **Trypsinogène** afin d'amplifier son action !



Au niveau de la bordure en brosse de entérocytes se trouvent des **Dipeptidases** et des **Amino peptidases**
 → Formation d'**AA libres** ou de **di/tri-peptides** absorbables

Devenir des AA et di/tri-peptides :

- Les **AA** entrent dans les entérocytes et sont sécrétés dans la circulation porte par des transporteurs spécifiques → **Foie**
- Les **di/tri-peptides** sont hydrolysés en **AA** dans les entérocytes qui sont ensuite sécrétés dans la circulation porte → **Foie**

4) Absorption des autres molécules

Les **acides nucléiques (ADN et ARN)** sont dégradés en **nucléotides** par les **nucléases pancréatiques**. Les **nucléotides** sont ensuite dégradés en **Ribose, Bases Azotées et Phosphates** par des **nucléosidases** et des **phosphatases**.

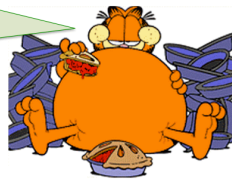
- Les **vitamines hydrosolubles (B et C)** sont absorbées par des transporteurs spécifiques et acheminées au **foie** via la **circulation porte**.
- Les **vitamines liposolubles (A, D, E et K)** sont incluses dans les micelles mixtes dans la lumière intestinale, absorbées puis incorporées dans les **chylomicrons**.

Les **sels minéraux** sont absorbés par des transporteurs spécifiques.



II/ Phase Post Prandiale (de 0 à 5-8h)

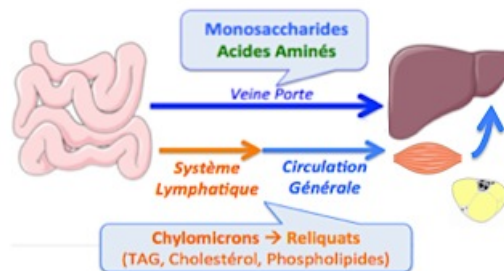
Maintenant que tous les nutriments ont été absorbés, nous allons voir comment l'organisme gère cet afflux de molécules !



1) Réponse Hormonale

Après la digestion et l'absorption, les **aliments** ingérés parviennent dans le sang sous forme de :

- Glucose** (+ autres monosaccharides)
- Acides Aminés**
- Chylomicrons** (+ quelques AG à chaîne courte/moyenne)



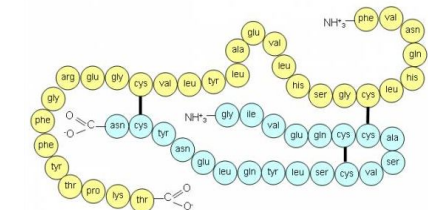
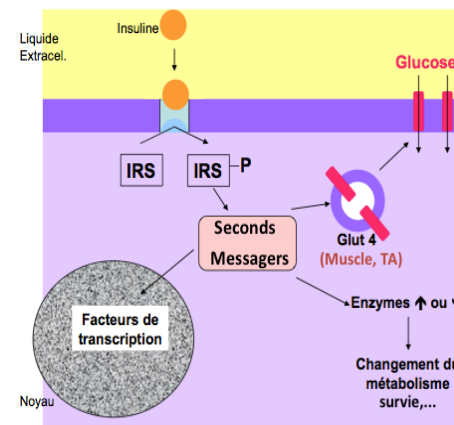
L'augmentation des nutriments dans le sang (en particulier de **Glucose**) déclenche la **sécrétion d'Insuline** par les **cellules β** des îlots de Langerhans du **pancréas**.

→ L'**Insuline** est la seule et unique **hormone hypoglycémisante** !

NB : D'autres hormones potentialisent l'action de l'Insuline comme le **GLP-1** (*hormone intestinale dérivée du glucagon augmentant la sécrétion d'insuline*), la **somatostatine** (*hormone pancréatique diminuant la sécrétion de glucagon*) ou encore l'**adiponectine** (*hormone adipocytaire augmentant la sensibilité des tissus à l'Insuline*)...

Insuline	
Type d'hormone	Hormone Polypeptidique (hydrophile)
Sécrété par	Cellules β des îlots de Langerhans du Pancréas
Régulation de la sécrétion	+ : stimulée par l' hyperglycémie et le système nerveux parasympathique (Acétylcholine) - : inhibée par le système nerveux orthosympathique (Adrénaline, Noradrénaline)
Mode d'action	L'Insuline se lie à un récepteur membranaire de type Tyrosine Kinase qui déclenche <u>deux types de réponse</u> : • Régulation de l'activité d'enzymes : modifications covalentes, allostériques,... • Régulation de la synthèse d'enzymes
Lieu d'action	Foie, Muscles, TA surtout (+ beaucoup d'autres tissus...)

En condition d'hyperglycémie la sécrétion de **Glucagon** par les **cellules α** du **pancréas** est inhibée → **Le rapport Insuline/Glucagon augmente**



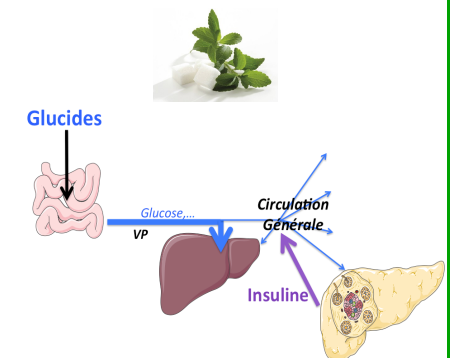
Effets de l'Insuline	Mécanisme
Métabolisme Glucidique	
Muscle, Cœur, TA : ↗ Entrée de Glucose dans les cellules	Expression des Transporteurs GLUT4
Activation Glycolyse	<p>Muscle, Cœur, TA :</p> <ul style="list-style-type: none"> ↗ de l'afflux de Glucose dans les cellules (GLUT4) <p>Foie :</p> <ul style="list-style-type: none"> Induction génique de GK et PK Déphosphorylation de l'enzyme bi-fonctionnelle PFK2/FBP2 → Activité Kinase → Production de F2,6bisP → Activation allostérique de PFK1 Déphosphorylation/Activation de PK
↗ Transformation du Pyruvate en AcétylCoA	Déphosphorylation/Activation de la Pyruvate Déshydrogénase (PDH) par la PDH Phosphatase
Foie (+ Reins) : Inhibition Néoglucogénèse	<ul style="list-style-type: none"> Régulation transcriptionnelle de G6Pase et PEPCK : ↘ transcription de leur gènes Déphosphorylation de l'enzyme bi-fonctionnelle PFK2/FBP2 → Activité Kinase → Production de F2,6bisP → Inhibition de la F1,6bisPase
Foie, Muscle : Activation Glycogénogénèse	<ul style="list-style-type: none"> Déphosphorylation/Activation de la Glycogène Synthase Induction génique de la Glycogène Synthase Dégradation de l'Inhibiteur I
Foie, Muscle : Inhibition Glycogénolyse	Déphosphorylation/Inhibition de la Glycogène Phosphorylase
Activation Voie des PP	Induction génique de la G6P DH

Métabolisme Lipidique	
Muscle, Cœur, TA : ↗ Dégradation des TAG des Chylomicrons et VLDL	Induction génique de la Lipoprotéine Lipase (LPL)
Foie, TA : Activation Biosynthèse de AG	<ul style="list-style-type: none"> En amont : Stimulation de la Glycolyse, de la PDH, de l'export du Citrate vers le Cytosol, de la Citrate Lyase (CL) Induction Génique + Déphosphorylation/Activation de l'AcétylCoA Carboxylase (ACC) Induction Génique de l'Acide Gras Synthase
Foie, TA : Activation Biosynthèse des TAG	<ul style="list-style-type: none"> Synthèse de Glycérol3P (à partir du DHAP fournit par la Glycolyse) Activation des Acyl Transférases
TA : ↘ Dégradation des TAG	<ul style="list-style-type: none"> Activation de PP1 → Déphosphorylation de la Lipase Hormono Sensible (LHS) / TAG lipase et des périlipines
Métabolisme Protidique	
↗ de l'entrée de certains AA dans les cellules	
↗ Protéosynthèse / ↘ Protéolyse	

2) Métabolisme Glucidique

Le **Glucose** absorbé parvient au **foie** via la **veine porte**

→ Le **foie** capte environ **30 à 40% du Glucose** contenu dans le sang portal grâce à ses **transporteurs GLUT2**, le reste échappe au foie et se retrouve dans la **circulation générale**.



Il est alors capté par :

- **Les muscles squelettiques et cardiaque** via **GLUT4** : les muscles captent 50% du glucose alimentaire
→ **Organes principaux impliqués dans la neutralisation de l'hyperglycémie post prandiale**
- **Le TA** via **GLUT4**
- **Les tissus gluco-dépendants : SNC, Erythrocytes** via **GLUT1** et **GLUT3**



Cet échappement est physiologique : l'hyperglycémie post prandiale permet d'informer le pancréas de la prise alimentaire

→ **Sécrétion d'Insuline** : activation des voies métaboliques permettant le stockage et la dégradation du Glucose dans les cellules → **Normoglycémie** 😊

Foie (Hépatocytes)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Entrée du Glucose via GLUT2 (indépendamment de la présence d'Insuline) 2. Phosphorylation du Glucose en G6P (GlucoKinase) 3. Glycogénogénèse → Glycogène <p>Lorsque les réserves hépatiques de Glycogène (100g) sont restaurées, le Glucose excédentaire est converti en AG :</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Glycolyse : Pyruvate → AcétylCoA → Lipogénèse + Biosynthèse du Cholestérol <p>Le catabolisme total du Glucose en $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ afin de produire de l'ATP est minime dans le foie.</p>
Muscles Squelettiques (Rhabdomyocytes) et Cœur (Cardiomyocytes)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Entrée du Glucose via GLUT4 (insulino-dépendant) 2. Phosphorylation du Glucose en G6P (HexoKinase) 3. Deux possibilités : <ul style="list-style-type: none"> ➢ Glycogénogénèse → Glycogène ➢ Glycolyse + catabolisme mitochondrial en $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ → ATP <p>→ Le Glucose est la source d'énergie préférentielle pour le muscle en phase PP</p>

TA (Adipocytes)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Entrée du Glucose via GLUT4 (insulino-dépendant) 2. Phosphorylation du Glucose en G6P (HexoKinase) 3. Glycolyse : Pyruvate → AcétylCoA : <ul style="list-style-type: none"> ➢ Soit dégradation en $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ → ATP ➢ Soit Lipogénèse si fort excès de Glucose <p>NB : La Glycolyse fournit aussi du DHAP qui peut être isomérisé en Glycérol-3P → Biosynthèse des TAG</p>
SNC	Le Glucose entre via GLUT3 surtout (indépendamment de la présence d'Insuline) pour y être catabolisé en $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ → ATP
Erythrocytes	Le Glucose entre via GLUT1 surtout (indépendamment de la présence d'Insuline) et subit la Glycolyse anaérobie → ATP + Lactate

Autres Glucides et dérivés :

- **Fructose** (15 à 20% de l'énergie journalière !) : Il est métabolisé par le foie ou les muscles/TA selon 2 voies différentes :
 - **Foie** : Phosphorylation en F1P → Clivage en DHAP + Glyceraldéhyde (Gald) → Phosphorylation du Gald en Gald3P → **Glycolyse ou Néoglucogénèse**
 - **Muscles/TA** : Phosphorylation en F6P (Hexokinase) → **Glycolyse**
→ **Catabolisme en $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ → ATP / conversion en AG (Lipogénèse)** / synthèse de Glucose puis de Glycogène dans le foie
[!! En PAES : on considère que le Fructose n'est jamais converti en Glycogène !!]
- **Galactose** : Il est métabolisé par les différents organes selon grâce à une **voie particulière** :
 - Phosphorylation en Gal 1-P (GalactoKinase) → Interconversion entre Gal 1-P et UDP-Glucose : Formation d'UDP-Galactose et de G1P → G1P est isomérisé en G6P et intègre la **Glycolyse** / UDP-Galactose est isomérisé en UDP-Glucose qui participe à une **nouvelle interconversion** ou à la **Glycogénogénèse**
→ **Catabolisme en $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ → ATP / conversion en AG (Lipogénèse)** / synthèse de Glycogène (Glycogénogénèse)

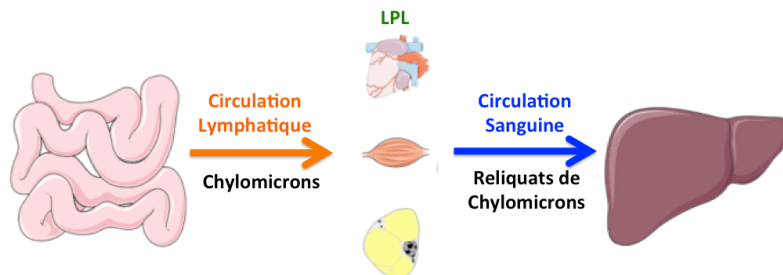
- **Mannose** : dans les différents organes, il est phosphorylé en M6P (HexoKinase) puis isomérisé en F6P qui intègre à son tour la **Glycolyse**
- **Lactate** : Il est oxydé en Pyruvate puis **cataboliser en $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$** pour produire de l'**ATP** dans le cœur, le foie et les reins
- **Ribose, Erythrose,...** : intègrent la **Glycolyse** après phosphorylation et conversion en Gald 3-P ou F6P grâce à la **voie d'interconversion des oses**
- **Les polyols (Glycérol, Sorbitol, Mannitol,...)** peuvent rejoindre la **Glycolyse** après **oxydation en l'ose correspondant** (*ex dans le foie : Glycérol \rightarrow Glycérol 3-P \rightarrow DHAP \rightarrow Glycolyse*)

3) Métabolisme Lipidique



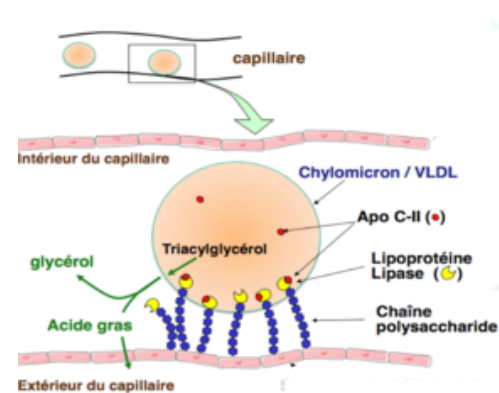
Les **Chylomicrons** produits par les **entérocytes** sont déversés dans la circulation lymphatique puis rejoignent la circulation sanguine générale. Ils sont composés de :

- **Lipides (98%)** : TAG (>90%), Phospholipides, Cholestérol
- **Protéines (2%)** : Apo A-I, B48, C (-I, -II, -III), E



Leur **TAG** des Chylomicrons sont hydrolysés au niveau des capillaires des tissus musculaires et adipeux par les **Lipoprotéines Lipases (LPL)** reconnaissant l'**Apo C-II** \rightarrow Diminution de la **taille** et de la **teneur en TAG** des **Chylomicrons**.

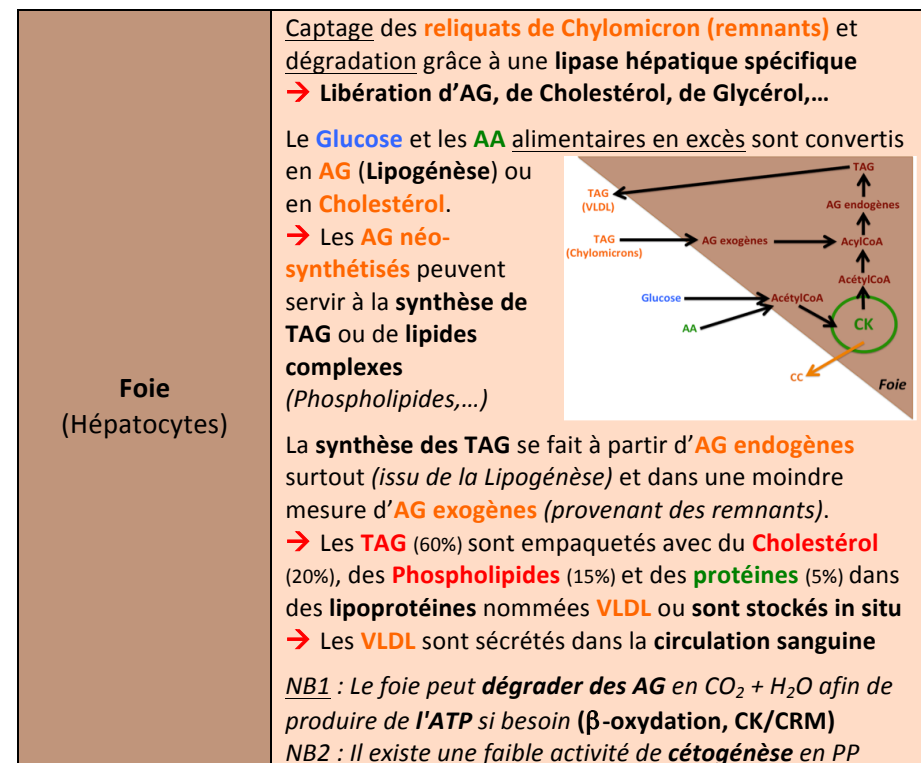
Il en résulte des **Reliquats de Chylomicron** ou **Remnants** qui sont captés par le **foie** (Récepteurs reconnaissant l'Apo E) et dégradés.



Les **AG** libérés lors de l'hydrolyse des **TAG** contenus dans les **Chylomicrons** pénètrent dans les cellules :

- par **diffusion libre** à travers la membrane
- via le **transporteur FAT/CD36**

Dans les cellules, les **AG** peuvent se fixer à une protéine porteuse **AGBP** qui facilite leur transport intracellulaire.



Muscles Squelettiques (Rhabdomyocytes) et Cœur (Cardiomyocytes)	<p>Les muscles captent des AG issus de l'hydrolyse des TAG contenus dans les Chylomicrons et les VLDL par les LPL</p> <p>En phase PP, les muscles utilisent d'abord le Glucose comme substrat énergétique afin de rétablir la normoglycémie.</p> <p>Après quelques heures, lorsque l'hyperglycémie post prandiale est maîtrisée, les LPL sont exprimés à la surface des capillaires musculaires sous l'effet de l'Insuline</p> <p>→ Entrée d'AG dans le muscle et catabolisme en CO₂ + H₂O afin de produire de l'ATP (β-oxydation, CK/CRM)</p> <p><i>NB : le muscle peut aussi synthétiser des TAG (pour constituer ses propres réserves de lipides) ou des lipides complexes (Phospholipides,...)</i></p>
TA (Adipocytes)	<p>Le TA capte des AG issus de l'hydrolyse des TAG contenus dans les Chylomicrons et les VLDL par les LPL</p> <p>Tout comme les muscles, le TA capte d'abord le Glucose puis les AG après quelques heures.</p> <p>→ Entrée d'AG dans le TA :</p> <ul style="list-style-type: none"> biosynthèse de TAG → mise en réserve dans les gouttelettes lipidiques des adipocytes catabolisme en CO₂ + H₂O afin de produire de l'ATP (β-oxydation, CK/CRM) <p>Tout comme le foie, le TA peut aussi pratiquer la Lipogénèse à partir du Glucose</p>
SNC	<p>Le SNC n'utilise pas les AG comme substrat énergétique. Le SNC est capable d'effectuer la Lipogénèse à partir de Glucose (ou de CC) afin de produire les AG nécessaires à la synthèse de lipides complexes et de Cholestérol.</p>

Les AG à chaîne courte/moyenne (<12C) se déplacent librement dans la circulation sanguine (hors des chylomicrons) et diffusent librement à travers les membranes (mitochondriales, plasmiques)

→ **Dégradation par la β-oxydation dans de nombreux tissus** (foie, muscles, Intestin,...) / **précurseurs pour plusieurs voie de biosynthèse** (CC, Cholestérol,...)

Les AG à très longue chaîne (>18C) sont dégradés par **β-oxydation peroxysomale**

4) Métabolisme Protidique

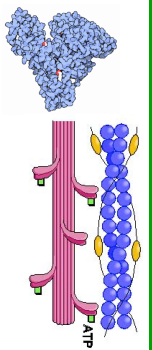


Dans le cadre d'une alimentation équilibrée, les **AA** ne sont pas utilisés comme **substrats énergétiques** !

Ils arrivent au **foie** (via la **veine porte**) qui en capte une partie, le reste s'échappe dans la **circulation générale** et est capté par les **autres tissus** (muscles +++, SNC, ...)

→ **Synthèse protéique** : le **foie** produit un grand nombre de protéines (protéines sanguines, enzymes,...), le **muscle** produit les protéines nécessaires à son fonctionnement (actine, myosine,...), ...

Les **AA** sont aussi utilisés comme **précurseurs d'autres molécules** (hormones,...)

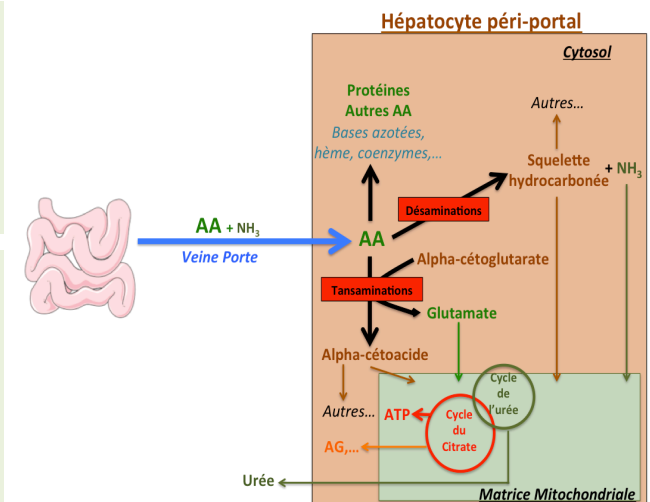


En cas d'excès, le **foie** est capable de **dégrader les AA** via des réactions de **transamination** ou de **désamination** en :

- squelettes hydrocarbonés (α-céto acides)**
- Ammoniac (NH₃)**

Les **squelettes hydrocarbonés** peuvent :

- être dégradés en **CO₂ + H₂O** afin de produire de l'**ATP**
- être utilisés par des **voies de biosynthèse** : Lipogénèse, Biosynthèse du Cholestérol, Cétogénèse,...

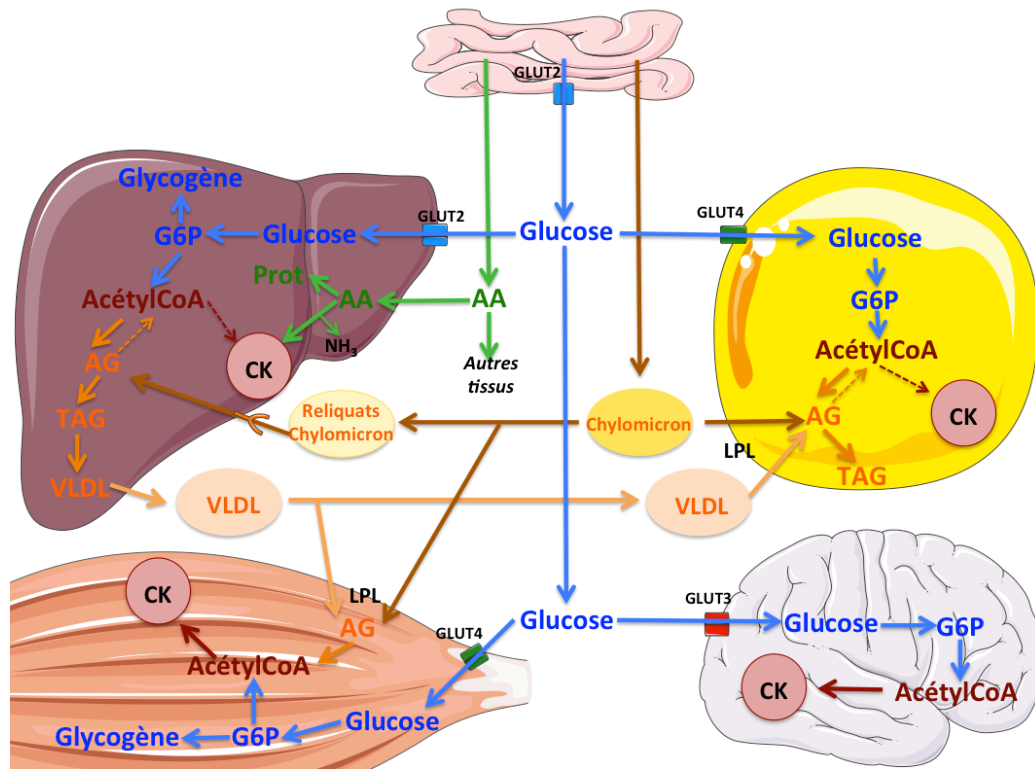


L'Ammoniac est neutralisé en **urée** via l'**uréogénèse**. L'**urée** est **sécrétée** dans le sang et éliminée par les reins (**urine**).

NB1 : La **phase PP** est marquée par une légère **alcalose métabolique** (**pH du sang > 7,4**) à cause de l'absorption des nutriments (passage de bicarbonates dans le sang)

→ L'**uréogénèse** permet aussi de consommer du bicarbonate et ainsi de maintenir un **pH physiologique**

NB2 : Certains **AA** sont préférentiellement **catabolisés dans les muscles** (V, I, L)



III/ Phase Post Absorptive (de 8 à 16-18h)



Plusieurs heures se sont écoulées depuis le dernier repas, l'organisme vit alors sur ses réserves, qu'il met à disposition pour les différents organes !

1) Réponse Hormonale

En phase Post Absorptive, l'apport de **nutriment exogènes** s'est arrêté : l'organisme doit mobiliser les **réserves** qu'il a constitué pendant la **phase post prandiale** afin de fournir aux **différents organes** les **substrats énergétiques** dont ils ont besoin.

La diminution des nutriments dans le sang (**en particulier de Glucose**) déclenche la **sécrétion de Glucagon** par les **cellules α des îlots de Langerhans du pancréas**.

Alors qu'il n'existe **qu'une seule** hormone hypoglycémiante, l'**Insuline**, il existe **plusieurs** hormones hyperglycémiantes...

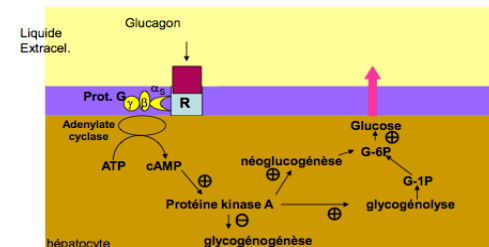
Plusieurs hormones hyperglycémiantes sont sécrétées en condition d'hypoglycémie :

- **Glucagon +++** : hormone hyperglycémiante très puissante
- **Adrénaline**
- **Cortisol**
- **Hormone de croissance (GH)**

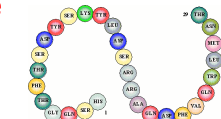
De plus, ces hormones agissent souvent en **synergie** avec les **hormones thyroïdiennes (T3 et T4)**

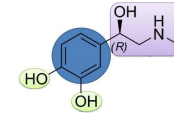
a) Glucagon

Glucagon	
Type d'hormone	Hormone Polypeptidique (hydrophile)
Sécrété par	Cellules α des îlots de Langerhans du Pancréas
Régulation de la sécrétion	+ : stimulée par l' hypoglycémie et le système orthosympathique (Adrénaline, Noradrénaline) - : Inhibée par l' Insuline et le système parasymphatique (Acétylcholine)
Mode d'action	Le Glucagon se lie à un récepteur membranaire de type Rc couplé à une protéine G activant la cascade de l'AMPc/PKA . Deux types de réponse : • Régulation de l'activité d'enzymes : modifications covalentes, allostériques,... • Régulation de la synthèse d'enzymes
Lieu d'action	Foie surtout (+ beaucoup d'autres tissus...) Ø de récepteurs au niveau des muscles squelettiques !!



En condition d'hypoglycémie la sécrétion d'**Insuline** par les **cellules β du pancréas** est inhibée
→ **Le rapport Insuline/Glucagon diminue**





b) Adrénaline

Adrénaline	
Type d'hormone	Hormone dérivée de la tyrosine (hydrophile)
Sécrété par	Médullosurrénale (Médulla des glandes surrénales)
Régulation de la sécrétion	L'Adrénaline est surtout sécrétée en condition de stress , d'effort physique et d'hypoglycémie (elle agit en synergie avec le Glucagon) → Hormone du stress
Mode d'action	Identique à celui du Glucagon
Lieu d'action	Muscles +++, Foie et TA (+ presque tous les organes)

Effets du Glucagon (Foie)	Mécanisme
Métabolisme Glucidique	
Inhibition Glycolyse	<ul style="list-style-type: none"> Régulation transcriptionnelle de GK et PK : ↘ transcription de leur gènes Phosphorylation de l'enzyme bi-fonctionnelle PFK2/FBP2 → Activité Phosphatase → Diminution du F2,6bisP → ↘ activité de PFK1 Phosphorylation/Inhibition de PK
Activation Néoglucogénèse	<ul style="list-style-type: none"> Régulation transcriptionnelle de G6Pase et PEPCK : ↗ transcription de leur gènes Phosphorylation de l'enzyme bi-fonctionnelle PFK2/FBP2 → Activité Phosphatase → Diminution du F2,6bisP → Levée de l'Inhibition de la F1,6bisPase
Inhibition Glycogénogénèse	Phosphorylation/Inhibition de la Glycogène Synthase
Activation Glycogénolyse	<ul style="list-style-type: none"> Phosphorylation/Activation de la Glycogène Phosphorylase Synthèse de l'Inhibiteur I
Métabolisme Lipidique	
Inhibition Lipogénèse	<ul style="list-style-type: none"> Phosphorylation/Inhibition de l'AcétylCoA Carboxylase (ACC) Régulation transcriptionnelle de l'ACC et de l'Acide Gras Synthase : ↘ transcription de leur gènes
Stimulation de la β-Oxydation	Indirectement : par activation de la Lipolyse Adipocytaire
Métabolisme Protidique	
↗ de la captation de certains AA par le foie → Néoglucogénèse	
↘ Protéosynthèse / ↗ Protéolyse	

Le Glucagon est l'hormone hyperglycémiant principale. En phase PA, c'est surtout le Glucagon qui permet le maintien de la normoglycémie !

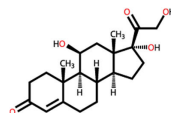
Effets de l'Adrénaline	Mécanisme
Métabolisme Glucidique	
FOIE	Inhibition Glycolyse <ul style="list-style-type: none"> Régulation transcriptionnelle de GK et PK : ↘ transcription de leur gènes Phosphorylation de l'enzyme bi-fonctionnelle PFK2/FBP2 → Activité Phosphatase → Diminution du F2,6bisP → Baisse de l'activité de PFK1 Phosphorylation/Inhibition de PK
	Activation Néoglucogénèse <ul style="list-style-type: none"> Régulation transcriptionnelle de G6Pase et PEPCK : ↗ transcription de leur gènes Phosphorylation de l'enzyme bi-fonctionnelle PFK2/FBP2 → Activité Phosphatase → Diminution du F2,6bisP → Levée de l'Inhibition de la F1,6bisPase
FOIE + MUSCLES	Inhibition Glycogénogénèse <ul style="list-style-type: none"> Phosphorylation/Inhibition de la Glycogène Synthase
	Activation Glycogénolyse <ul style="list-style-type: none"> Phosphorylation/Activation de la Glycogène Phosphorylase Synthèse de l'Inhibiteur I

Métabolisme Lipidique		
TA + FOIE	Inhibition Lipogénèse	<ul style="list-style-type: none"> Phosphorylation/Inhibition de l'AcétylCoA Carboxylase (ACC) Régulation transcriptionnelle de l'ACC et de l'Acide Gras Synthase : → transcription de leur gènes
	↗ Dégradation des TAG	Phosphorylation de la LHS/TAG Lipase et des périlipines

!/ L'Adrénaline n'inhibe pas la Glycolyse dans les muscles ! /!
 Au contraire, elle la stimule indirectement en augmentant la concentration de Glucose dans les cellules musculaires en stimulant la Glycogénolyse !

c) Autres hormones (pour information...)

Cortisol	
Type d'hormone	Hormone stéroïdienne de type Glucocorticoïde (lipophile)
Sécrété par	Corticosurrénale (Cortex des glandes surrénales)
Régulation de la sécrétion	La sécrétion de Cortisol augmente surtout en situation d'hypoglycémie et de stress... → Hormone du stress
Mode d'action Effets	<p>Le Cortisol diffuse librement à travers la membrane plasmique et se lie à son récepteur intracellulaire (soluble dans le cytosol) → Le complexe hormone + récepteur est un facteur de transcription → Migration au noyau et régulation de l'expression des gènes (d'enzymes +++). Ce mécanisme est lent (effets après quelques heures).</p> <p>→ Effet hyperglycémiant, hyperlipidémiant, protéolytique</p> <ul style="list-style-type: none"> Néoglucogénèse + Glycogénolyse Lipolyse Protéolyse et dégradation des AA
Lieu d'action	Tous les organes

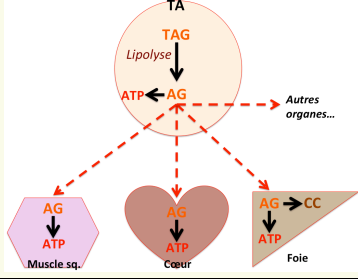
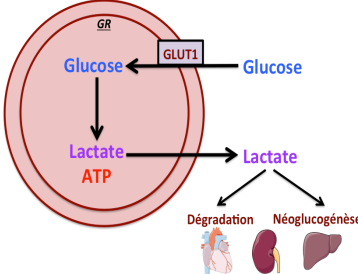


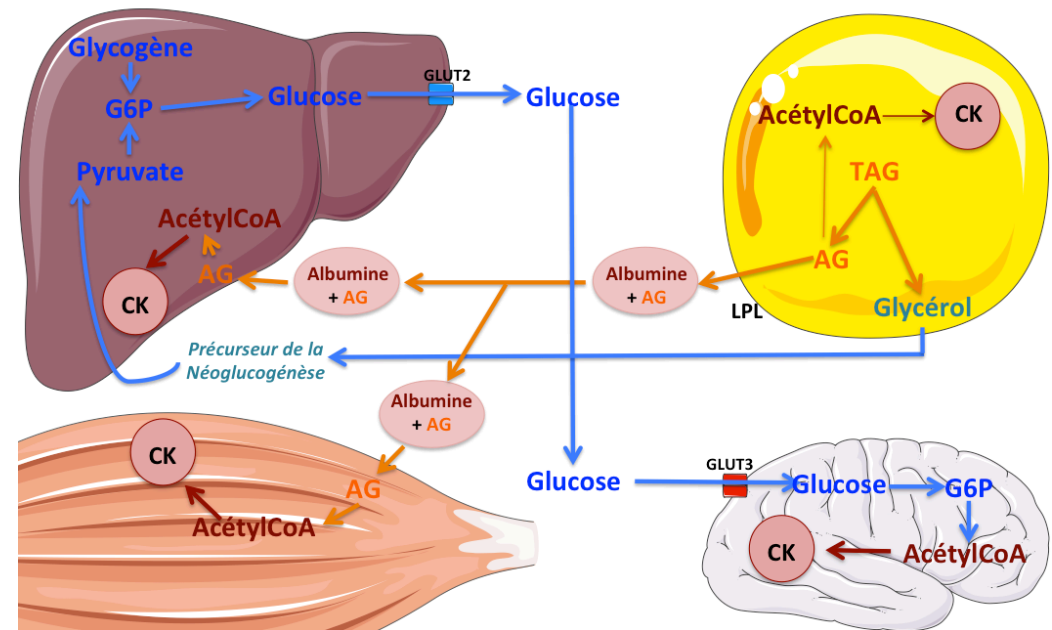
Hormone de Croissance (GH)	
Type d'hormone	Hormone Polypeptidique (hydrophile)
Sécrété par	Hypophyse antérieure
Régulation de la sécrétion	La sécrétion de GH est augmentée en condition d'hypoglycémie et d'efforts physiques
Effets	Effets hyperglycémiant et lipolytiques + Anabolisme protéique

Les **hormones thyroïdiennes** ont aussi des effets hyperglycémiant et lipolytiques, elles agissent en synergie avec le **Glucagon**, l'**Adrénaline**, le **Cortisol** et la **GH**.

2) Relations intertissulaires

Foie (Hépatocytes)	<p>Le foie a pour rôle de maintenir la normoglycémie (afin de fournir du Glucose au SNC et aux hématies), par 2 moyens :</p> <ul style="list-style-type: none"> Glycogénolyse (dans un premier temps) : dégradation du Glycogène en Glucose NB : Les réserves de Glycogène hépatique (100g) sont épuisées en 20-24h Néoglucogénèse (dans un second temps) : synthèse de Glucose de novo à partir du Glycérol (issu de l'hydrolyse des TAG adipocytaires) ou du Lactate (issu du métabolisme des hématies)
	<p>Le foie dégrade des AG (provenant de l'hydrolyse des TAG adipocytaires ou des réserves hépatiques de TAG) via la β-oxydation/CK/CRM en $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{ATP}$</p> <p>La cétogénèse augmente mais reste faible.</p>

Muscles Squelettiques et Cœur (Rhabdomyocytes et Cardiomyocytes)	<p>Les cellules musculaires squelettiques et cardiaques utilisent surtout les AG (provenant de l'hydrolyse des TAG adipocytaires ou des réserves musculaires de TAG) comme <u>substrats énergétiques</u>.</p> <p>→ Dégradation via la β-oxydation/CK/CRM en $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ afin de produire de l'ATP</p>
TA (Adipocytes)	<p>Les TAG contenus dans la gouttelette lipidique des adipocytes sont hydrolysés en Glycérol + AG = Lipolyse</p> <ul style="list-style-type: none"> Les AG sont sécrétés dans le sang, se lie à l'Albumine et parviennent aux différents organes (foie, muscles,...) Le Glycérol est sécrété dans le sang et parvient au foie qui s'en sert comme précurseur de la Néoglucogénèse <p>Une partie des AG libérés est utilisée par les adipocytes qui les dégradent en via la β-oxydation/CK/CRM en $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ afin de produire de l'ATP</p> 
SNC	<p>Le Glucose entre via GLUT3 surtout (<i>indépendamment de la présence d'Insuline</i>) pour y être catabolisé en $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{ATP}$</p>
Erythrocytes	<p>Le Glucose entre via GLUT1 surtout (<i>indépendamment de la présence d'Insuline</i>) et subit la Glycolyse anaérobie → ATP + Lactate</p> <p>Le Lactate est envoyé au foie qui s'en sert comme précurseur de la Néoglucogénèse.</p> 



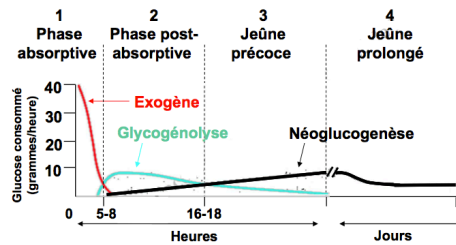
IV/ Jeûne prolongé/non physiologique (>18h)



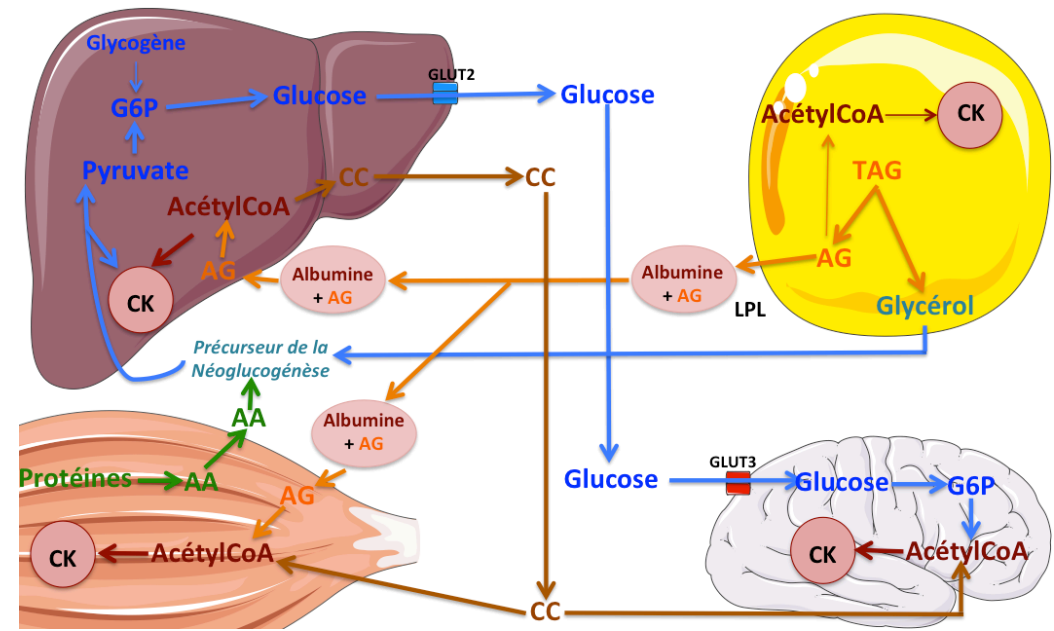
On entre dans le domaine de la pathologie. Après un jeûne de plusieurs heures ou plusieurs jours (grèves de la faim par exemple !)

La situation de jeûne prolongé n'est pas physiologique !
Il s'agit d'un véritable défi pour l'organisme qui, malgré le déficit en substrats énergétiques, doit tout mettre en œuvre afin de maintenir les fonctions vitales des organes...

La sécrétion de **Glucagon** augmente et son action est couplée à celle de l'**Adrénaline**, du **Cortisol** et de la **GH** (voire des **hormones thyroïdiennes**).



Jeûne non physiologique court (>16h et jusqu'à quelques jours)	<p>Les réserves de Glycogène hépatique sont épuisées. 2 mécanismes ↗ :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Néoglucogénèse hépatique puis rénale : à partir du Glycérol et du Lactate + des AA produits par la Protéolyse musculaire • Lipolyse adipocytaire <p>L'afflux massif d'AG (et d'AA cétoformateur) vers le foie amplifie la Cétogénèse hépatique → Utilisation de manière croissante par le cerveau, les muscles squelettiques, le cœur, les reins,...</p> <p>La Protéolyse musculaire (essentiellement) libère des AA dans le sang (Glutamine et Alanine +++), qui sont surtout utilisés en tant que substrat de la Néoglucogénèse et de la Cétogénèse ou sont catabolisés pour produire de l'ATP dans divers tissus (faible)</p> <p>Le foie neutralise l'Azote sous forme d'Urée (Uréogénèse) et surtout de Glutamine (Glutaminogénèse) qui est envoyée aux Reins → Désamination de la Glutamine en α-cétoglutarate → Elimination de l'azote et de proton sous forme d'Ammonium (NH_4^+) (Ammoniogénèse) → ⚠ de l'acidose caractéristique du jeûne (dû à la cétogénèse+protéolyse)</p>
Jeûne non physiologique long (quelques jours à quelques semaines)	<p>La Protéolyse musculaire est dangereuse pour la survie de l'organisme (fonte musculaire, altération de la fonction des organes, dégâts irréversibles) → Diminution de la Protéolyse</p> <p>La Néoglucogénèse hépatique et rénale diminue (car l'afflux d'AA diminue du fait de l'inhibition de la Protéolyse) → Le Glucose est réservé au hématis surtout et dans une moindre mesure au SNC</p> <p>La Cétogénèse se poursuit → Le SNC consomme de plus en plus de CC : 2/3 de ses besoins énergétiques proviennent des CC</p> <p>La Lipolyse se poursuit → Tous les tissus qui le peuvent passent au régime lipidique strict (muscles, cœur, foie, cortex rénal,...)</p>



V/ Effort Physique



Nous démarrons maintenant un **exercice physique soutenu** (course à pied, par exemple). Nous allons voir comment l'organisme parvient à **s'adapter** à cette condition.

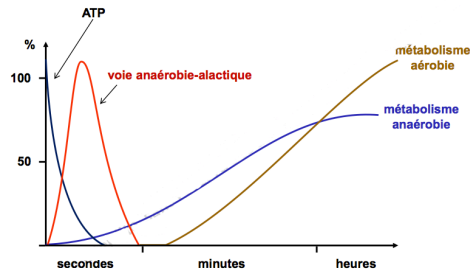
L'**effort physique** est caractérisé par une **activité musculaire intense** qui nécessite une **consommation importante de substrats**.

Dès le début de l'exercice physique, les **médullosurrénales** sécrètent de l'**Adrénaline**.

La sécrétion de **Cortisol** et de **GH** augmente aussi.

Le **rapport Insuline/Glucagon** diminue à cause de la **consommation du Glucose plasmatique** et de l'**inhibition de la sécrétion d'Insuline** par l'**Adrénaline**.

1) Métabolisme musculaire



Le **muscle squelettique en activité** utilise différents substrats énergétiques en fonction de la durée et de l'intensité de l'effort physique. Chronologiquement :

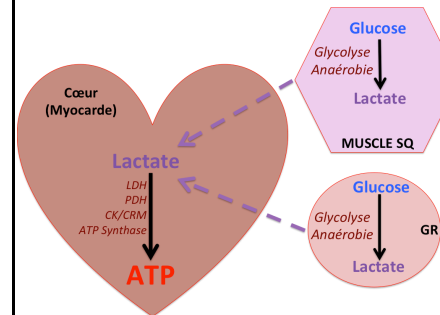
1. Le **pool d'ATP** présent dans les cellules musculaires est hydrolysé
→ **Production d'énergie très rapide**
2. La **Voie Anaérobie Alactique** se met en place :
 - Synthèse d'ATP + AMP à partir de **2 ADP** (*Adénylate Kinase*)
 - Synthèse d'ATP + Créatine à partir de **Créatine-P** et d'**ADP** (*CPK-2*)
3. Le **métabolisme anaérobie** se met en place.
L'**Adrénaline** stimule la **Glycogénolyse musculaire** → le **Glycogène musculaire** est dégradé en **G6P**.
L'apport en O_2 est insuffisant par rapport aux besoins énergétiques du muscle à l'effort → **Glycolyse Anaérobie** : formation de **Lactate** + ATP

4. Le **métabolisme aérobie** se met en place.
L'organisme s'est adapté à l'effort : le rythme cardiaque et respiratoire a augmenté, les artères musculaires se sont dilatées, ...
→ L'apport musculaire en O_2 est augmenté
- Les **muscles squelettiques** utilisent alors les substrats suivant :
- **Le Glucose** : issu du **Glycogène musculaire** ou de la **circulation sanguine**
 - **Les AG** : issus des **réserves intramusculaires de TAG** ou de la **circulation sanguine**
- Lors d'un effort physique, les **Glucides** sont utilisés **en premier**. Les **AG** sont utilisés dès le début de l'effort physique et de manière croissante : ils remplacent le **Glucose** lorsque l'effort est de longue durée.

Les **CC** sont utilisés par les muscles en cas d'effort de longue durée.

La **Protéolyse** augmente lors de l'effort de longue durée

→ la **libération d'Alanine** dans le sang (et d'autres AA) et l'**utilisation des AA** en tant que **substrats énergétiques** dans les muscles (surtout V, I et L) augmentent



Le **muscle cardiaque** capte le **Lactate** libéré en grande quantité par le **métabolisme musculaire**, l'oxyde en **Pyruvate** qui est catabolisé → **ATP**
→ Le **Lactate** est le **substrat préférentiel** du myocarde lors de l'effort : il est rapidement métabolisable et sa dégradation consomme peu d' O_2

Dans les muscles squelettiques pendant la phase de récupération

La **CRM** phosphoryle l'**ADP** en **ATP**.

L'**ATP** est utilisé pour **rephosphoryler** l'**AMP** en **ADP** (AK) et la **Créatine** en **Créatine-P** (CPK-8)

Le **Lactate** est transformé en **Glucose** par le **foie** (**Néoglucogénèse**) qui est utilisé pour la **reconstitution des stocks de Glycogène** dans les **muscles** et le **foie**.
La **protéosynthèse** ↗ en phase de récupération !

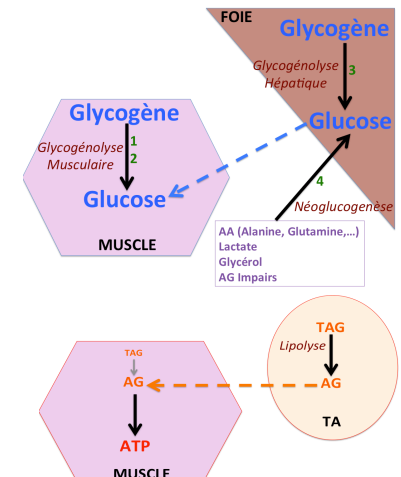
2) Origine du Glucose et des AG plasmatiques

Le **Glucose plasmatique** est capté par le muscle à l'effort, il provient de :

1. **La Glycogénolyse hépatique** (dans un premier temps) : dégradation du **Glycogène hépatique** en **Glucose** → **Libération dans le sang**
2. **La Néoglucogénèse hépatique** (dans un deuxième temps) : synthèse de **Glucose** à partir de **Lactate** +++ (cycle de Cori), d'**Alanine** (cycle Glucose-Alanine) et de **Glycérol**

Les **AG plasmatiques** proviennent de la **Lipolyse Adipocytaire**.

→ Rôle de l'**Adrénaline**, du **Cortisol**, du **Glucagon**,...

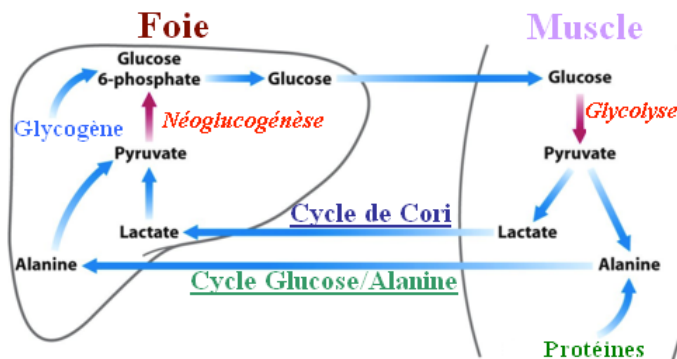


3) Cycle de Cori et Cycle Glucose-Alanine

Lors d'un effort prolongé, **Néoglucogénèse hépatique** et **Glycolyse musculaire** se font de manière **simultanée**.

Deux cycles se mettent en place entre le foie et les muscles :

- le **Cycle de Cori** : Le **Lactate** d'origine musculaire est envoyé au **foie** qui le converti en **Glucose** via la **Néoglucogénèse**. Le **Glucose** est libéré dans le sang et peut être de nouveau utilisé par les muscles.
 - le **Cycle Glucose/Alanine** : L'**Alanine** d'origine musculaire est envoyé au **foie** qui le converti en **Glucose** via la **Néoglucogénèse**. Le **Glucose** est libéré dans le sang et peut être de nouveau utilisé par les muscles.
- Ce cycle permet aussi l'**export de l'azote** vers le foie.



VI/ Situation de stress

Stress physique ou psychique :

- ➡ **sécrétion d'Insuline**
- ➡ **sécrétion de Glucagon, de Cortisol, d'Adrénaline et de GH**

➔ **Libération de substrats énergétiques** (Glucose, AG)



Le stress chronique concerne un grand nombre d'individu et s'accompagne de modification des sécrétions hormonales. Il peut être délétère...

Problème : **effet délétère** si individu **prédisposé** ou **atteint** de **diabète** ou de **dyslipidémie** (surtout si le stress est chronique).

VII/ Un mot sur les diabètes...

Le **diabète** est une pathologie liée à la **déficience** des mécanismes de **régulation de la glycémie**, conduisant à une **hyperglycémie chronique**. Elle touche plus de 3 millions de personnes en France.

Il existe deux grands types de diabète (et beaucoup d'autres plus rares) :

- **Le diabète de type 1 (DT1)** : Il survient habituellement dans l'enfance. Il est dû à une **carence absolue en Insuline** liée à la **destruction des cellules β du pancréas**. Il s'agit d'une **maladie auto-immune** : le système immunitaire des patients atteints est dérégulé et attaque leurs propres cellules β.
- **Le diabète de type 2 (DT2)** : Il survient en général à un âge **plus avancé (40-50 ans)** dans un **contexte de surpoids**. Il est dû à une **résistance à l'Insuline** (la réponse à l'Insuline est moins bonne). Les cellules β du pancréas répondent en **augmentant leur sécrétion d'Insuline** : au fur et à mesure que l'insulinorésistance progresse, les cellules β du pancréas sécrètent de + en + d'Insuline ce qui finit par les épuiser ➔ **La sécrétion d'Insuline s'effondre...**

Qu'est-ce qui cause la dysfonction des récepteurs à l'Insuline dans le DT2 ?

➔ Les personnes en surpoids ont un **taux d'AG circulants élevés**. La quantité d'AG pénétrant dans les cellules est plus importante : dans les **muscles squelettiques**, les AG sont **catabolisés en grande quantité** et l'excès est **transformé en TAG** qui s'**accumulent anormalement** dans les cellules musculaires...

La **synthèse de TAG** et le **catabolisme excessif des AG** conduit à la formation d'**intermédiaires (DAG, espèce réactives de l'oxygène,...)** qui interfèrent avec la **voie de signalisation du récepteur à l'Insuline** (le récepteur ne transmet plus le signal).

Le **catabolisme excessif des AG** conduit aussi à une **diminution de celui du Glucose** qui s'**accumule dans le sang** (compétition entre catabolisme du Glucose et des AG).

L'**Insuline** n'agissant plus, l'**entrée de Glucose** dans les cellules diminue (**GLUT4 moins exprimé**), la **Néoglucogénèse** augmente (aggravant l'hyperglycémie), la **Protéolyse** augmente (perte de masse musculaire), la **Lipolyse** augmente (perte de masse grasse et excès d'AG dans le sang) ➔ **Hyperglycémie et Hyperlipidémie !**

L'**accumulation d'AG et de Glucose dans le sang** est **toxique** : **Glucotoxicité + Lipotoxicité** (par plusieurs mécanismes) responsables des **complications du diabète** sur le long terme (athéromes, AVC, infarctus, cécité, neuropathies, ...)

La **Lipolyse** étant **activée en permanence**, l'**afflux d'AG au foie** est important et conduit à une **cétogénèse intense** ➔ **Risque d'acido-cétose puis de coma acido-cétosique !**

