

Sémiologie Biologique

Diabète- Hypoglycémie

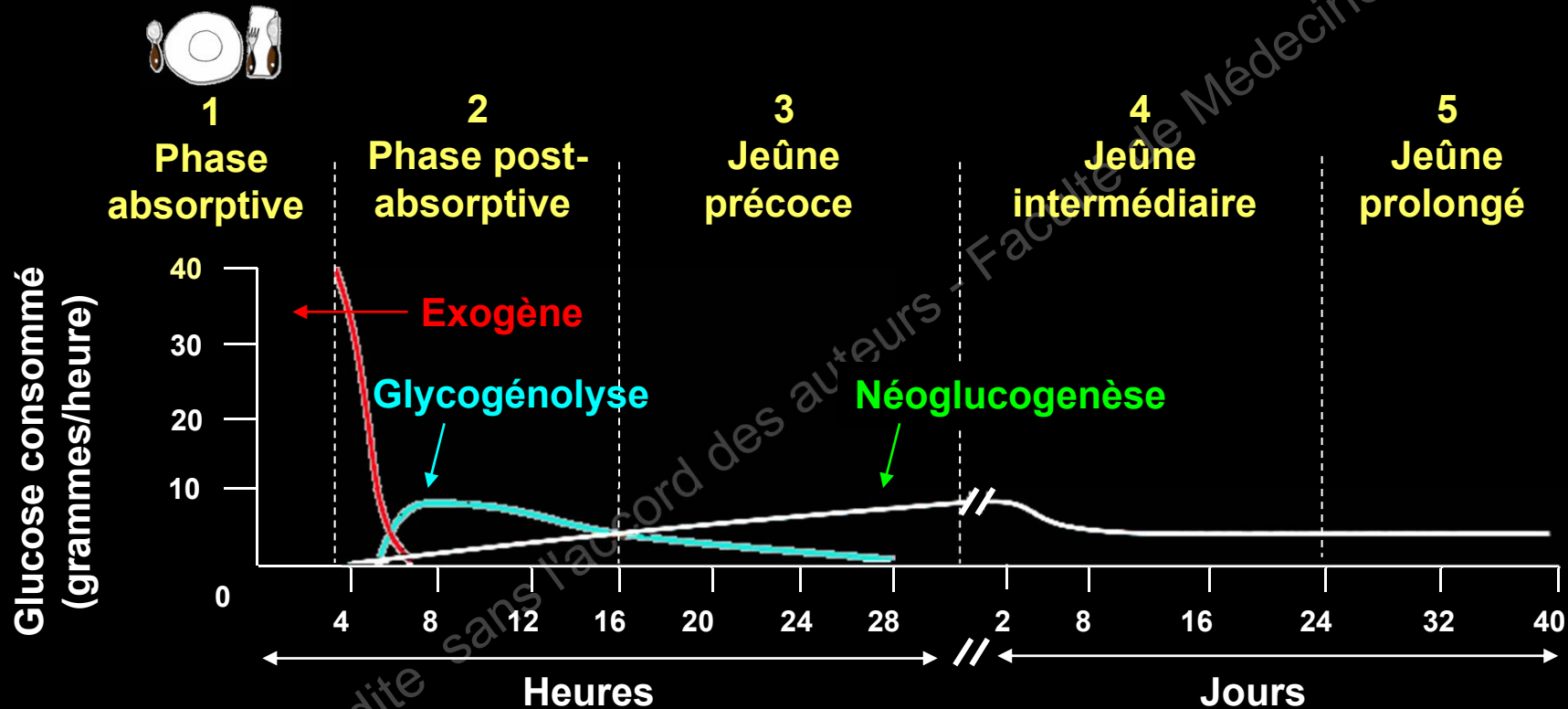
Charlotte Hinault

Reproduction interdite sans l'accord des auteurs - Faculté de Médecine - UNS

I- Physiologie de l'homéostasie du glucose

Reproduction interdite sans l'accord des auteurs - Faculté de Médecine - UNS

Origine du glucose sanguin du repas à l'état de jeûne



1: Consommation et stockage de **glucose** (**glycogénogenèse** et lipogenèse)

2-5 : Production de glucose

2 et 3 : **Glycogénolyse** et **néogluco-genèse** hépatiques

4 et 5 : **Néogluco-genèse** hépatique, rénale et intestinale

Cétogenèse hépatique

(Glucose réservé au cerveau, aux hématies et à la médullaire rénale)

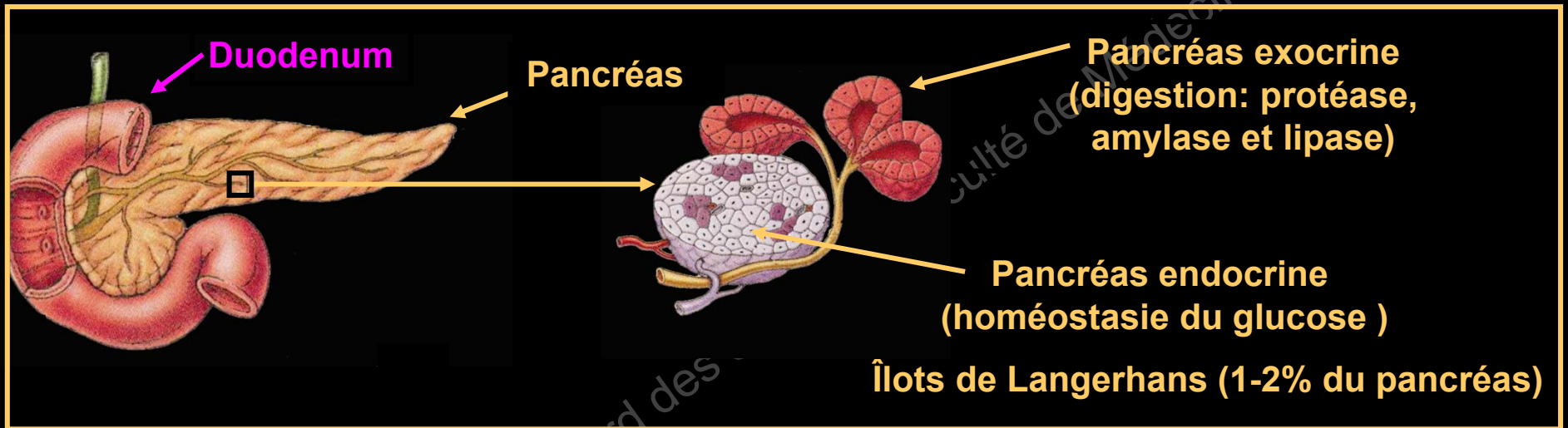
Homéostasie du glucose

Action coordonnée de nombreuses hormones:

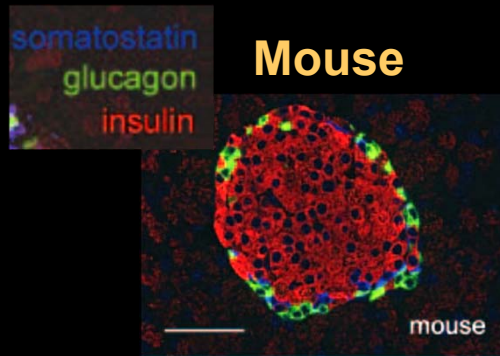
- l'**insuline**, seule **hormone hypoglycémisante** induisant les voies anaboliques de stockage d'énergie
- les hormones de "contre-régulation" c'est-à-dire **glucagon**, catécholamines, cortisol et hormone de croissance induisant les voies cataboliques de production d'énergie

L'insuline et le glucagon sont les plus importantes et sont sécrétées par le pancréas

Pancréas et Îlots de Langerhans



Îlots de Langerhans



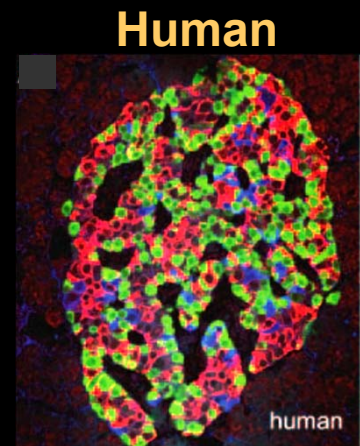
Cellules β \rightarrow Insuline
Cellules α \rightarrow Glucagon
Autres cellules δ , PP, ϵ

β (65 -80 %)

α (15-20 %)

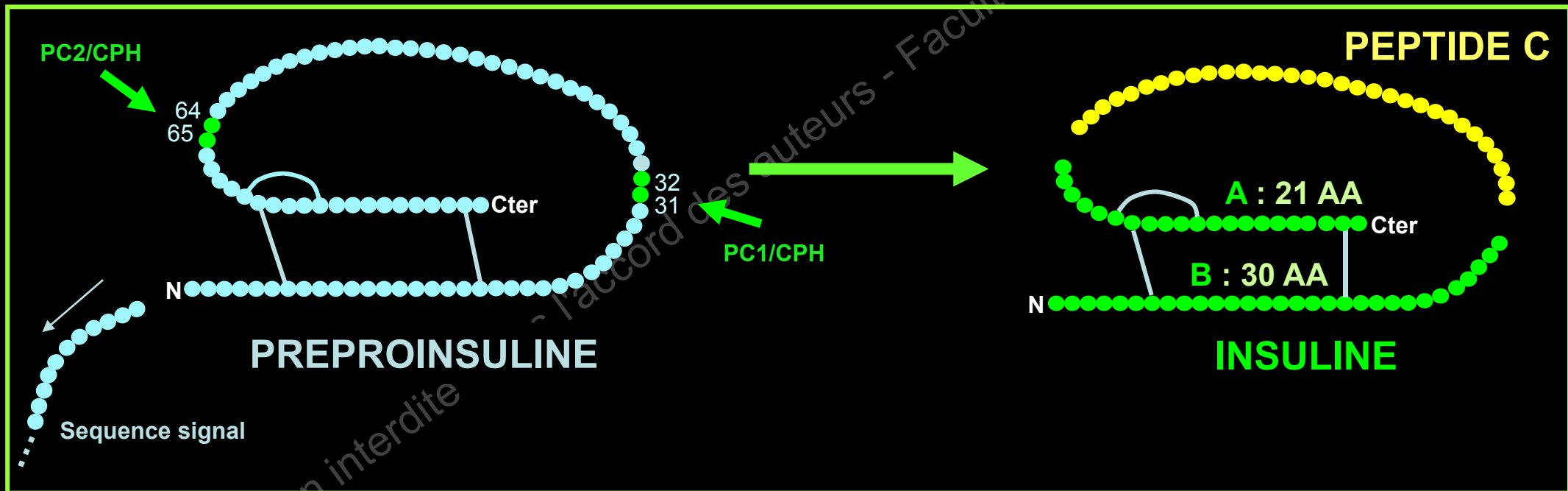
β (48-59 %)

α (33-46 %)



Synthèse de l'insuline

- Découverte en 1921
- Prix Nobel de physiologie et de médecine en 1923 (Banting et MacLeod)
- Le gène de l'insuline humaine (chromosome 11) contrôle la synthèse d'un précurseur, la préproinsuline \Rightarrow proinsuline \Rightarrow insuline (polypeptide 51 aa)

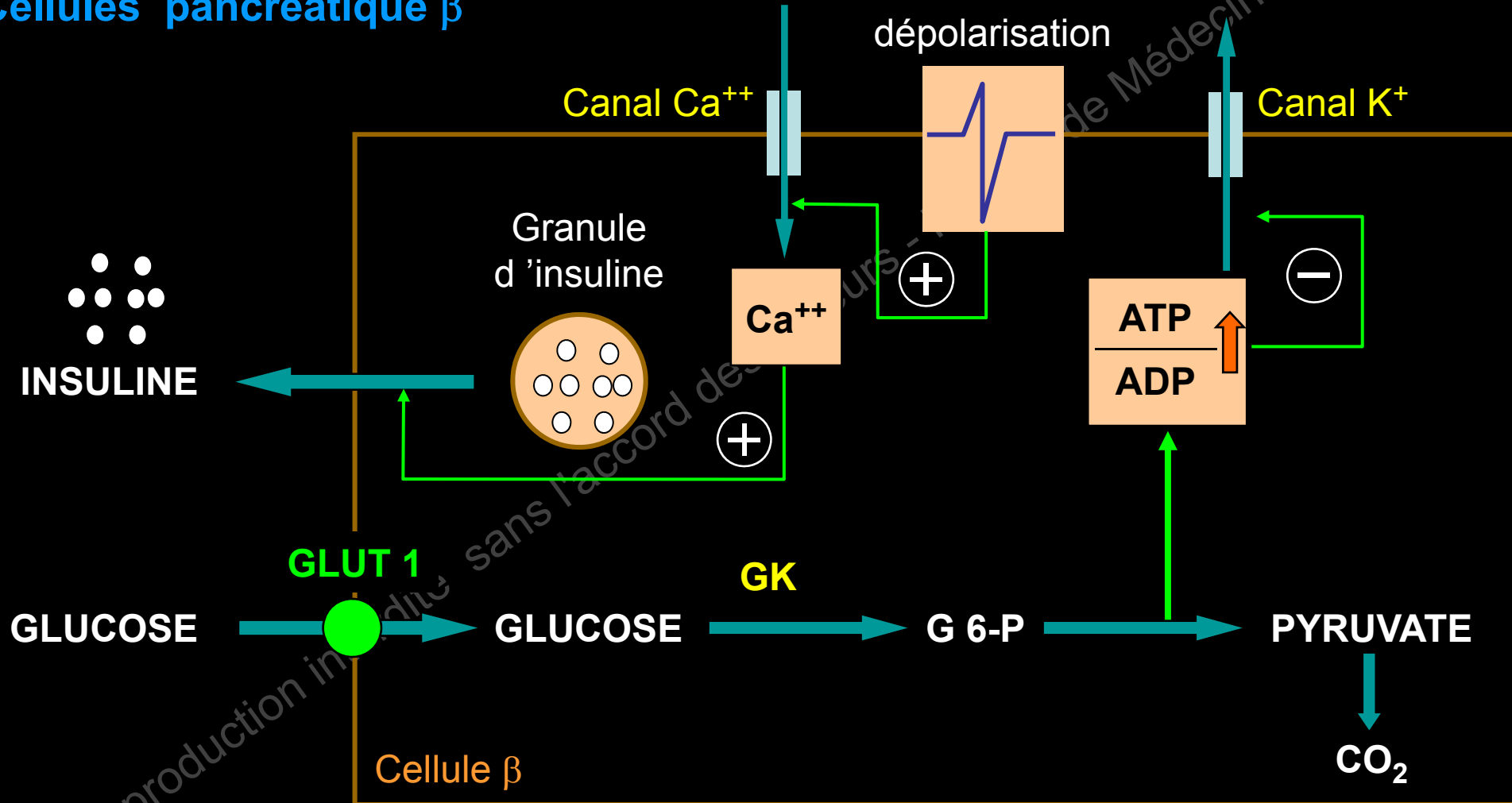


- Maturation post-traductionnelle RER \Rightarrow Golgi \Rightarrow granules de sécrétion (30-120min)
- Transportée sous forme libre – Demi-vie de 3 à 9 min
- Le foie capte \sim 50 % de l'insuline à chaque passage (ne capte ni peptide C, ni proinsuline)
- Insulinémie à jeun $<11-15$ mUI/L

PC proconvertase /CPH carboxypeptidase H

Sécrétion d'insuline couplée à la glycémie

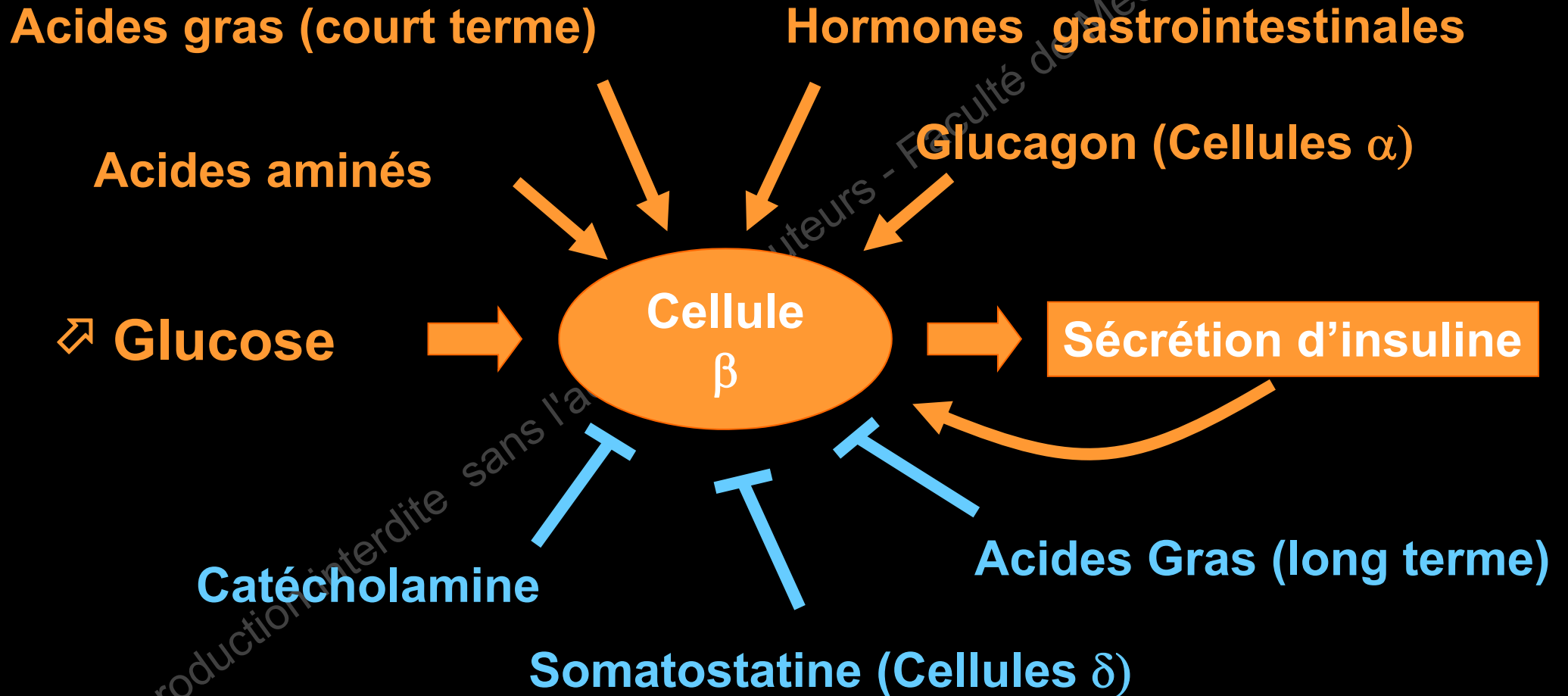
Cellules pancréatique β



Réponse biphasique

- Rapide : libération de l'insuline préformée
- 2nde vague : Synthèse d'insuline néoformée

Stimulation et inhibition de la sécrétion

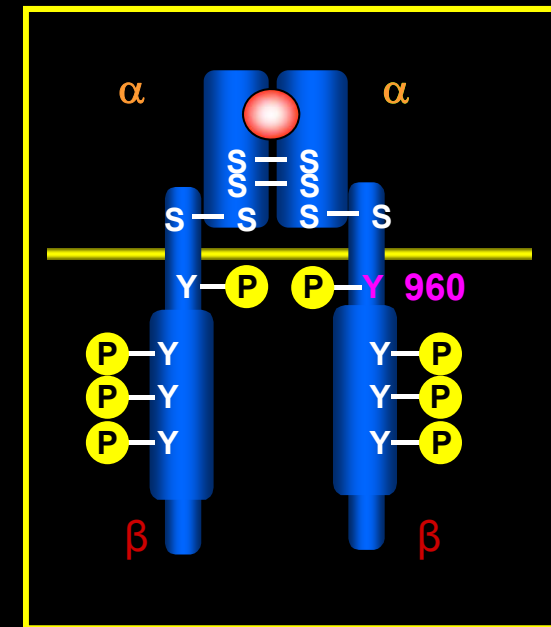


Le récepteur de l'insuline

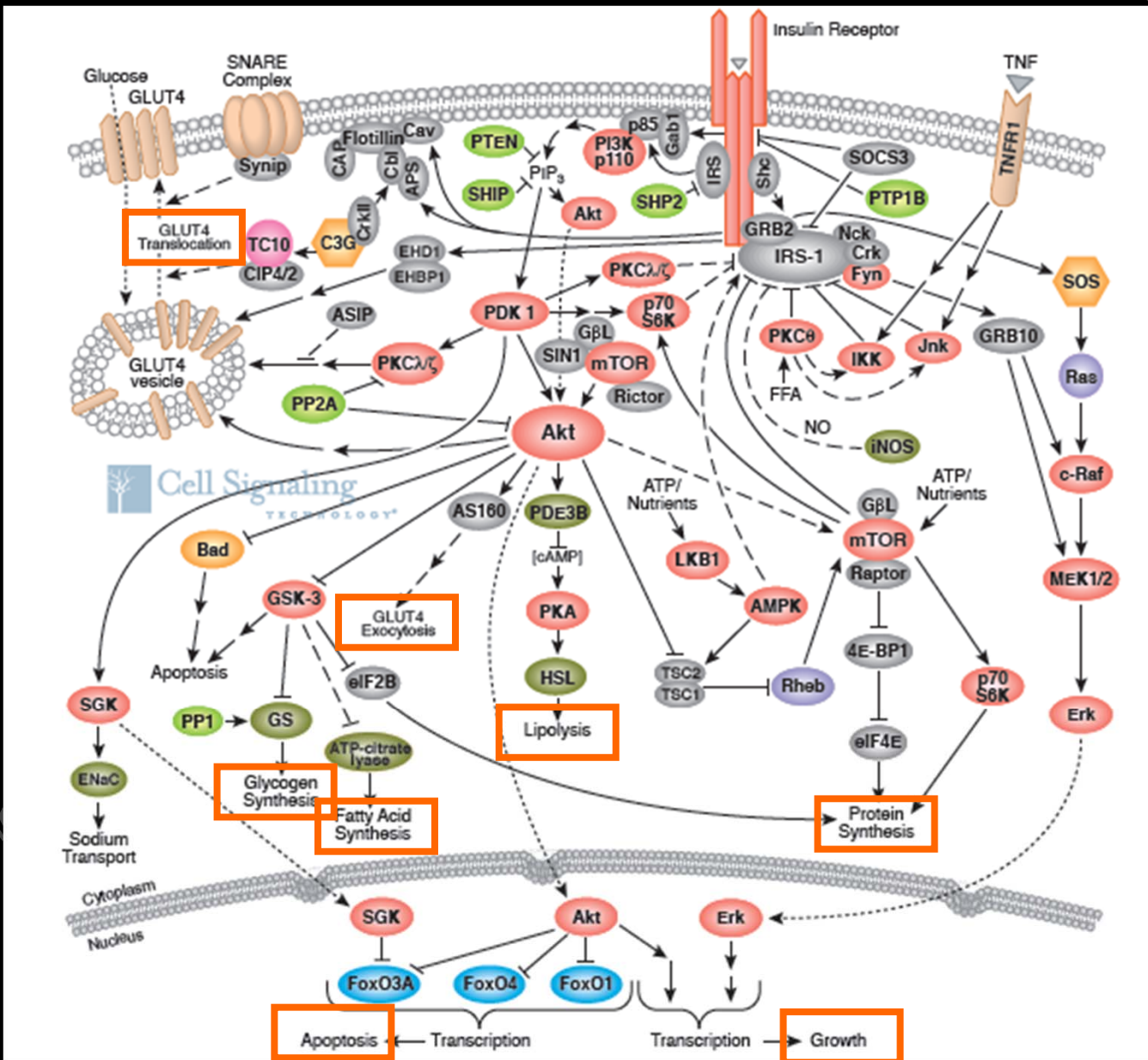
- Découvert en 1970, 1 gène mais 2 isoformes
- L'insuline se fixe sur des récepteurs spécifiques localisés sur les cellules de tissus dits insulino-sensibles (**hépatocytes, adipocytes, myocytes, cellules β , neurones**)

- **Le récepteur de l'insuline:**

- Transmembranaire
 - Hétérotétramérique $\rightarrow (\alpha \beta)_2$
 - **2 chaînes α** (extracellulaires) = **Domaine de liaison à l'insuline**
 - **2 chaînes β** (transmembranaires) = **Domaine d'activité TK**
 - Autophosphorylation du récepteur sur tyrosine
 - Phosphorylation Y960 = point d'ancrage pour les substrats du récepteur
- \Rightarrow point de départ de la cascade d'activation du signal insulinique



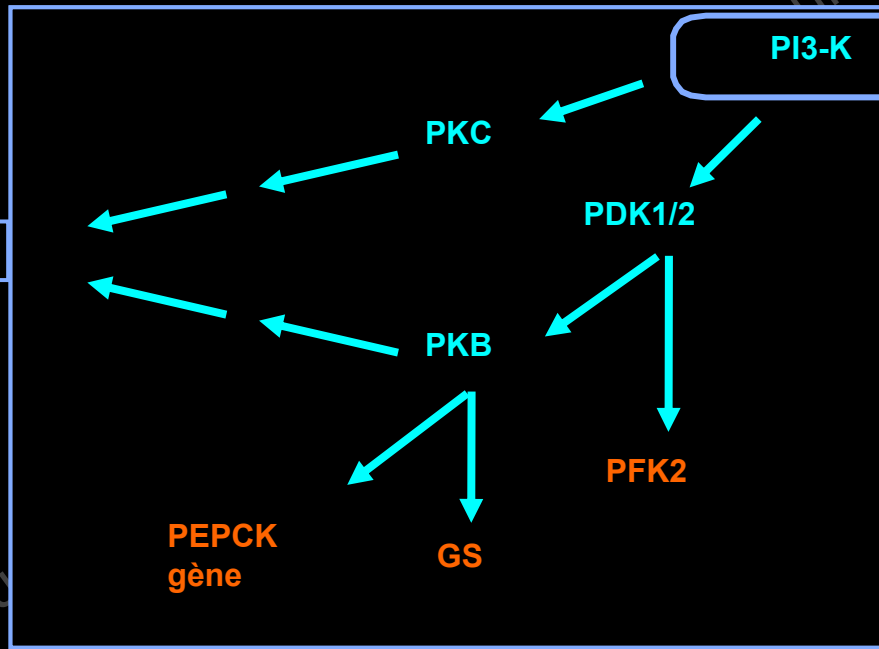
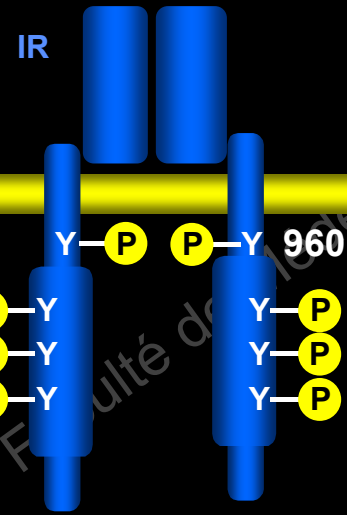
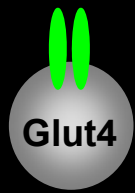
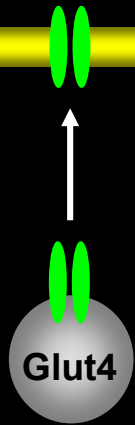
Signalisation de l'insuline



Reproducti

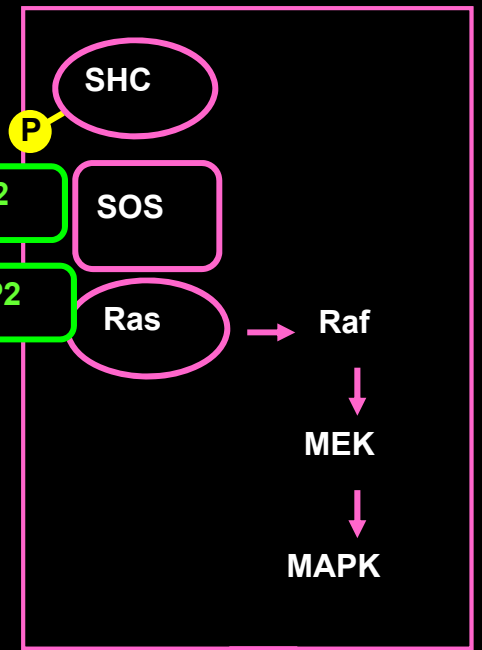
UNS

Transport du Glucose



Métabolismes : glucose, protéines et lipides

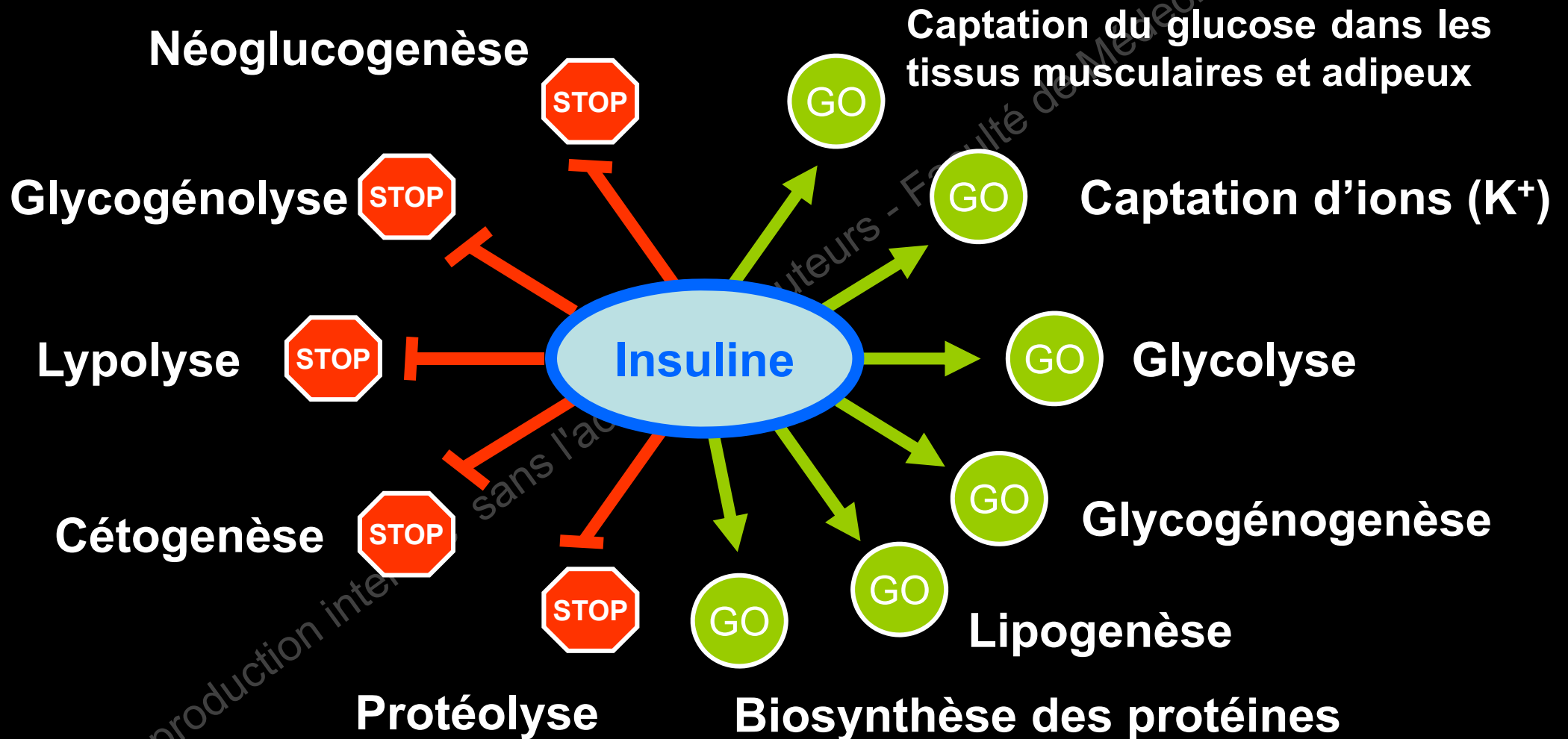
Survie



Prolifération
Différenciation

Actions de l'insuline

Fonctions métaboliques

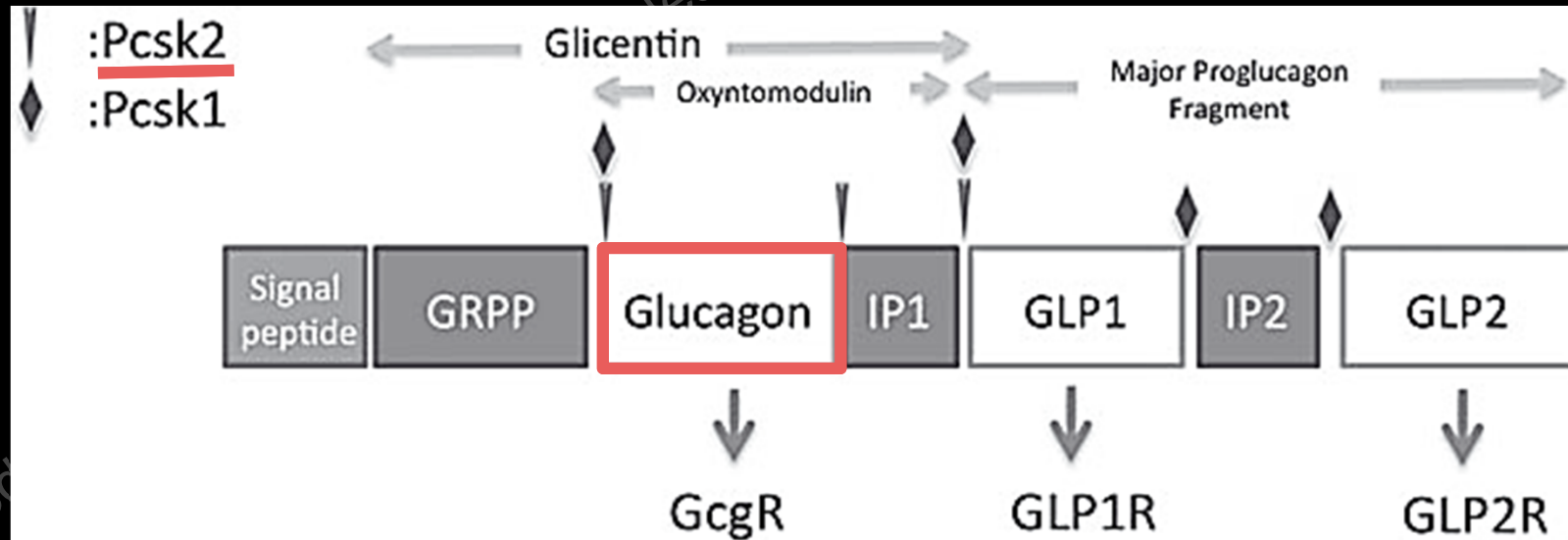


Autres fonctions

Croissance et différenciation cellulaire, anti-apoptose

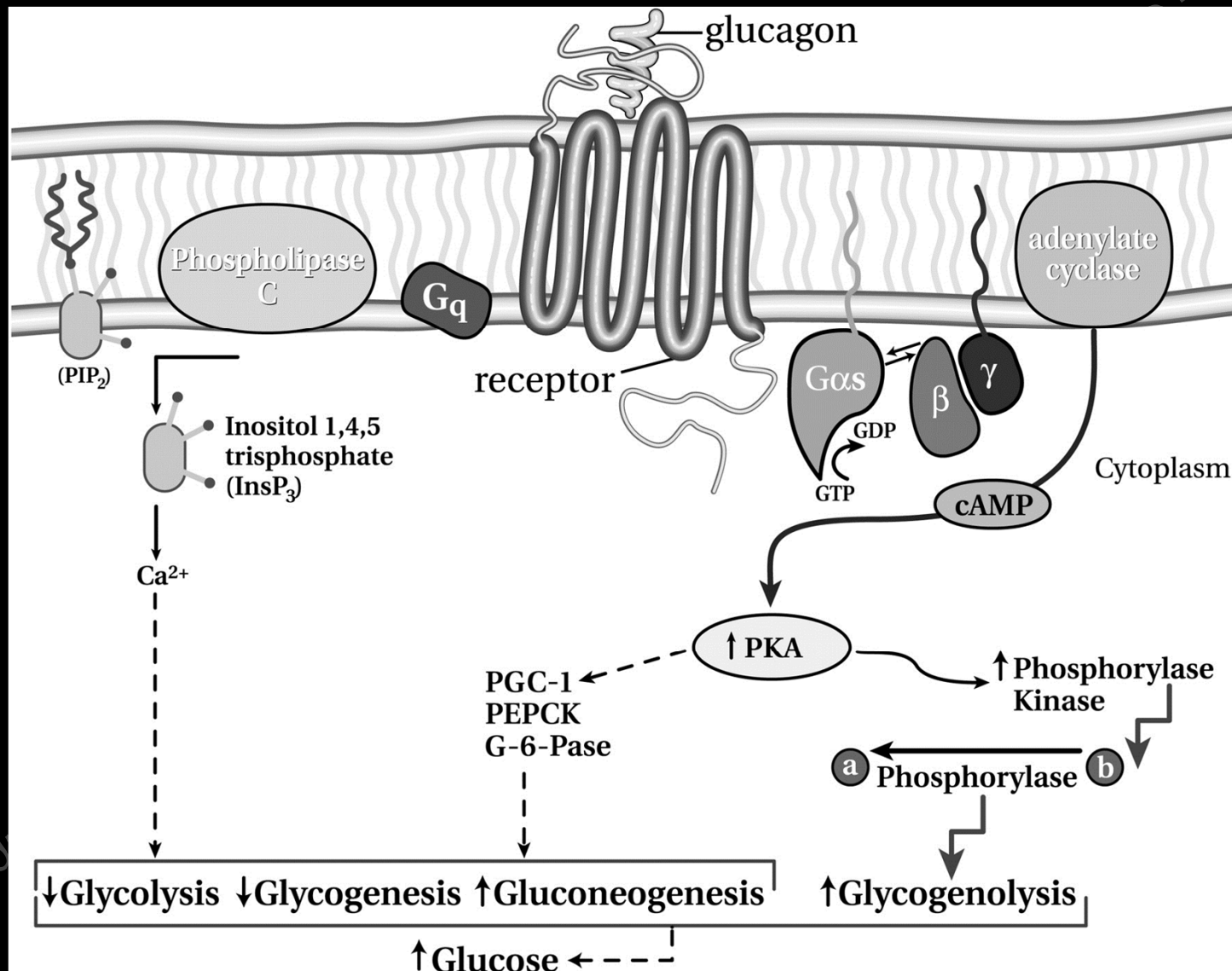
Glucagon

- Découvert en 1923 – Considéré comme antagoniste de l'insuline donc hyperglycémisant depuis les années 50
- Le gène du glucagon humain (chromosome 2) contrôle la synthèse d'un précurseur, le **proglucagon**
 - ⇒ glucagon (polypeptide 29 aa) dans **cellules α pancréatiques**
 - ⇒ GLP-1, GLP2 dans **cellules intestinales**

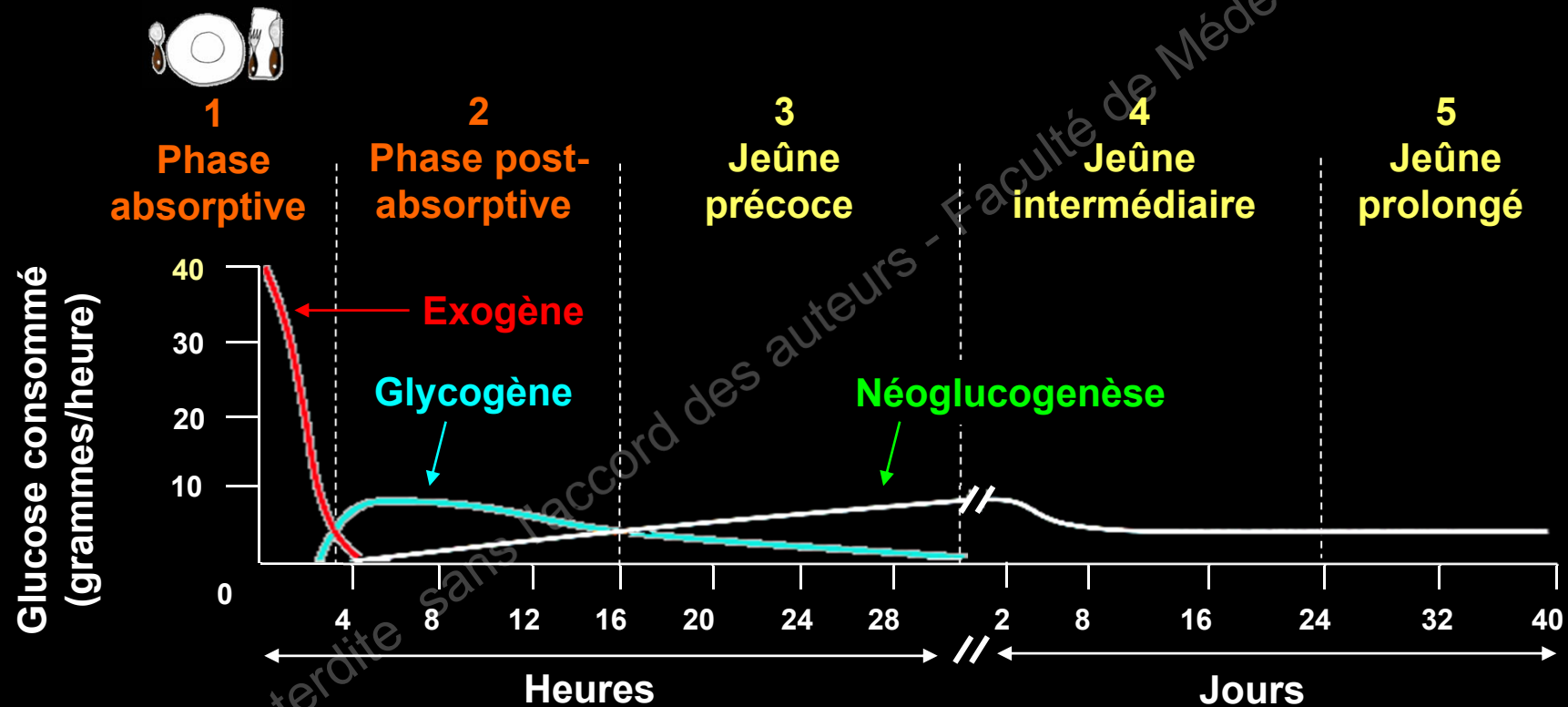


Pcsk: Proconvertase, GRPP glycentin related pancreatic peptide, IP: intervening peptide, GLP: Glucagon like peptide

Signalisation du Glucagon



Physiologie de la régulation de la glycémie

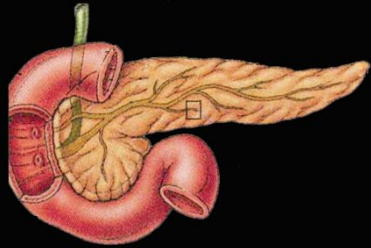


Que se passe-t-il lorsque l'insulinémie augmente après un repas?

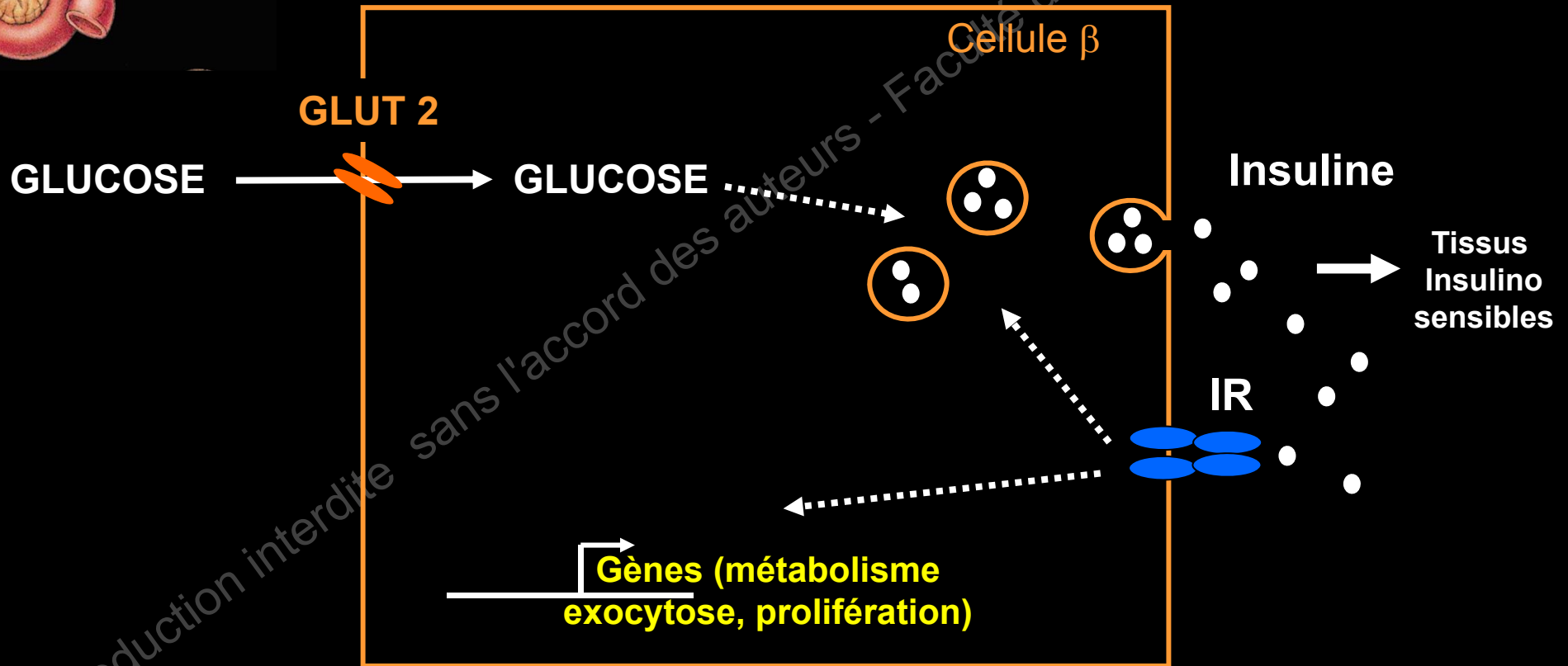
Les processus métaboliques d'utilisation cellulaire du glucose sont stimulés
= Mise en réserve

Que se passe-t-il après un repas ?

Au niveau du pancréas



$\frac{\text{Insuline}}{\text{Glucagon}} > 1$

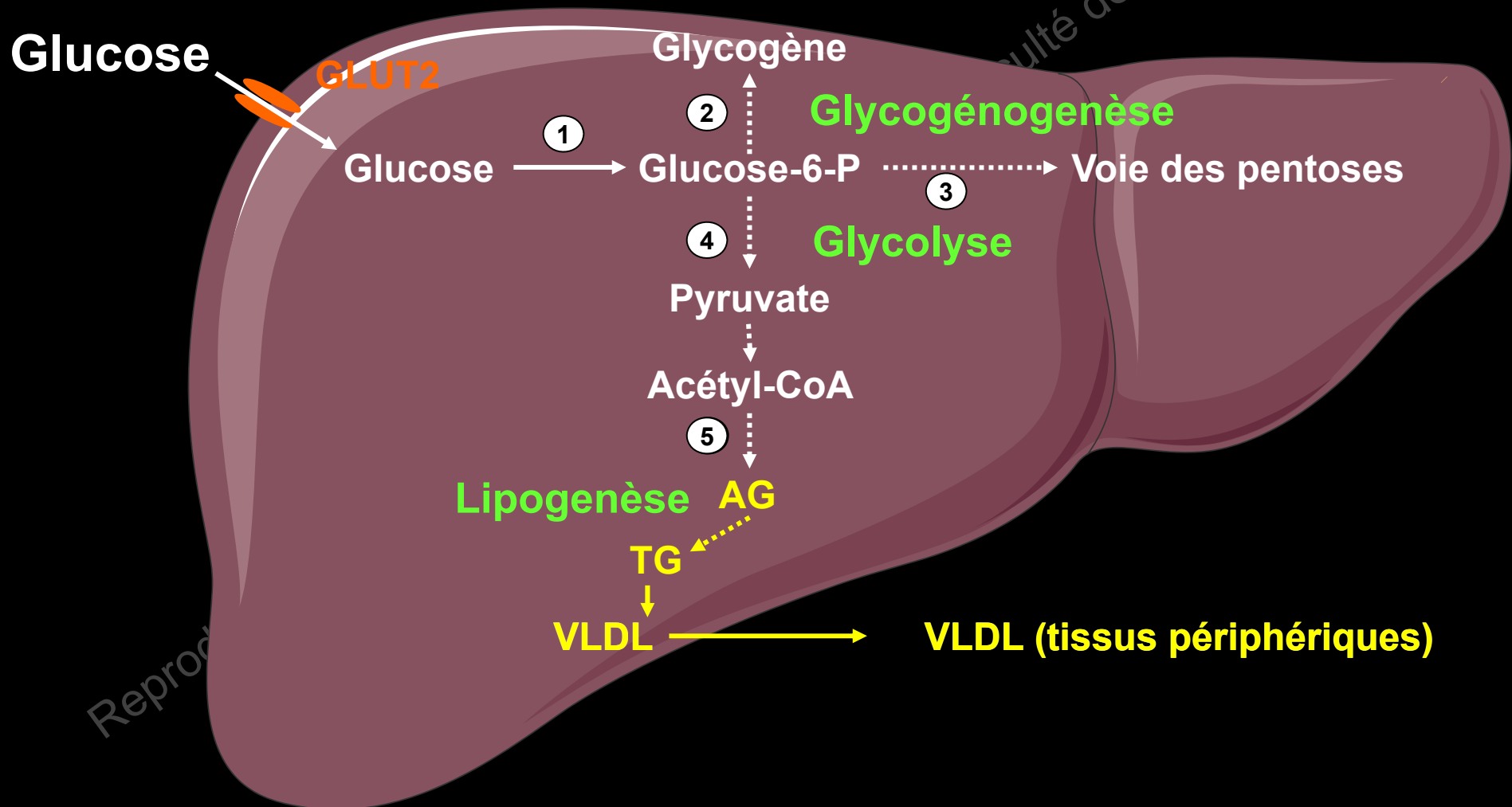


Couplage glucose et action autocrine de l'insuline

Reproduction interdite sans l'accord des auteurs - Faculté de Médecine - UNS

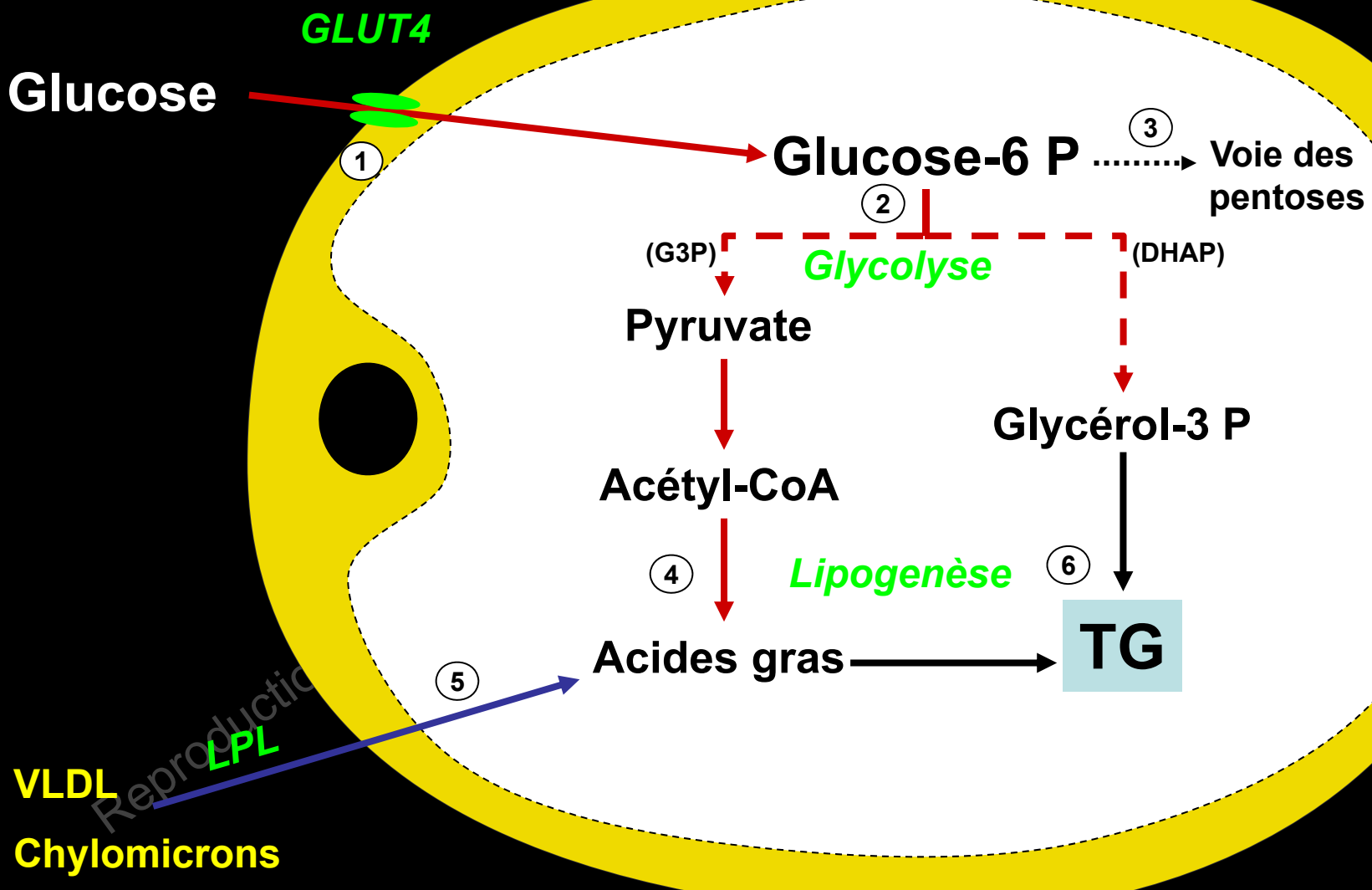
MÉTABOLISME DU FOIE (état absorptif)

$\frac{\text{Insuline}}{\text{Glucagon}} > 1$



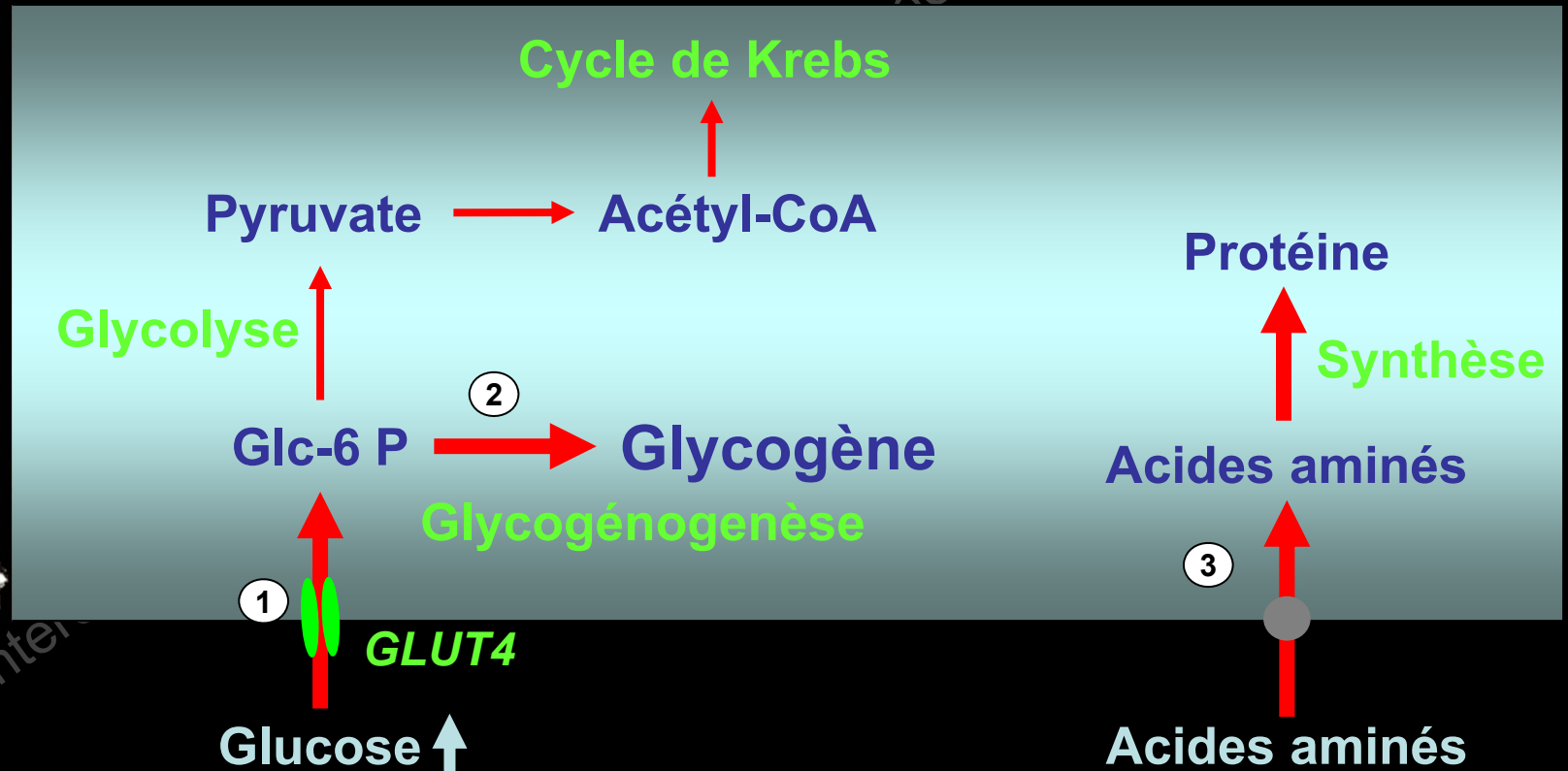
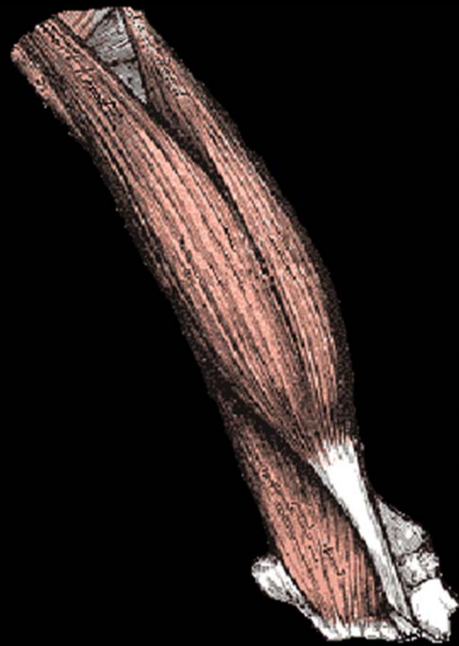
MÉTABOLISME DU TISSU ADIPEUX (état absorptif)

Insuline > **Glucagon** > 1



MÉTABOLISME DU MUSCLE (état absorptif)

$\frac{\text{Insuline}}{\text{Glucagon}} > 1$

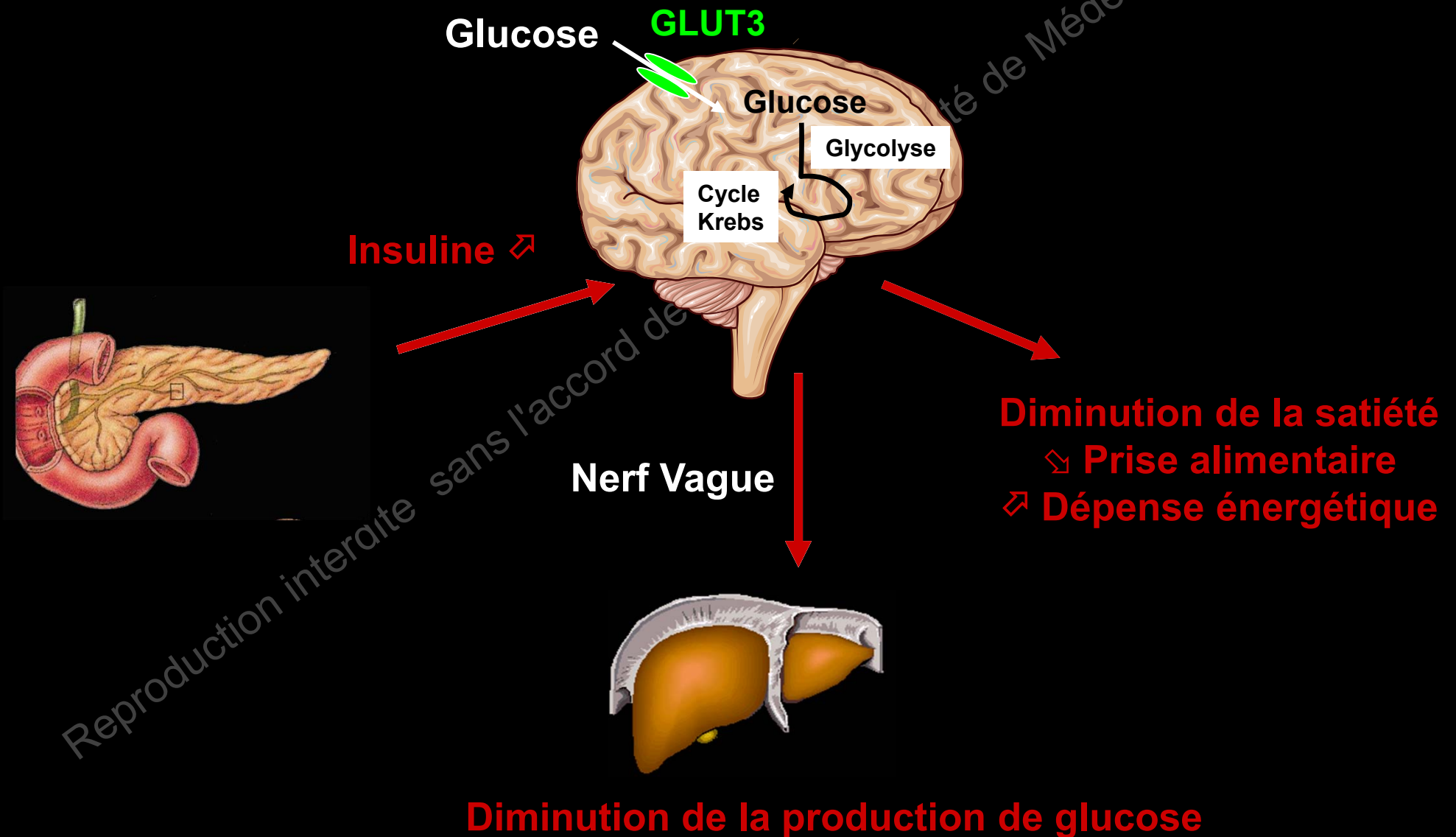


Reproduction interdite

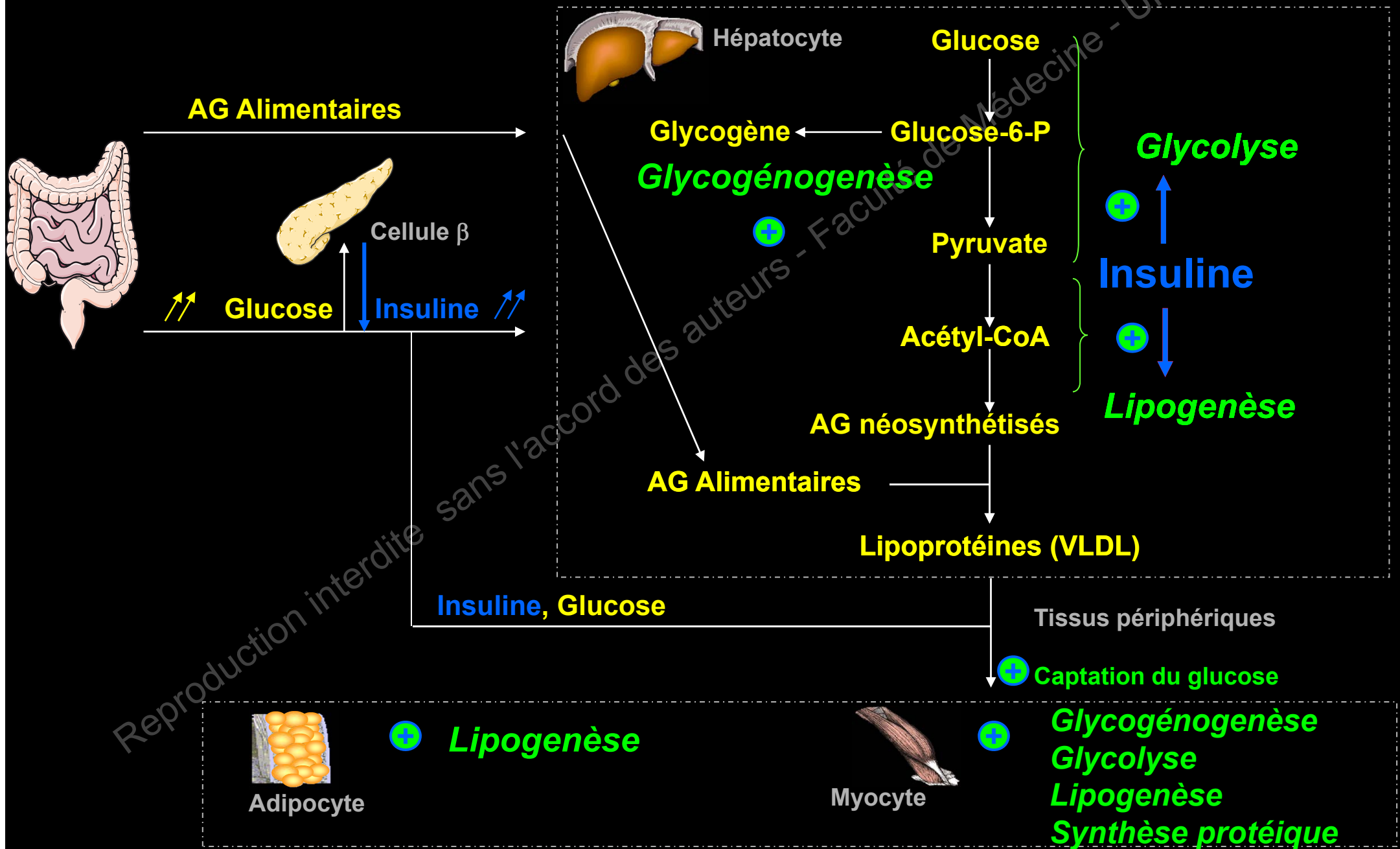
de Médecine - UNB

Que se passe-t-il après un repas?

Au niveau du cerveau

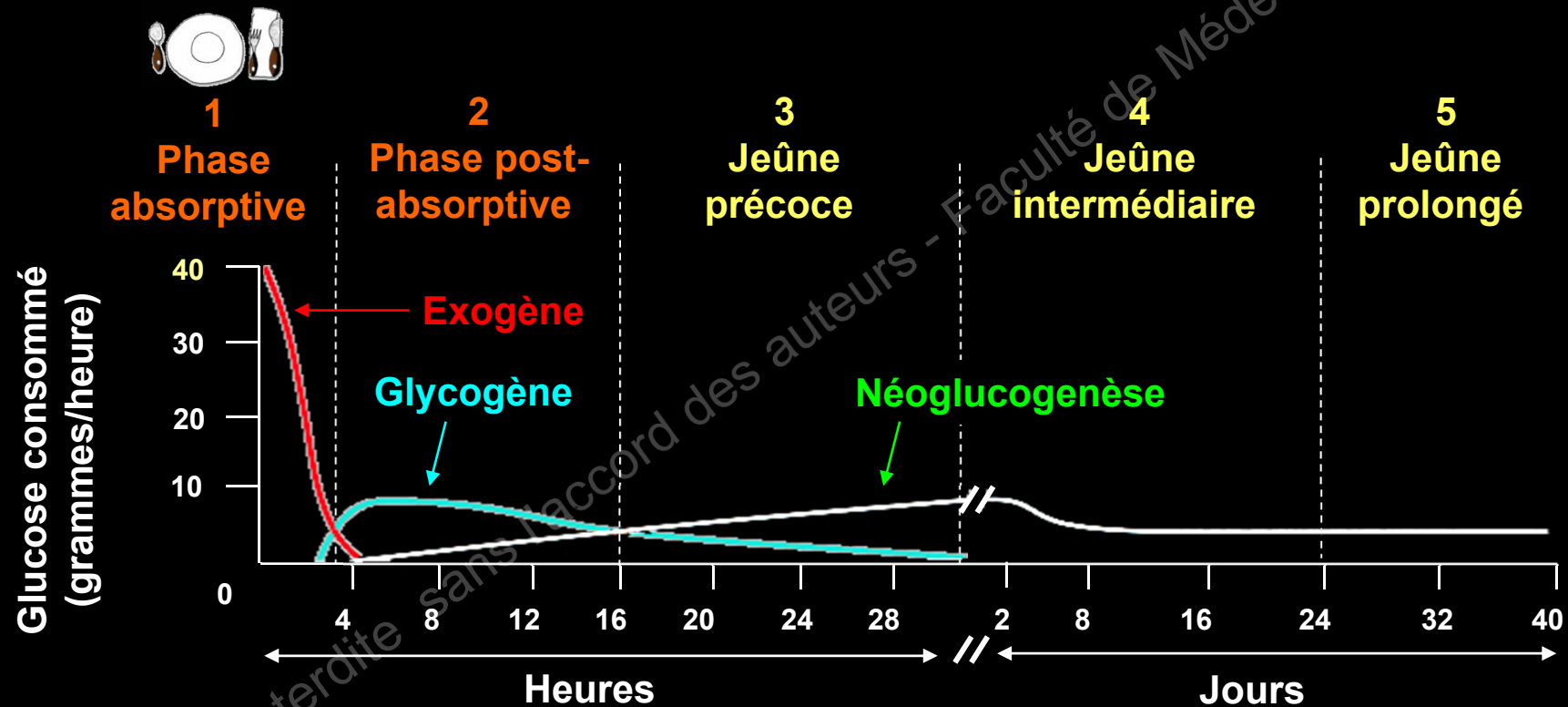


Phase absorptive: mise en réserve



Reproduction interdite sans l'accord des auteurs - Faculté de Médecine - UN3

Physiologie de la régulation de la glycémie



Que se passe-t-il lorsque l'insulinémie diminue en phase post-absorptive?
Les processus métaboliques d'utilisation cellulaire du glucose sont inhibés
= Production de glucose

MÉTABOLISME DU FOIE (état post-absorptif ⇒ jeûne)

Insuline
Glucagon < 1

Lactate
Alanine
Glycérol

AG

GLYCOGÈNE

Glycogénolyse

1

Glc-6 P

GLUCOSE

2

Pyruvate

2

Néoglucogénèse

3

Acétyl-CoA

β -oxydation

Cétogénèse

Acétoacétate
 β -OH butyrate

Acétoacétate
 β -OH butyrate

GLUT2

GLUCOSE
SANGUIN

Etat de jeûne : + de 12 heures après un repas

de Médecine - UNS

Reproducti

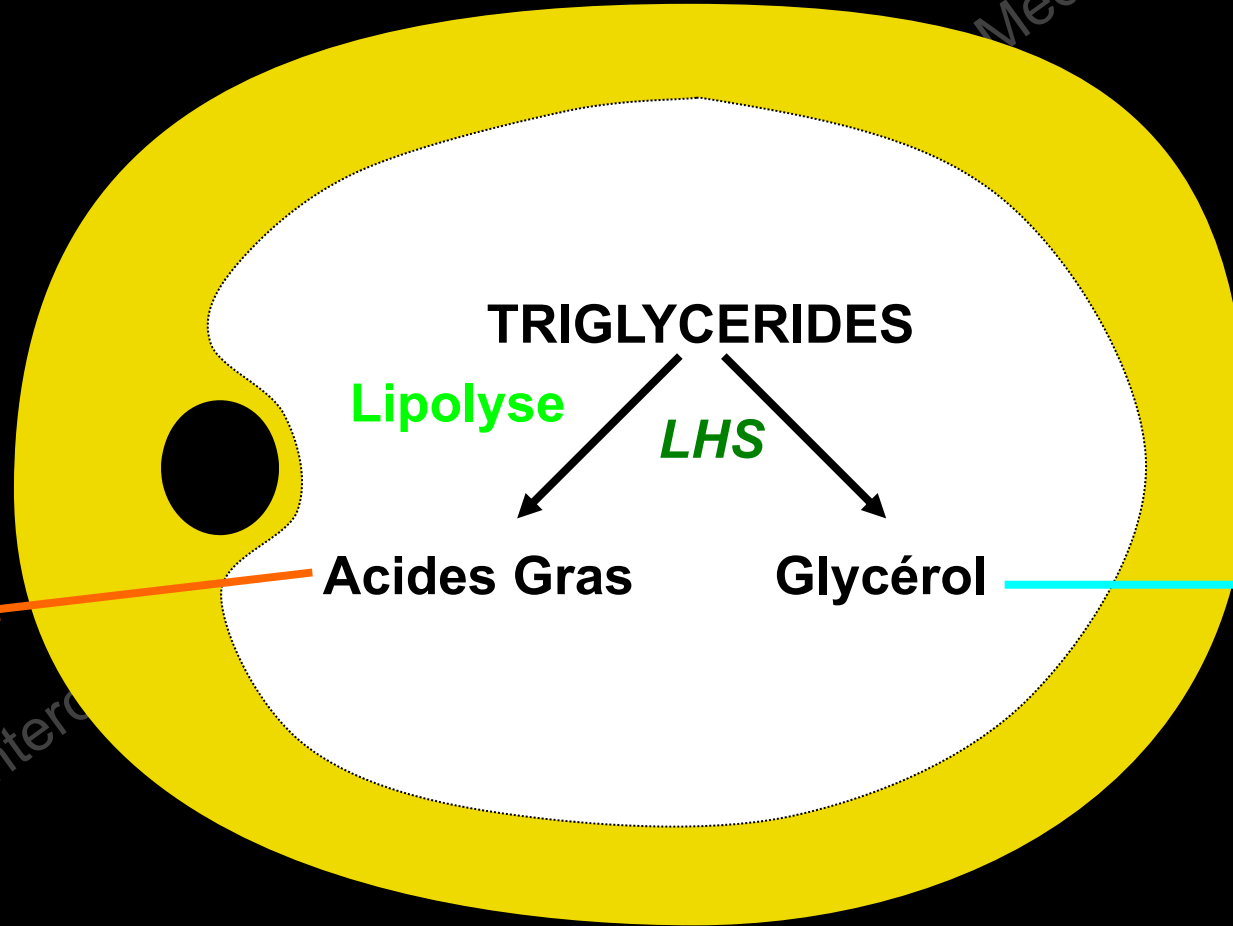
MÉTABOLISME DU TISSU ADIPEUX

(état post-absorptif \Rightarrow jeûne)

$\frac{\text{Insuline}}{\text{Glucagon}} < 1$

Foie, muscle

Acides Gras / albumine



Foie

Glycérol

Tissu adipeux :

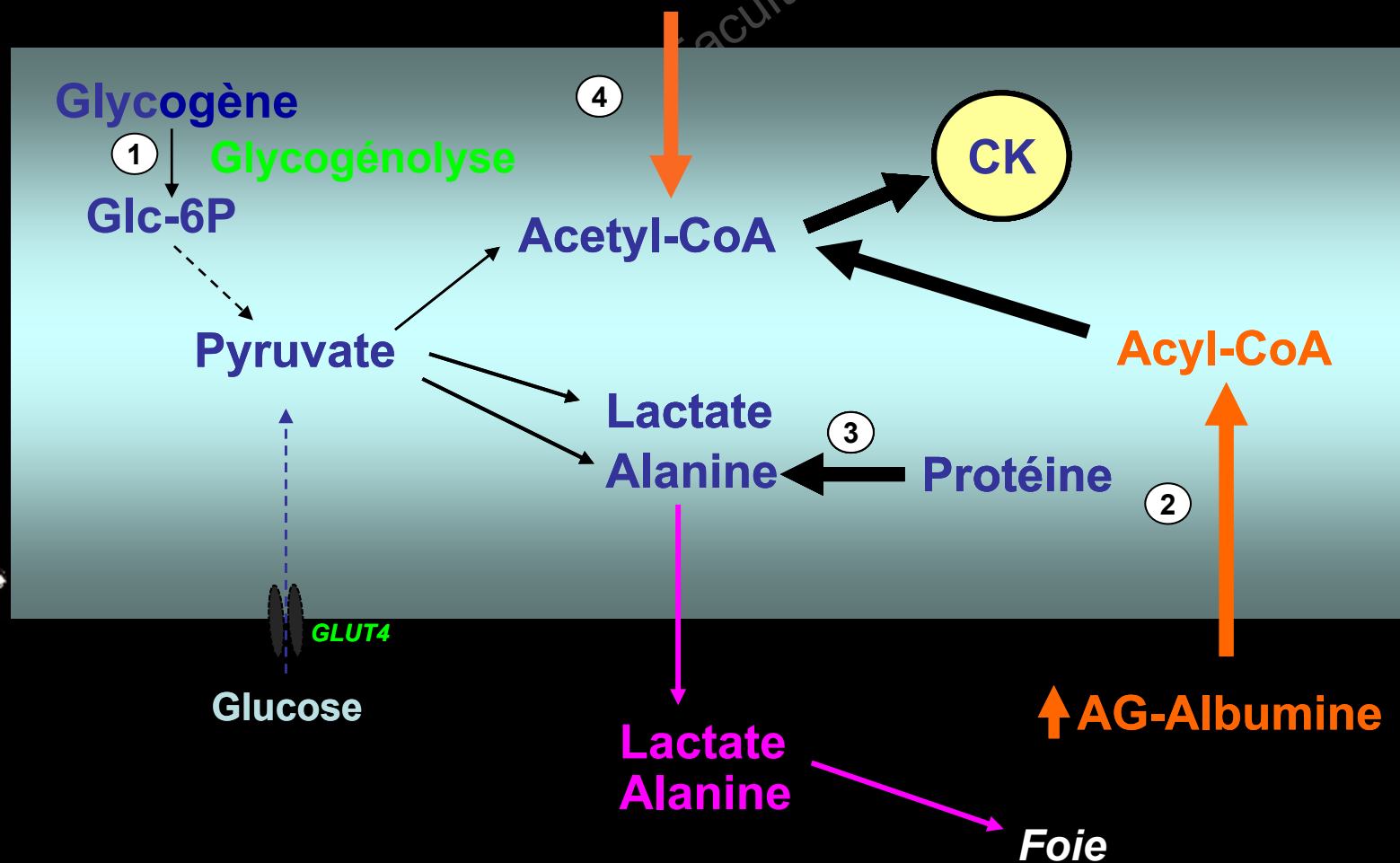
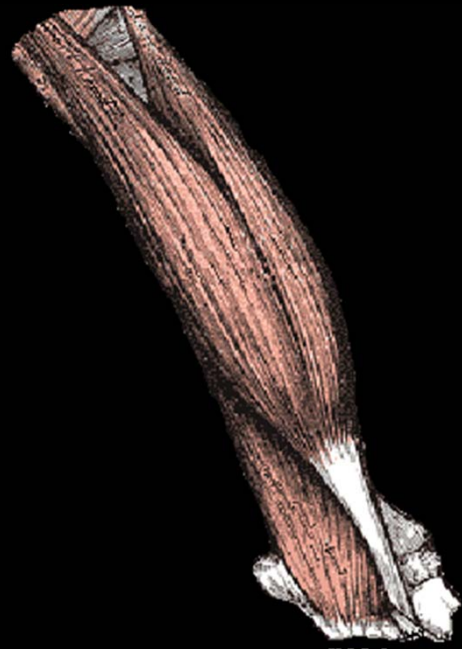
hydrolyse des triglycérides par activation de la lipase hormonosensible (adrénaline)

MÉTABOLISME DU TISSU MUSCULAIRE

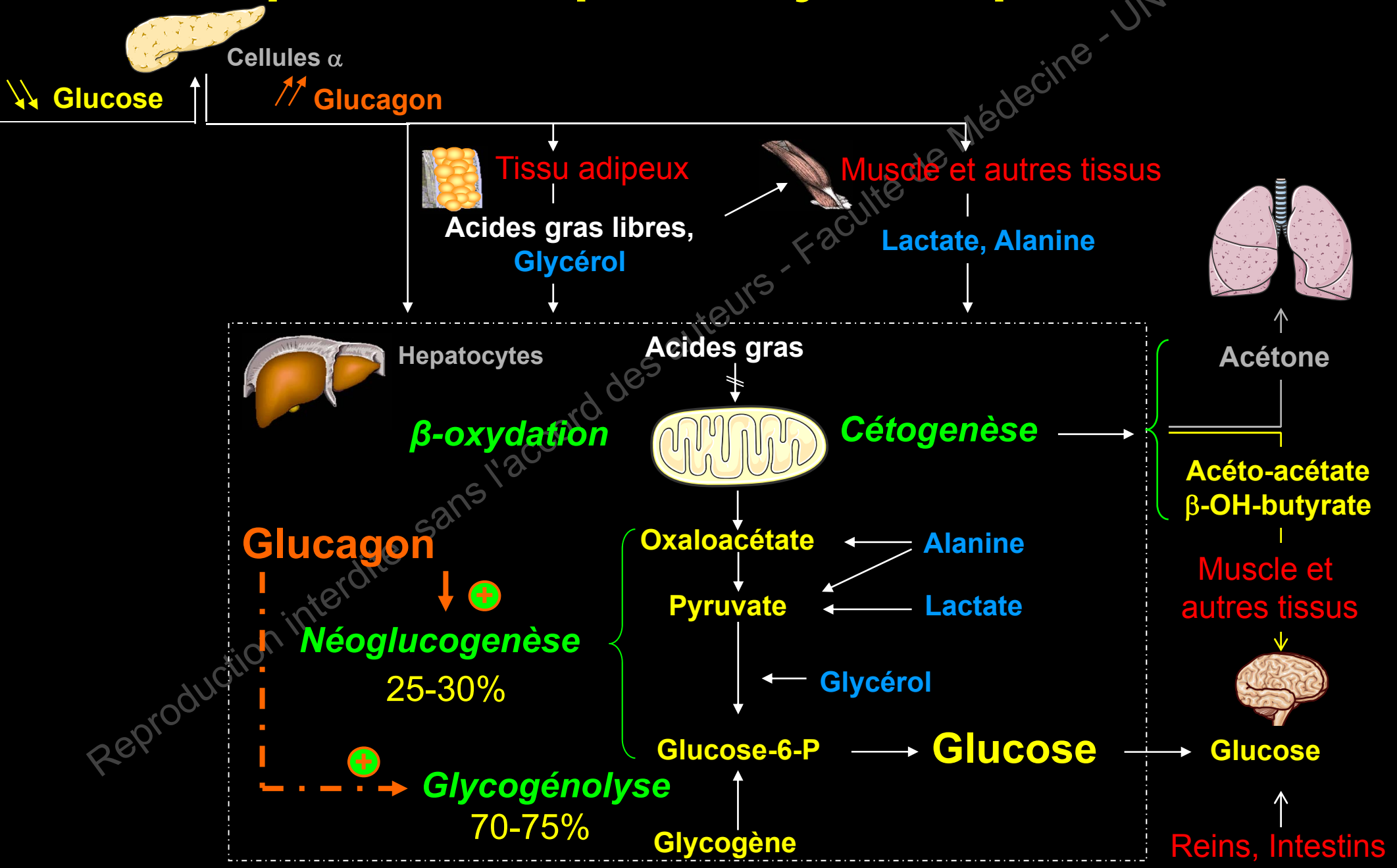
(état post-absorptif ⇒ jeûne)

Insuline
Glucagon < 1

Acétoacétate, β -OH butyrate ↑



Phase post-absorptive et jeûne: production



III- Physiopathologie de l'homéostasie du glucose : Diabète - Hypoglycémie

A- DIABETE

I-Définitions et épidémiologie

Reproduction interdite sans accord des auteurs - Faculté de Médecine - UNS

Définition du diabète (OMS, depuis 1997)

Le terme de **diabète sucré** regroupe différents types d'anomalies du métabolisme glucidique résultant d'un **défaut de sécrétion de l'insuline** et/ou **d'action** de cette hormone

I- Diabète de type 1 ou *diabète juvénile (diabète insulino-dépendent)*

Destruction auto-immune des cellules β pancréatiques

Carence en insuline = insulinopénie

II- Diabète de type 2 ou *diabète adulte (diabète non insulino-dépendent)*

Insulino-résistance et insuffisance sécrétion insuline

Définition du diabète (OMS, depuis 1997)

Le terme de **diabète sucré** regroupe différents types d'anomalies du métabolisme glucidique résultant d'un **défaut de sécrétion de l'insuline** et/ou **d'action** de cette hormone

III- Autres diabètes

- Défauts génétiques de l'insulinosécrétion (MODY)
- Défauts génétiques de l'insulinosensibilité (lépréchaunisme)
- Diabète secondaire à une pancréatopathie exocrine (pancréatite, cancer/tumeur du pancréas)
- Diabète secondaire à une endocrinopathie (hémochromatose, hyperthyroïdie, hypercorticisme)
- Diabète iatrogène (corticoïdes)
- Diabète secondaire à une infection (rubéole congénitale, CMV)
- Diabète secondaire à un autre syndrome (trisomie 21, syndrome de Turner)

IV- Diabète gestationnel

Insulino-résistance liée à sécrétion de l'hormone lactogène placentaire

Définition du diabète (OMS, depuis 1997)

Ces différents diabètes sont caractérisés par une augmentation du glucose dans le sang (**hyperglycémie**)

➤ **Glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l (7 mM)**

(**Jeûne** → absence de prise alimentaire calorique depuis au moins 8 heures)

- à deux reprises,
- à quelques jours d'intervalle

➤ **Glycémie à tout moment de la journée ≥ 2 g/l (11,1 mM)**

- à deux reprises
- associé à des symptômes cliniques évocateurs

➤ **Hyperglycémie provoquée orale (HGPO) ≥ 2 g/l (11,1 mM)**

⇒ **Diabète gestationnel (Test O'Sullivan)**

HGPO réalisée dans les conditions définies par l'OMS soit Glycémie 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose dissout dans l'eau

Définition du diabète (OMS, depuis 1997)

	Normale	Intolérance au glucose	Diabète
Glycémie à jeun	$\leq 6,1$ mM ($\leq 1,1$ g/l)	$6,1 - 7$ mM ($1,1 - 1,26$ g/l)	≥ 7 mM ($\geq 1,26$ g/l)

HGPO

Glycémie à 120 min (après 75g sucre)	$\leq 7,8$ mM ($\leq 1,4$ g/l)	$\geq 7,8 - <11,1$ mM ($\geq 1,4 - <2,0$ g/l)	$\geq 11,1$ mM ($\geq 2,0$ g/l)
---	------------------------------------	---	-------------------------------------

DIABETES : glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l



Type 1



Type 2

Age du début	Habituellement <30	Habituellement >40
Evolution de la maladie	Rapide	Insidieuse
Variation du poids	Non (mince)	souvent obèse
Prévalence	10%	90 %
Prédisposition génétique	Modérée	Très forte
Association HLA	Oui	Non
Observations immunologiques	Insulite / immunité Cellulaire et/ou humorale	Non
Masse cellulaire (β)	Fortement réduite	\pm Normale
Résistance à l'insuline	Non	Oui
Insulinémie	Faible	Forte au début puis faible
Cétose	Fréquente	Rare

Epidémiologie du diabète

Time Magazine

November 5, 2001

the diabetes epidemic what it means to society

Over 20 million people in the U.S. have diabetes, and this number has increased by more than 35 percent in the past decade alone. Diabetes strikes in every age, ethnic and socioeconomic group and exacts an enormous economic toll on the nation—estimated at over \$100 billion annually. Diabetes is the leading cause of blindness, kidney failure and amputation in adults, and markedly increases the risk of heart disease, birth defects and other serious health problems.



With so much progress being made in some other areas, one might ask why is diabetes such a challenge? First, diabetes is not a single disease, but several complex disorders that share a common feature—elevated levels of glucose, or sugar, in the blood. Over 1,000,000 people have type 1 diabetes, a disease in which the body's immune system turns against itself and destroys the insulin-producing beta cells of the pancreas. Many with type 1 are children and young adults and are committed to a lifetime of insulin injection and blood glucose testing.

This section has been prepared with Joslin Diabetes Center and the... are dedicated to improving the lives of people with diabetes, and to re... and affiliated with Harvard Medical School, has diabetes treatment... Diabetes Association is the nation's leading voluntary health organiza...

Newsweek

September 4, 2000

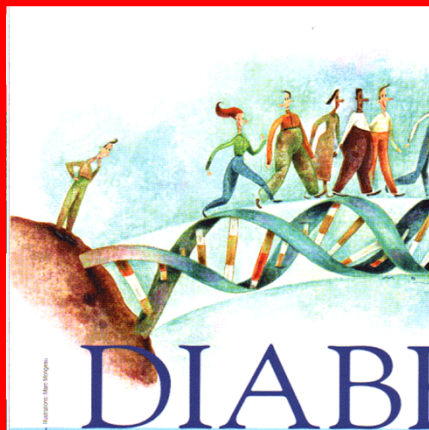
DIABETES

It Strikes 16 Million Americans

Are You at Risk?

Computer drawing of a human insulin molecule

TAX CUT



Latest Genetic Research in Diabetes

By C. Ronald Kahn, M.D.

While the worldwide diabetes epidemic shows how important environmental factors such as obesity and sedentary lifestyle are in the development of diabetes, genetics also plays a very important role. Thus, while about 6 percent of the adult population has type 2 diabetes, the risk increases to between 12 and 20 percent in those who have a parent or sibling with the disease. Likewise, only one in 300 people will develop type 1 diabetes, but the risk jumps twentyfold if an immediate relative has this disease.

Interestingly, as research at Joslin Diabetes Center in Boston shows, the risk is less if the mother—rather than the father—has diabetes. This suggests that the environment even in the womb may change the risk of diabetes. Indeed, even the identical twin of someone with type 1 has less than a 50 percent chance of developing the disease, indicating that environment plus genetics are involved.

Researchers have identified a region of genes on chromosome 6 that influences the immune system and accounts for most type 1 diabetes risk. This information, combined with the ability to detect the autoimmune process that leads to type 1 diabetes years in advance of clinical symptoms, has led to several clinical trials to examine how environmental factors might precipitate diabetes and how this intersection could be prevented. These trials include the Diabetes Autoimmunity Study in the Young

This section has been prepared with the Joslin Diabetes Center in Boston, a nonprofit organization that will lead to prevention and cure. Joslin, founded in 1899 and affiliated with Harvard Medical School, has facilities nationwide. For more information, contact Joslin at 617-732-2400 or www.joslin.org.

Reprinted from the April 7, 2003 issue of TIME

Cracking Down on Wall Street's Analysts

U.S. News & World Report

JUNE 25, 2001

www.usnews.com

The Diabetes Epidemic

A killer disease—and how diet and lifestyle can help beat it



\$3.50

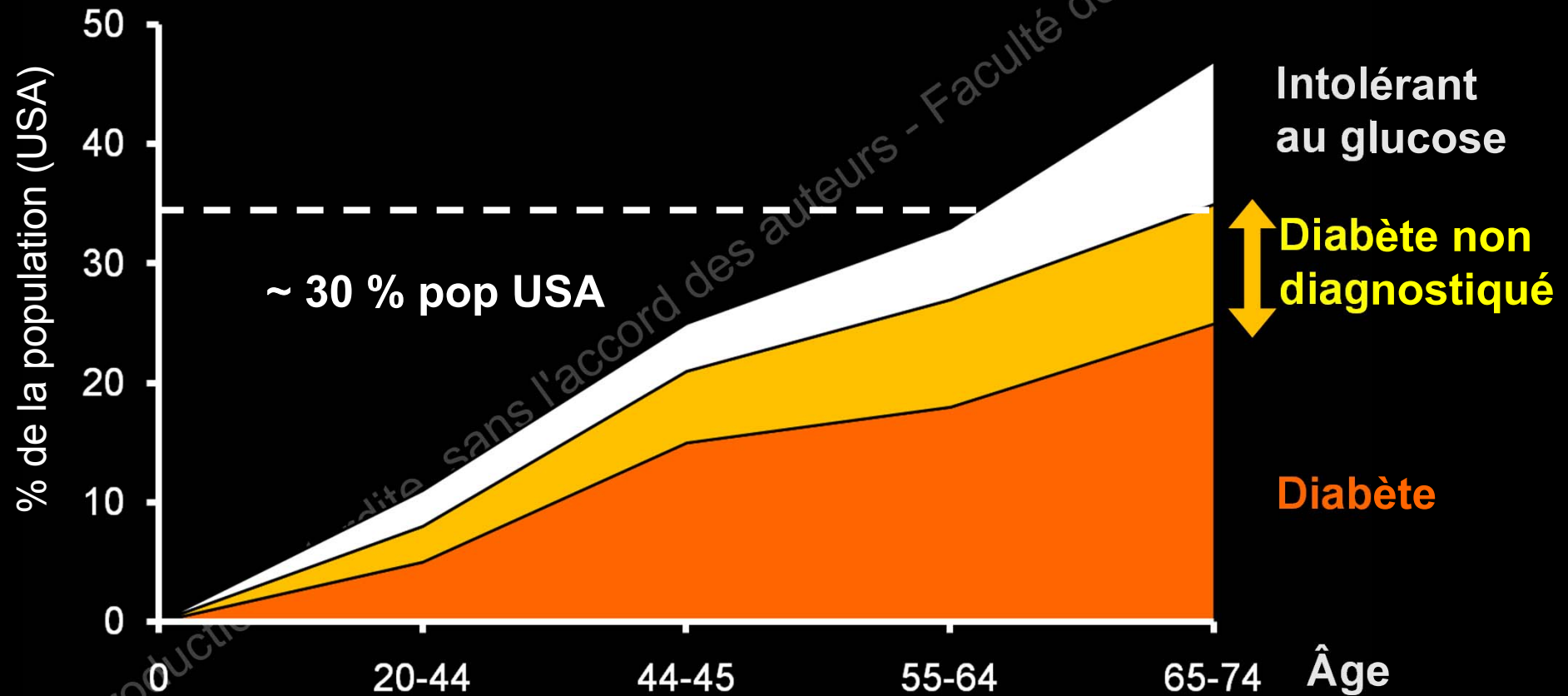
24

0 71484 02339

« Epidémie » diabétique à l'échelle mondiale

Epidémiologie

Prévalence du défaut de dérégulation de la glycémie:



⇒ Incidence du diabète augmente avec l'âge

Epidémiologie

Quelques chiffres (2007):

2,5 millions de personnes en France (~ 4 % de la population)

5-10% atteint du diabète de type 1

90% atteint du diabète de type 2

Le diabète est diagnostiqué avec au minimum 5 années de retard

500 000 à 800 000 diabétiques ignorent qu'ils sont atteints de la maladie

246 millions de personnes dans le monde sont concernées par le diabète (75 millions en 1975) soit (~ 6 % de la population)

2030 → **>400 millions** de personnes

5^{ème} cause de décès dans le monde

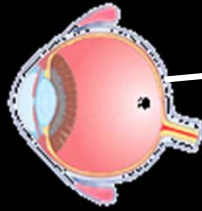
3,8 millions de décès sont attribuable au diabète (6% du nombre de décès)

Epidémiologie

Après 10-12 ans d'évolution des complications vasculaires apparaissent chez les diabétiques:

Rétinopathie diabétique

1^{ère} cause de cécité à l'âge adulte



AVC

2 à 4 fois plus de mortalité chez le diabétique

Maladies Cardiovasculaires

8/10 diabétiques meurent d'accidents cardiovasculaires



Néphropathie diabétique

1^{ère} cause d'insuffisance rénale terminale



Neuropathie diabétique

1^{ère} cause d'amputation non traumatique



Coût → 9% des dépenses de l'assurance maladie

II-Physiopathologie du diabète

Reproduction interdite sans l'accord des auteurs - Faculté de Médecine - UNS

Physiopathologie: Diabète de type 1

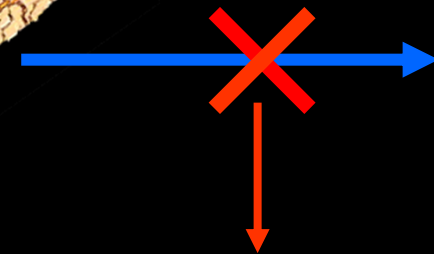
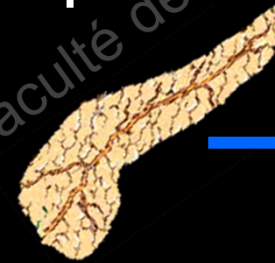
MALADIE AUTOIMMUNE

Infiltration des îlots par lymphocytes T \Rightarrow Destruction cellules β
Production d'auto-anticorps dirigés contre Ag pancréatiques

- Anti-îlot
- Anti-insuline
- Anti-GAD
- Anti-IA2

CONSEQUENCES de l'hyperglycémie

- Glycosurie (Glycémie > 1,8 g/l)
- Polyurie-polydipsie
- Amaigrissement dû à la perte d'énergie (hypercatabolisme)
- Cétogenèse
- Acidose métabolique

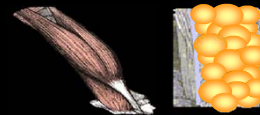


Insuline

Déficit insulinaire (DT1)
=insulinopénie



Excès de Production de glucose:
Glycogénolyse puis néoglucogenèse



Défaut de captation du glucose



Hyperglycémie

Facteurs de risque du diabète du type 1

Terrain génétique de susceptibilité

Plurigénique et faible

Plusieurs gènes de susceptibilité identifiés :

- Gènes du HLA de classe II - contribue pour 50% au risque génétique
- Gène de l'insuline - 10%
- Polymorphisme du gène CTLA4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4) - 4 %
- Gène PTNPN 22 (protein tyrosin phosphatase 22)

Rôle de l'environnement

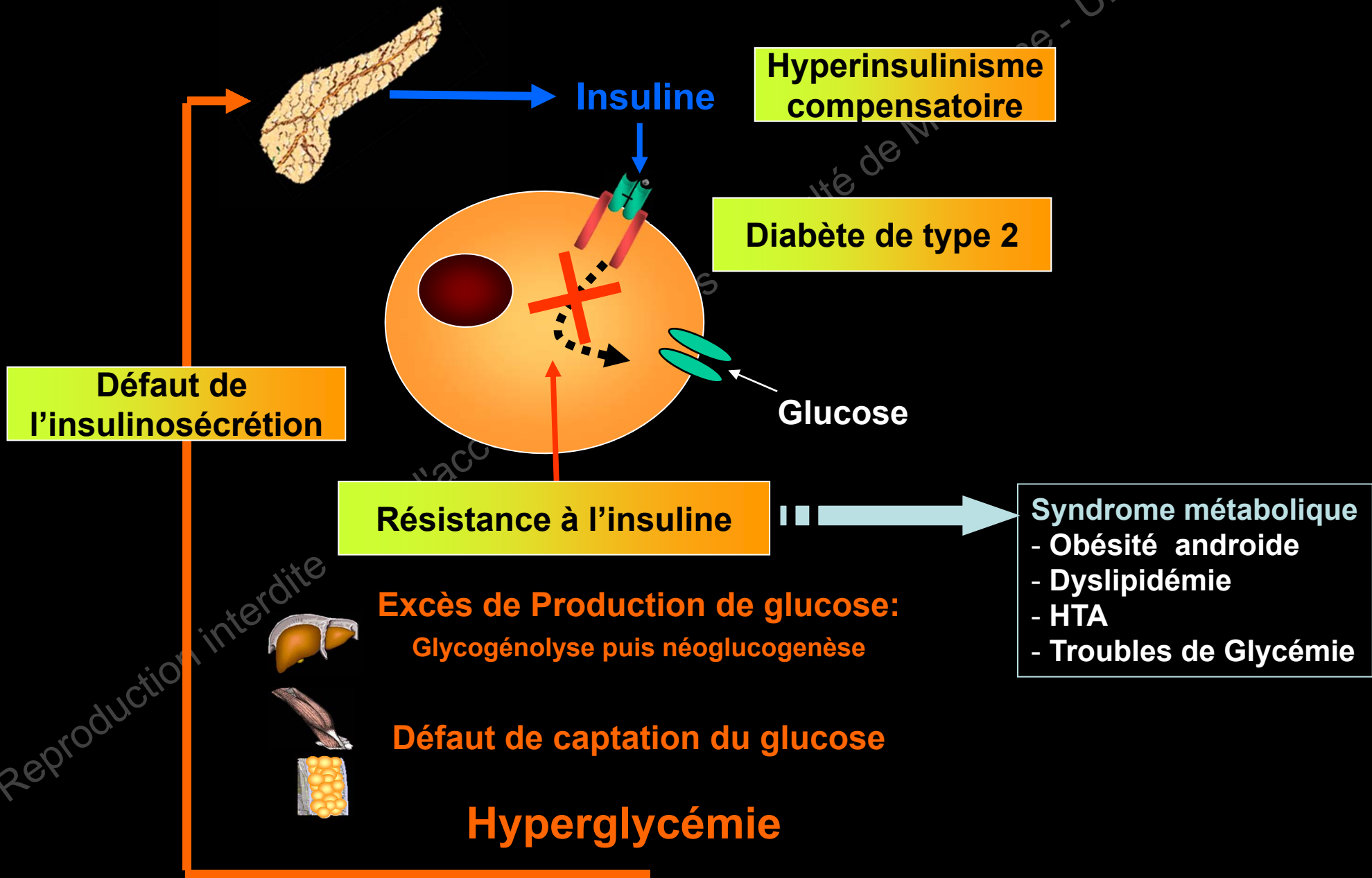
Facteurs viraux

Composés chimiques (toxines)

Aliments

Stress

Physiopathologie: Diabète de type 2



Facteurs de risque de l'insulino-résistance/DT2

Facteurs génétiques : Fort potentiel héréditaire, Polygénique

Facteurs acquis in utero : Malnutrition *in utero*

Facteurs physiologiques : Âge, grossesse

Facteurs environnementaux :

- Suralimentation
- Sédentarité

Obésité IMC > 25 Kg/m²

Facteurs pathologiques :

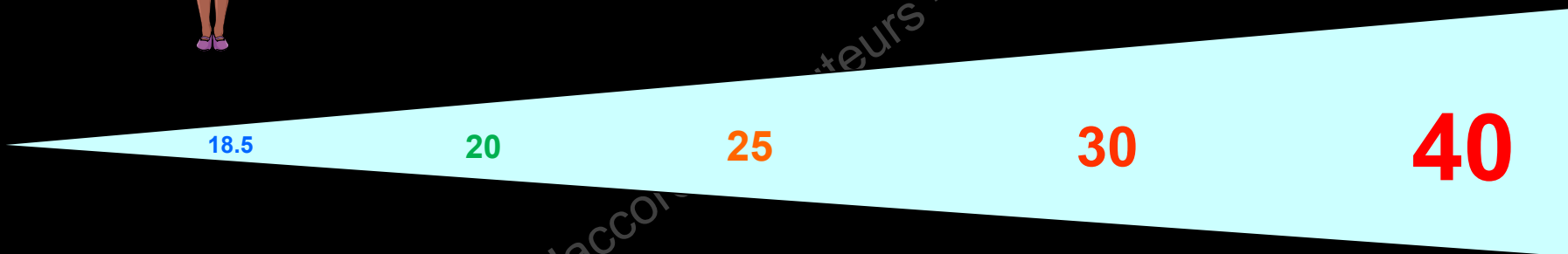
- Stress, infections



Obésité et insulino-résistance/DT2



IMC (indice de Quételet) : Poids (kg)/taille (mètre)²



maigre

« Normal »

surpoids

obèse

Obésité morbide

1.75 m:

56 kg

61 kg

76 kg

92 kg

122 kg

USA IMC > 30 20 à 30 %
 IMC > 25 50 à 60%

France IMC > 30 10%
 IMC > 25 30 à 40%

Reproduction interdite sans l'accord de l'Université de Médecine - UMS

Obésité et insulino-résistance/DT2

IMC	Normal	Elevé	Très élevé
Insulinémie	OK	↗	↗↗
Glycémie	OK	OK	↗

Reproduction interdite sans l'accord des auteurs - Faculté de Médecine - UMS

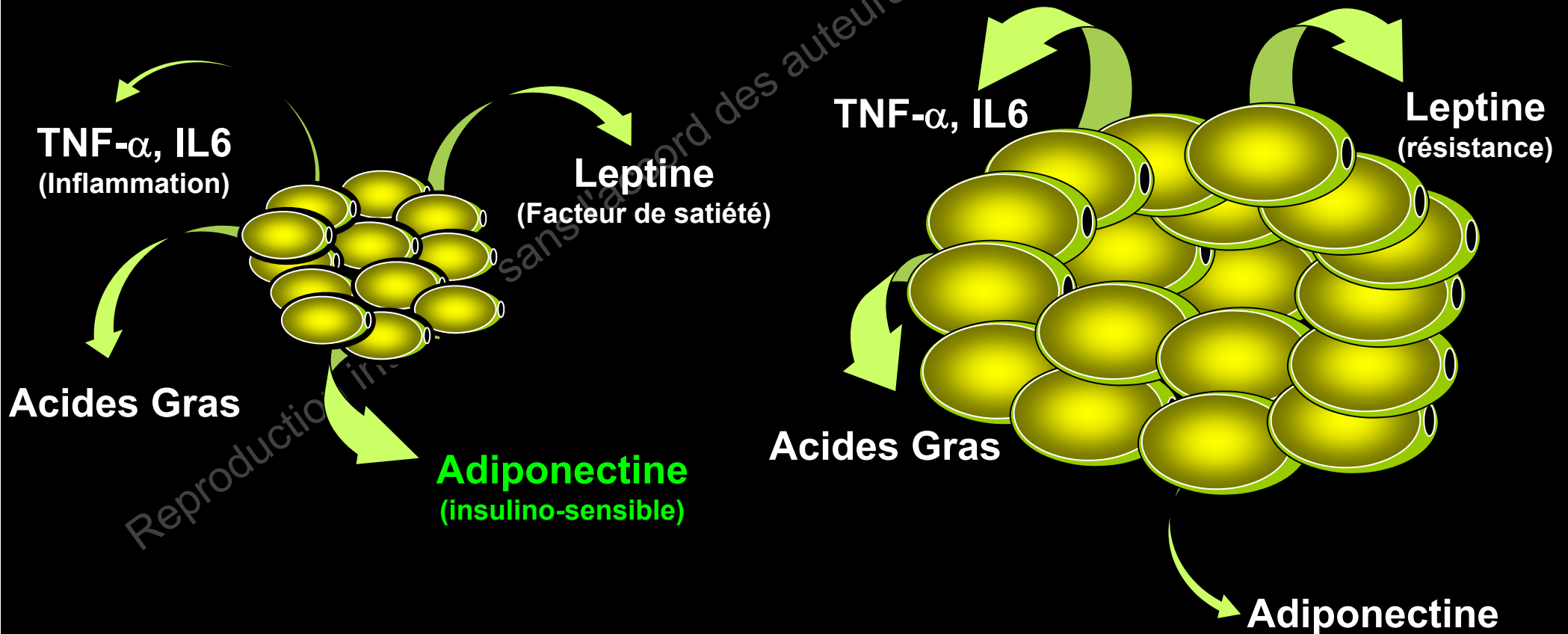
Obésité et insulino-résistance/DT2

Facteurs associés à la résistance à l'insuline

1- Adipokines

Maigre

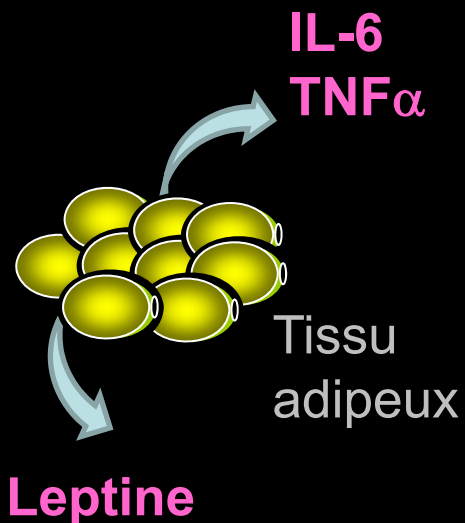
Obèse



Obésité et insulino-résistance/DT2

Facteurs associés à la résistance à l'insuline

1- Adipokines



Etat inflammatoire

**Inhibition signalisation insuline (IR/IRS)
= Désensibilisation de l'action de l'insuline
⇒ Résistance à l'insuline**

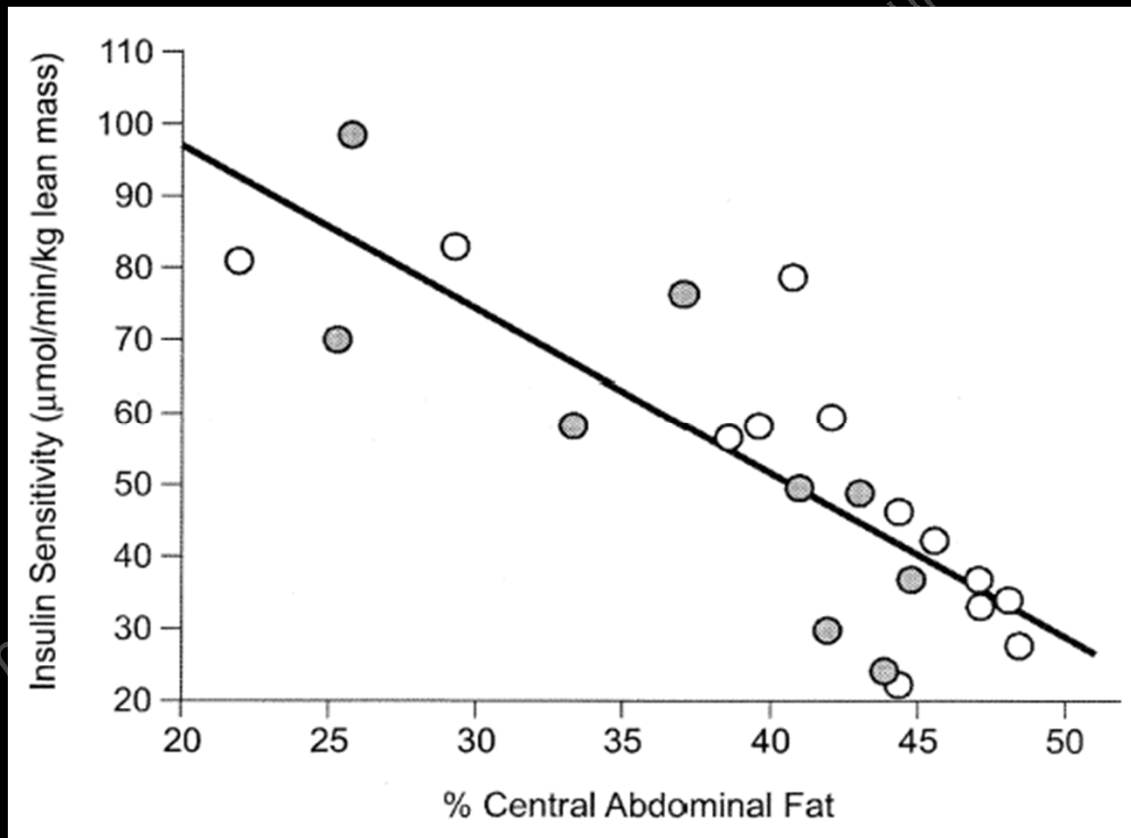
**Inhibition signalisation leptine
⇒ Résistance à la leptine**

**Augmentation production hépatique des
protéines de l'inflammation (CRP) et TG**

Obésité et insulino-résistance/DT2

Facteurs associés à la résistance à l'insuline

2- Lipotoxicité, les acides gras libres :

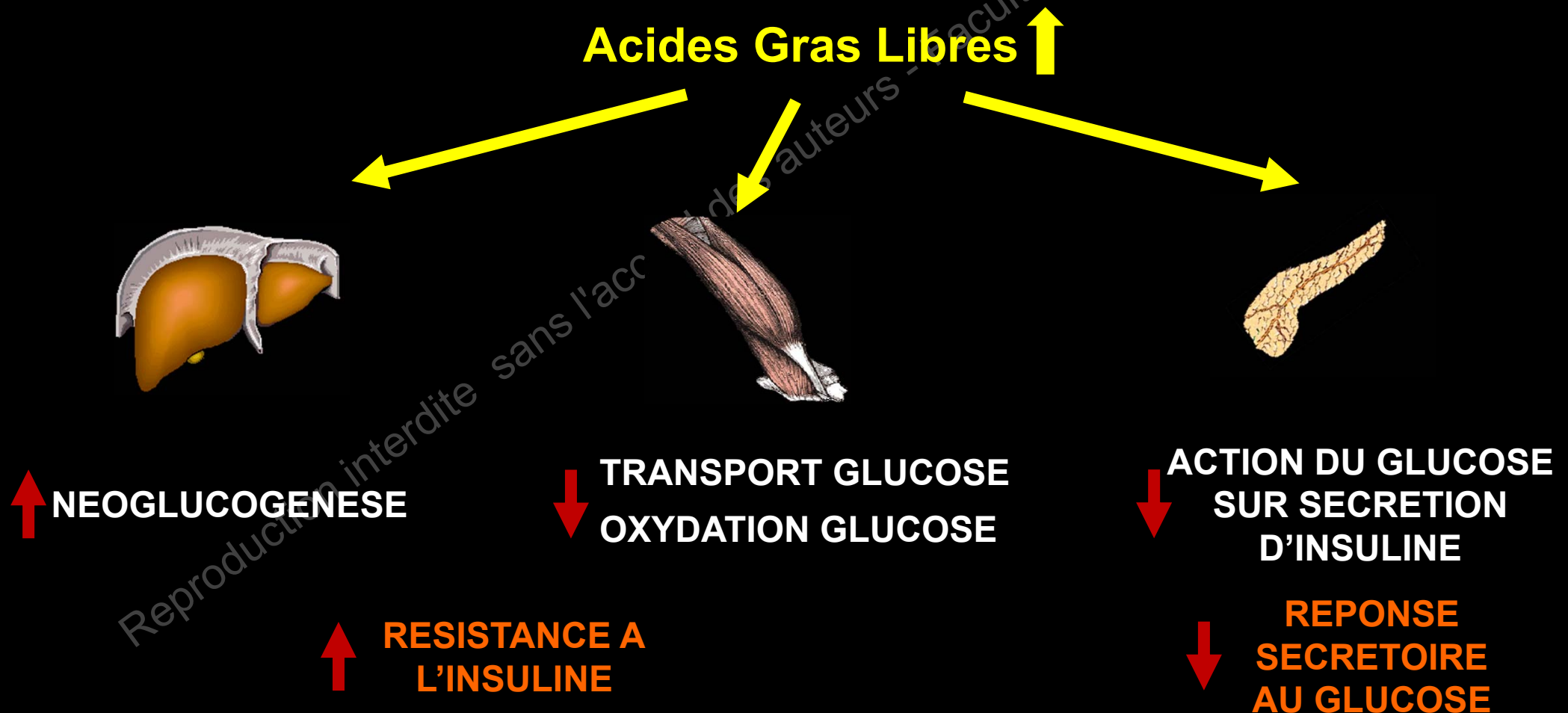


Relation graisse viscérale et sensibilité à l'insuline

Obésité et insulino-résistance/DT2

Facteurs associés à la résistance à l'insuline

2- Lipotoxicité, les acides gras libres :



Obésité et insulino-résistance/DT2

Facteurs associés à la résistance à l'insuline

3- Glucotoxicité / Glycation des protéines (Formation)

Modification post-traductionnelle où un sucre (le glucose) s'attache à la fonction NH_2 ou ϵNH_2 de lysine de la protéine

Protéines cibles

- **Hémoglobine** ; **albumine** ; lipoprotéines ; IgG et protéines de la coagulation
- Matrice extracellulaire ; protéines de l'œil ; protéines du tissu nerveux

Obésité et insulino-résistance/DT2

Facteurs associés à la résistance à l'insuline

3- Glucotoxicité / Glycation des protéines (Conséquences)

- **Altérations structurales des protéines**
- **Altérations fonctionnelles des protéines**
(activité enzymatiques, Facteurs de croissance)
- **Altérations interactions protéines et cellules**
(interactions cellules-matrice cellulaire)
- **Développement d'un stress oxydant**
(association avec la résistance à l'insuline)

*IV- Diagnostic et complications
du diabète*

Reproduction interdite sans l'accord des auteurs - Faculté de Médecine - UNS

Diabète de type 1

Circonstances de découverte

Syndrome Cardinal :

Polyurie

Polydipsie

Amaigrissement



Complications:

Aigues (acido-cétose)

Chroniques (microvasculaires)



Examens systématiques:

Glycémie

Bandelette urinaire



Diagnostic de diabète:

Glycémie

BU \Rightarrow Glycosurie - Cétonurie

Diagnostic de type 1:

Sujet jeune

Antécédents familiaux

Syndrome cardinal

Acido-cétose

Diabète de type 2

Circonstances de découverte

Fortuite dans la plupart des cas
Souvent asymptomatique

Complications

Aigues (accident hyperosmolaire)
Chroniques (macrovasculaires)

Examens systématiques

Glycémie
Bandelette urinaire



Syndrome cardinal

Rarement
En cas d'insulino-requérance

Diagnostic de diabète:

Glycémie

BU \Rightarrow Glycosurie – Cétonurie (rare)

Diagnostic de type 2:

Surpoids/Obésité

Age mûr

Antécédents (DT2, Intolérance au glucose, Diabète gestationnel)

Éléments du syndrome métabolique
(HTA, dyslipidémie, obésité androïde)

Complications métaboliques aiguës

Complications sévères qui mettent en jeu le pronostic vital

Directement liées au diabète

- **Acido-cétose (90% DT1)**
- **Accident hyperosmolaire (DT2)**

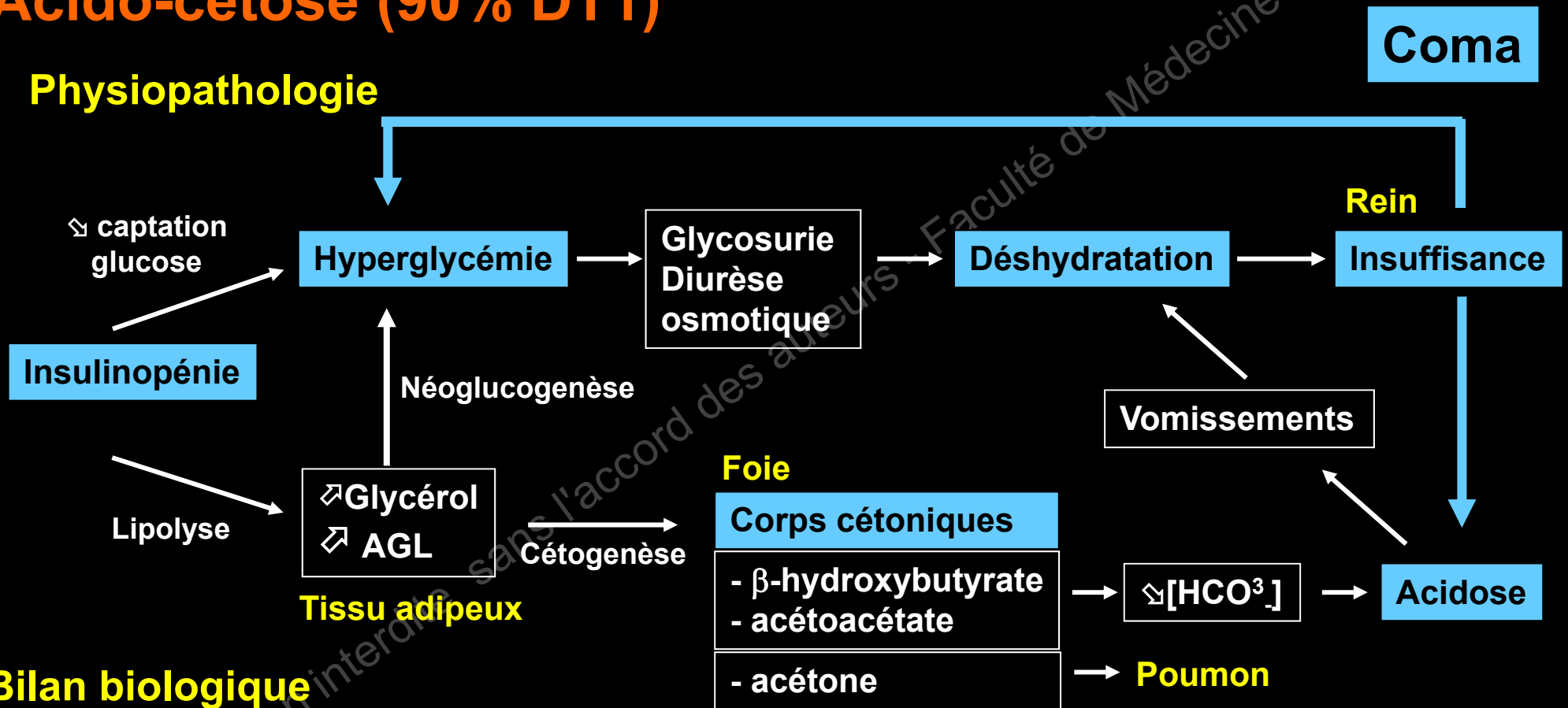
Secondaires au traitement

- **Accident hypoglycémique**
- **Acidose lactique (rare)**

Complications métaboliques aiguës

Acido-cétose (90% DT1)

Physiopathologie



Bilan biologique

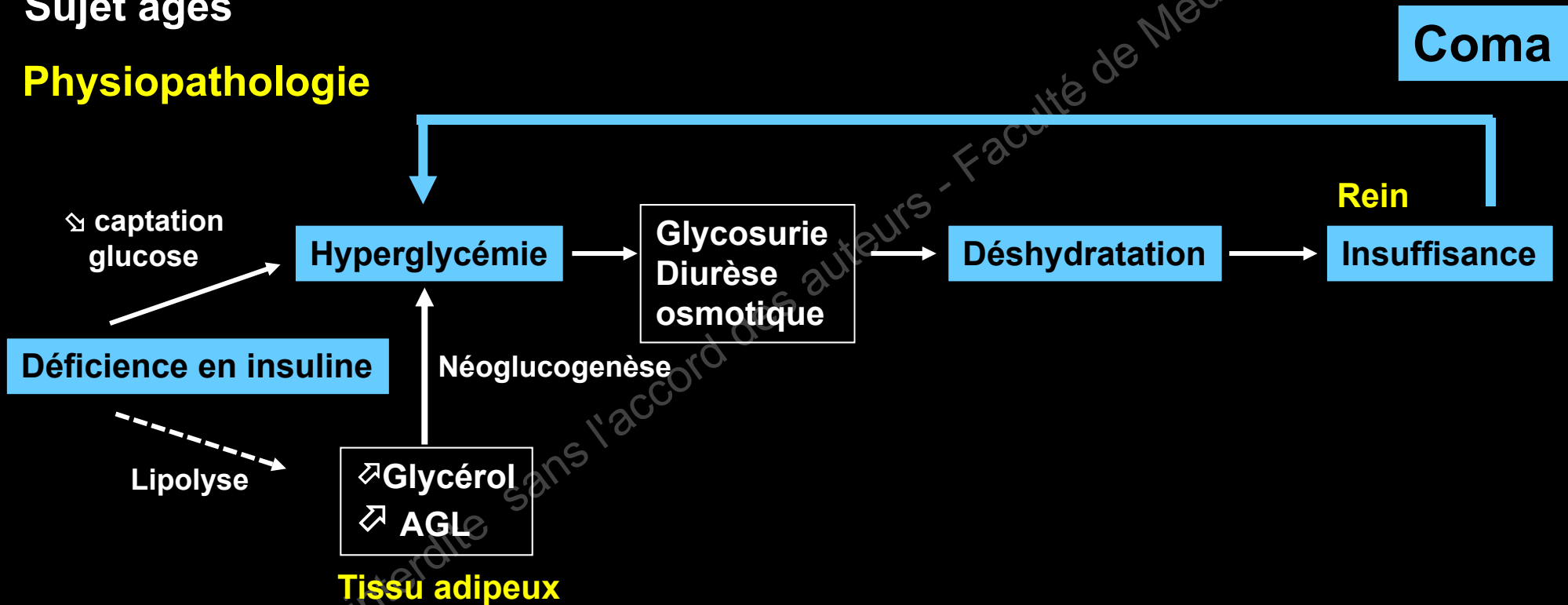
- Glycémie
- Ionogramme sanguin
- Urée et créatinine
- Bandelette urinaire \Rightarrow Glycosurie + cétonurie
- Gaz du sang

Complications métaboliques aiguës

Accident hyperosmolaire (DT2)

Sujet agés

Physiopathologie



Bilan biologique

- Glycémie (hyperglycémie +++)
- Ionogramme sanguin (hyperosmolarité)
- Urée et créatinine
- Bandelette urinaire ⇒ Glycosurie +++ cétonurie-

Complications métaboliques aiguës

Secondaires au traitement

- Accident hypoglycémique

Glycémie $<0,6\text{g/l}$

Secondaire aux hypoglycémifiants (insuline, sulfamides)

Symptômes adrénergiques (sueur, tachycardie, tremblement)

Symptômes neuroglycotiques (troubles de la conscience)

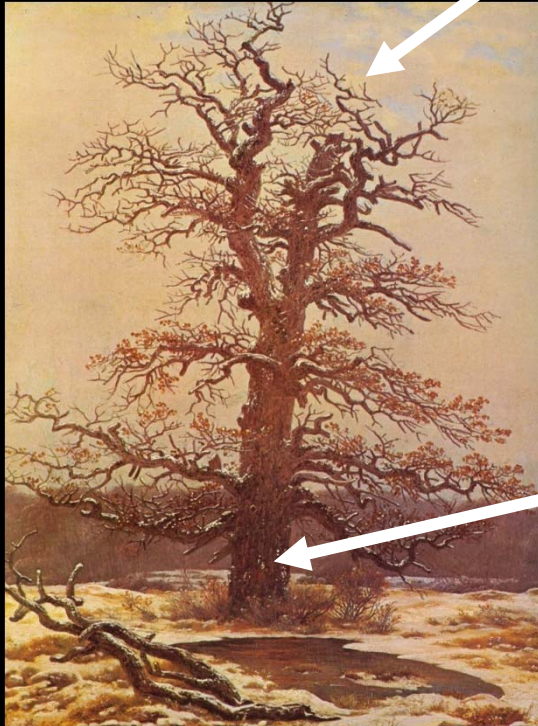
- Acidose lactique (rare, sujets âgés)

Survient chez patient traité par biguanides aujourd'hui retiré du marché

Accumulation des lactates aboutissant à l'acidose/déshydratation

Complications chroniques vasculaires

Complications microvasculaires



Complications macrovasculaires

Reproduit

ans l'accord des auteurs - Faculté de Médecine - UN

Complications microvasculaires

Résultat d'une **hyperglycémie chronique** (DT1 et DT2)

Tissus vulnérables (captation de glucose non régulée par l'insuline directement proportionnelle à la glycémie):

- **Vaisseaux sanguins**
- **Nerfs**
- **Rein**

Plusieurs mécanismes proposés:

- **Voie de formation des AGE** (Advanced Glycosylation End products) = glycation non enzymatique des protéines (collagène, protéine de la matrice extracellulaire)
- **Voie des polyols** = production de sorbitol (aldose réductase), production de ROS (Reactive oxygen species), toxicité neurologique
- **Voie de la PKC** (Protéine Kinase C) = altération de la transcription de gènes (flux sanguin, néovascularisation, contractibilité,...)
- **Voie des hexosamines** = O-glycosylation de protéines et changement expression de gènes (TGF β , PAI-I)

Complications microvasculaires

Caractérisées par des anomalies des parois des petits vaisseaux sanguins dont la principale est l'épaississement de la membrane basale des capillaires



Rétinopathie

↗ perméabilité vasculaire
Oedème et exsudat profonds
Hypoxie et neovascularisation
Hémorragie
↘ Accuité visuelle

Après 15 ans
95% DT1 (50% DT2)



Néphropathie

Hyperfonctionnement initial du rein:
- ↗ débit FG et tailles des glomérules
- **microalbuminurie**
- Protéinurie croissante
Insuffisance rénale

Après 15 ans
30% DT1 (20% DT2)

Ulcère

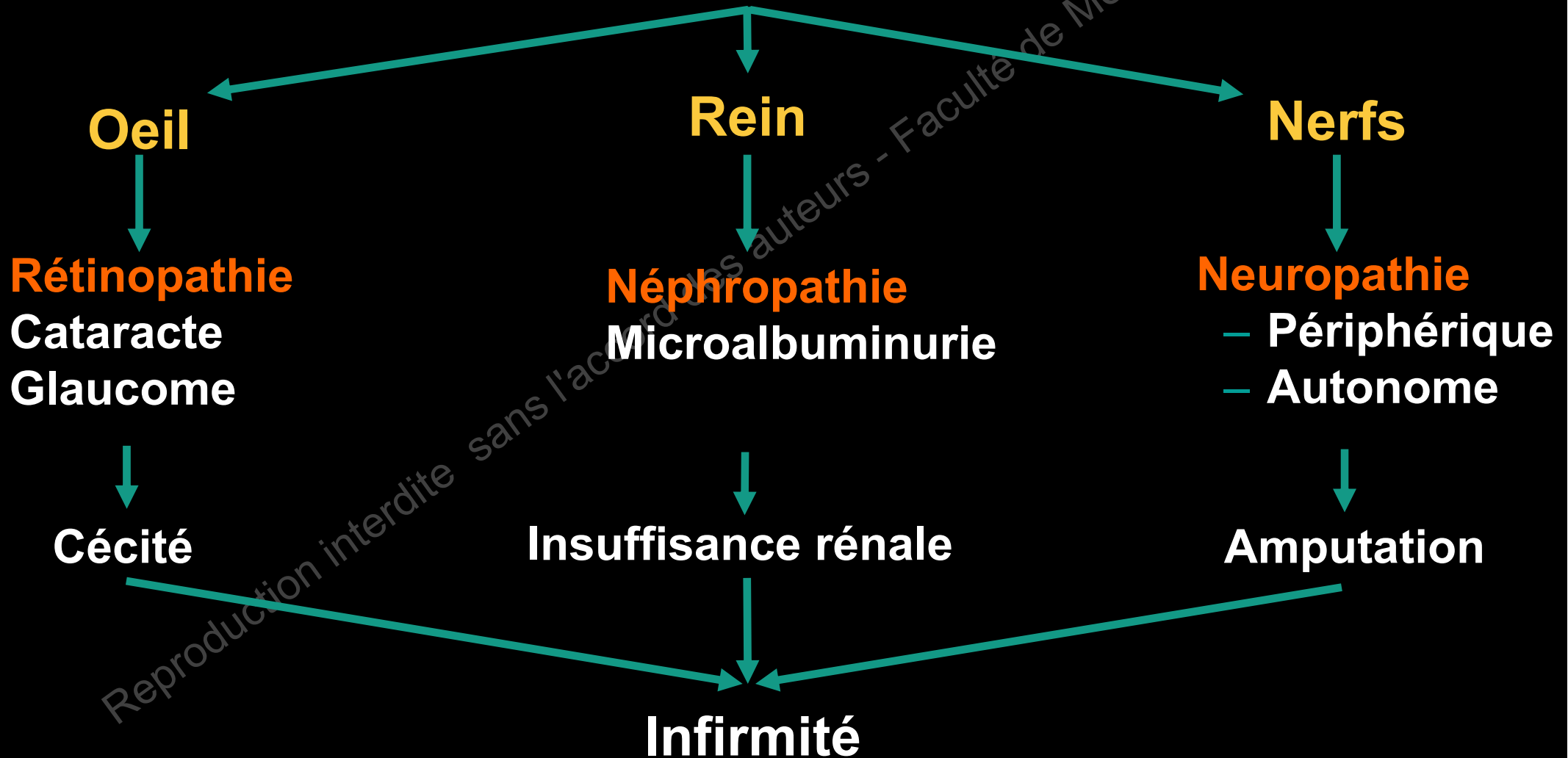


Neuropathie

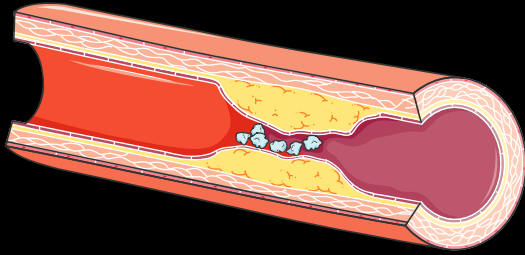
Oedème
Occlusions des capillaires
Lésion ischémiques: polynévrites +++

Biologie des complications microvasculaires

Hyperglycémie



Complications macrovasculaires



Athérosclérose

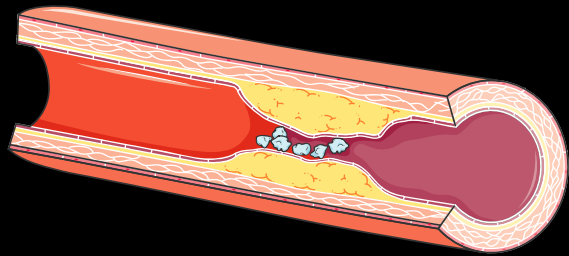
- Cardiovasculaire
- Cérébrovasculaire
- Vaisseaux périphériques

La lésion élémentaire est la **plaque d'athérome** (dépôt de lipides qui se forme dans la paroi des artères) souvent associée à des lésions de calcifications des parois vasculaires (médiacalcose)

75% des diabétiques meurent d'une complication cardiovasculaire

DT2 survient sur un terrain déjà à risque cardiovasculaire du fait de l'insulino-résistance et du syndrome métabolique contrairement au DT1

Biologie des complications macrovasculaires



Athérosclérose

Coeur

Cerveau

Extrémités

Maladie cardio-vasculaire

Maladie cérébro-vasculaire

Maladie vasculaire périphérique

- infarctus du myocarde
- insuffisance cardiaque

- AVC

- Ulcération
- Gangrène
- Amputation

Infirmité et/ou décès



Reproduction interdite sans l'accord des auteurs - Faculté de Médecine - UN

Le pied diabétique

Conséquences de 3 facteurs

- Neuropathie
- Arthériopathie
- Facteurs traumatiques (défaut d'hygiène, chaussures)



Il en résulte une **ulcération indolore** (mal perforant plantaire) et/ou une déformation du pied (le **pied de Charcot**)



Ulcération



Pied de Charcot

*V- Surveillance et prévention
des complications diabétiques*

Reproduction interdite sans l'accord des auteurs - Faculté de Médecine - UNS

Surveillance des complications

Complications microvasculaires

Rétinopathie

Néphropathie

Dosage interprétable si diabète bien équilibré, absence d'infection urinaire ou de sang dans les urines - Deux dosages (espacés de qq semaines)

Complications macrovasculaires

Reproduction interdite sans l'accord des auteurs - Faculté de Médecine - UMS

Préventions des complications

Microvasculaires

⇒ **HbA1c (hémoglobine glyquée)**

Macrovasculaires

Reproduction interdite sans l'accord des auteurs - Faculté de Médecine - UMS

Hémoglobines glyquées et HbA1c

Il n'y a pas une Hb glyquée mais des Hb glyquées

- Glucose ou autres oses
 - Différents sites de glycation
- = Hétérogénéité des Hb glyquées

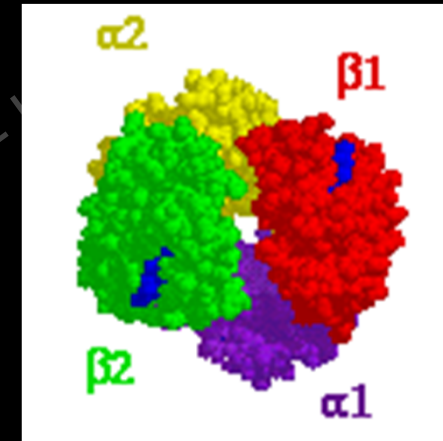
⇒ modifications des propriétés physico-chimiques de la molécule

Le terme d'HbA1c est réservé à l'HbA ayant fixé une molécule de glucose sur l'extrémité N-terminale d'une ou deux chaînes β

La glycation s'effectue durant toute la vie de l'hématie (90-120j) et est proportionnelle à la glycémie ⇒ HbA1c reflète donc la moyenne glycémique des 3 derniers mois

HbA1c normale entre 5-6,5%

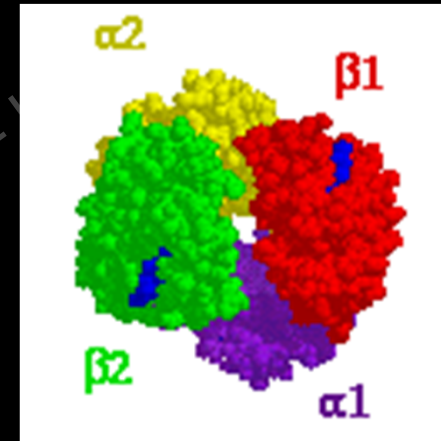
Dosage HbA1c = suivi mais n'a aucun intérêt à visée diagnostique



Hémoglobines glyquées et HbA1c

Équivalence entre glycémie et HbA1c

Glycémie (g/l)	HbA1c
1,20	6 %
1,50	7 %
1,80	8 %



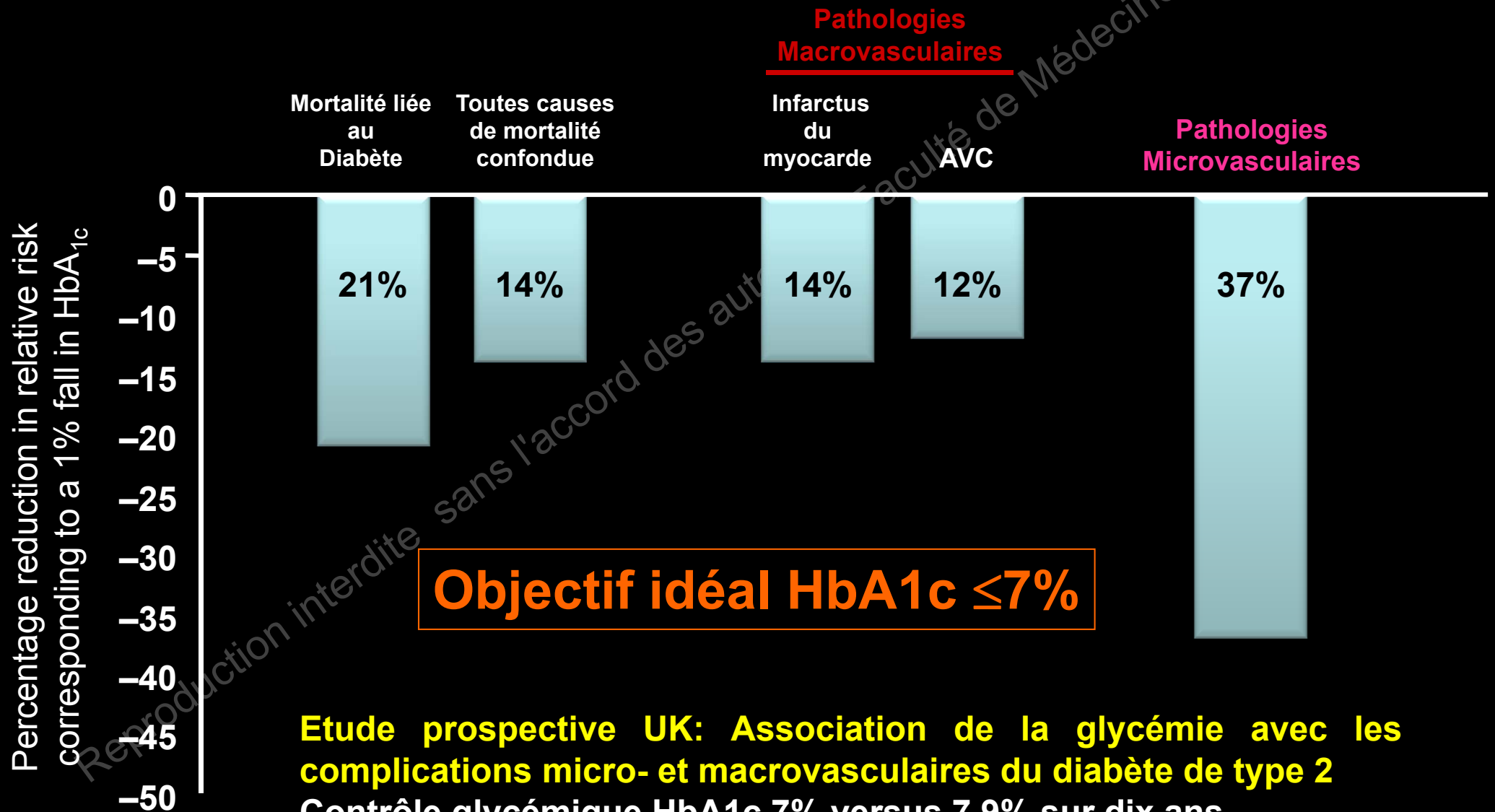
Signification de l' HbA1c :

< 6,5% : Bon contrôle de la glycémie

6,6 – 8% : Qualité du contrôle à interpréter selon le contexte clinique

> 8% : Mauvais contrôle

Baisse de 1% d'HbA1c, quelles conséquences ?



Etude prospective UK: Association de la glycémie avec les complications micro- et macrovasculaires du diabète de type 2

Contrôle glycémique HbA1c 7% versus 7,9% sur dix ans

(Stratton IM, et al. UKPDS 35. *Br Med J* 2000)

Dosage de HbA1c et recommandations de L'ANAES

**Le dosage doit être pratiqué tous les 3 à 4 mois (4 fois par an)
Inutile d'augmenter la fréquence**

Les dosages successifs doivent être effectués dans le même laboratoire

Il doit être précisé si la méthode utilisée est certifiée par les sociétés internationales de standardisation

Le laboratoire doit donner l'intervalle des valeurs normales

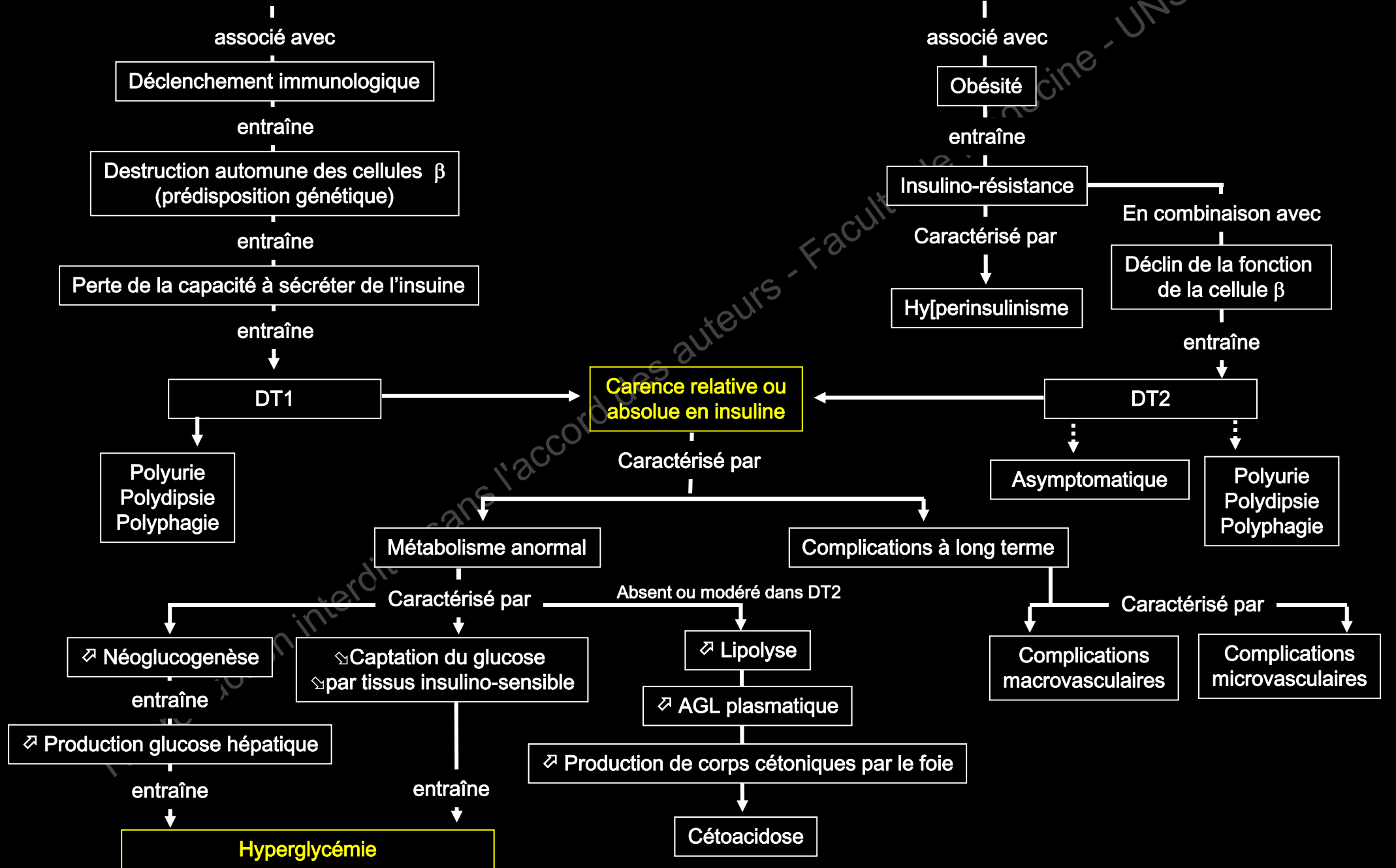
La technique doit doser de préférence l'HbA1c (sinon les résultats doivent être obligatoirement convertis en % d'HbA1c)

VI- Résumé des concepts clés du diabète

Reproduction interdite sans l'accord des auteurs - Faculté de Médecine - UNS

Diabète de type 1

Diabète de type 2



B- HYPOGLYCEMIE

Reproduction interdite sans l'accord des auteurs - Faculté de Médecine - UNS

Hypoglycémie

Distinction entre **hypoglycémie dans le contexte diabétique** (diagnostic aisé) **et hors diabète** (diagnostic plus difficile souvent porté par excès)

Le diagnostic d'hypoglycémie repose sur la constatation simultanée de **signes de neuroglucopénie** (troubles de la concentration, de la parole, de la coordination motrice, étourdissements), d'une **glycémie basse** et sur la **correction des symptômes** lors de la normalisation de la glycémie = Triade de Whipple

La glycémie seuil habituellement retenue pour le diagnostic d'une hypoglycémie est de:

- **0,60 g/l (3,3 mmol/l) chez le diabétique,**
- **0,50 g/l (2,8 mmol/l) en dehors du diabète**

Principales causes d'hypoglycémie

- **Médicaments:** Insuline et analogues de l'insuline, Sulfonurées, Quinine, Salicylés (à forte dose, essentiellement chez l'enfant)
- **Dénutrition, alcoolisme** (inhibe la néoglucogenèse)
- **Toxiques:** Vacor (mort au rat)
- **Insuffisance hépatique ou rénale** sévère, et anomalies congénitales ou acquises de la néoglucogenèse
- **Déficit des hormones de contre régulation**
Insuffisance surrénalienne ou corticotrope
Déficit isolé en hormone de croissance (GH), rare, essentiellement chez l'enfant
Insuffisance ante-hypophysaire
- **Hypoglycémies** **tumorales**
Sécrétion d'insuline (Insulinome, Rarissimes tumeurs extra-pancréatiques)
Sécrétion du facteur apparenté à l'insuline insulin-like growth factor-2 (tumeurs mésenchymateuses, plus rarement de carcinomes hépatocellulaires)
- **Hypersécrétion d'insuline non tumorale** : nésidioblastose

Reproduction interdite sans l'accord des auteurs - Faculté de Médecine - UNS