

## Rappel physiologique

1. METABOLISME DU GLUCOSE

**GLUCOSE = SUBSTRAT ENERGETIQUE PRIMORDIAL**

**φ absorptive**, le foie filtre l'arrivée du glucose intestinal en mettant en réserve le surplus.

- En **GLYCOGENE** hépatique = Glycogénogénèse ( $\nearrow$  par l'insuline) : réserves pour tout l'ORGANISME
- En **GLYCEROL** (glycolyse) -- > TG (avec les AGL alimentaires) → expédiés dans la circulation vers les AdipoC +++ ou stocké sur place

**φ basale** (à jeun) . Le foie restitue du glucose

- **GLYCOGENOLYSE**, débobinage du stock de glycogène hépatique
- **NGG** (jeûne long): fabrication de glucose à partir de substrats non glucidiques : AA, glycérol, lactates

TRANSPORT DU GLUCOSE

• Transport libre EφR

• Transport IφR

- **passif** : rentre dans le foie +++ selon le gradient (φ besoin d'insuline)
- **Actif** grâce aux **SIGNAL DE L'INSULINE : TRANSLOCATION DES TRANSPORTEURS GLUT SUR LA MB** (action hypoglycémiant)

<b>GLUT 2</b>	φ PANCREATIQUE . Anomalie ; cause de mauvaise régulation dans certaines formes de diabète
<b>GLUT 4</b>	φ CIBLES PRINCIPALES DE L'INSULINE

*TTT diabète : stimulent les GLUT4 au niveau musculaire : Metformine (Glitazones supprimées en France en 2011)*

METABOLISME INTRAφR DU GLUCOSE

• Pénétration intraφR via GLUT

• Etape limitante : transformation du glucose (non utilisable) en **Glucose-6-P**, métabolisable (= hexokinase, glucokinase, dans toutes les C)

→ GlycoGénoGénèse (stockage : réserve PERSONNELLE)

→ Glycolyse aérobie : voie oxydative productrice d'énergie intracellulaire (ATP) via glycérol, pyruvate, acétylCoA

→ Glycolyse anaérobie : voie non oxydative produisant lactate via pyruvate

→ Dans certains tissus : voie accessoire des pentose phosphates

2. L'INSULINE

Biosynthèse ; Proinsuline (2 chaînes polypep reliées par 2 ponts disulfures) → peptide C + insuline (A+B)

*Dosage du peptide C chez des patients traités par insuline permet de mesurer LEUR synthèse par LEUR pancréas*

MECANISME DE L'INSULINO SECRETION = PAR CELLULE β DES ILOTS DU PANCREAS

- GLUT 2 fait passer le glucose dans la φ
- Glucokinase (hexokinase) transforme en G6P → glycolyse → production ATP par CK
- énergie φR (Synthèse de l'insuline → stockée)
- inhibe le canal potassium → ouvre canal calcium → relargage des granules d'insuline

**GLP1** : Rc pour le fragment de peptide issu du gène du glucagon (Rc pour la famille du glucagon)

→ liaison Ho digestive → ATP → stimulation synthèse et sécrétion d'insuline (relargage insuline ssi glucose élevé)

TTT : analogue de l'hormone = injectables ou inhibiteur de la dégradation de l'hormone = gliptines

**SULFAMIDES ANTI DIABETIQUES** : Action sur Récepteur SUR vont stimuler la décharge d'insuline même s'il n'y a pas d'ATP donc même si la glycémie est basse → Risque d'hypoglycémie

**MODE D'ACTION : Rc à l'insuline** : 2 s.u à l'extérieur de la φ = site de liaison

Fix° EφR d'insuline → activation enzymatique IφR → IRS (voie métabolique) ou SHC (voie facteur de croissance)

## Etiopathogénie du diabète de type 1

= destruction **SELECTIVE** des cellules β des îlots pancréatiques, par une **REACTION AUTOIMMUNE**, habituellement **LENTE** et **PROGRESSIVE**

→ Histoire naturelle = conflit immunologique = φ silencieuse = pré diabète de type 1 puis **DIABETE DECOUVERT QUAND 90% DES CELLULES β SONT DETRUITES**

**Arguments pour l'auto immunité <3 <3**

- modèles expérimentaux animaux : lésion de la φ à insuline → le S.I ne la reconnaît plus et déclenche la réaction auto immune
- épidémiologie : association à des M.A.I (TAI, Maladie coeliaque)
- aspect Anapath : insulite (= infiltrat mononuclée dans l'îlot)
- auto@c contres φ β ; α au diabète, Témoins + que responsables, dosables , marqueurs de risque de DT1 (ICA, anti GAD, Anti IA2, anti insuline)
- LT autoréactifs cytotoxiques anti φβ isolé chez les patients
- Terrain : éléments génétiques (ciblé vers les gènes immunocompétence)
  - Epidémiogénétique = DT1 : 10% cas familiaux Jumeaux monozygotes : 30% concordance
  - Gènes de susceptibilité région HLA = favorisant la réaction auto immune : 20 loci dont un variant s'associe au DT1, le plus fort dans la région HLA (locus IDDM-1) et 95% des DT1 sont DR3 ou DR4
- rôle de l'environnement : facteurs déclenchants ? virus, mycobactéries, toxiques, polluants, nutrition (lait de vache), climat (gradient Nord Sud)

TTT : **IMMUNO MODULATEURS** : bloque la RAI, requiert un dépistage du pré diabète T1 - -> diverses tentatives (depuis 20 ans) non encore fructueuses

**EVICION DES FACTEURS D'ENVIRONNEMENT** éliminer les déclencheurs ... mais +++ inconnus. Ex : lait de vache

## Etiopathogénie du diabète de type 2

### PHYSIOPATHOLOGIE ; ANOMALIE DE L'INSULINO SECRETION + INSULINO RESISTANCE

Physio ; 1<sup>er</sup> « jet » d'insuline =  $\phi$  d'insulino sécrétion précoce puis 2<sup>ème</sup> « jet » proportionnel à la Q de glucose mangé = 2<sup>ème</sup>  $\phi$  d'insulino sécrétion  
 Stimuli : Nutriments : Glucose, glycérol, acides aminés . Hormones : GLP1 et GIP, Ho d'origine digestive. Neuromédiateur : Ach

### ANOMALIES DE L'INSULINO SECRETION

/ \ à interpréter selon le niveau glycémique ( ne pas dire hyper insulinémique »)

#### PERTURBATIONS DANS LE DT2 <3 <3

- **ABOLITION DE LA 1ERE  $\phi$**  :  $\emptyset$  amortissement de l'arrivée des nutriments → deuxième  $\phi$  beaucoup + importante
- **ABOLITION DE LA PULSATILITE**
- **DESENSIBILISATION** spé au stimulus glucosé (conservation des stimuli non glucosés - -> TTT possibles)
- **ANOMALIE QUALITATIVE (ET QUANTITATIVE)**: pourcentage élevé de précurseurs de l'insuline (pré insuline)

### INSULINO RESISTANCE

Réponse biologique pour une concentration (physiologique) d'insuline est diminuée

- **$\phi$   $\beta$  intacte** → sécrète +++ d'insuline pour compenser (= état d'insulino résistance pure, isolée, indépistable, hormis par dosage d'insuline)
- **$\phi$   $\beta$  est défectueuse** → ne compense pas l'insulino résistance ; DT2

#### A l'échelon de l'organisme : diabétiques : cerveau et le tissu splanchnique

consomme autant mais le muscle consomme bcp (-)

- **MUSCLE CONSOMME LE MOINS DE GLUCOSE** → INSULINO RESISTANCE MUSCULAIRE
  - Foie : POUR OBTENIR LE MEME % DE DIMINUTION DU DEBIT GLUCOSE (SUJET TEMOIN) IL FAUT UNE QUANTITE + IMPORTANTE D'INSULINE → insulino résistance hépatique
- Le glucose capté par le foie chez des témoins est identique ; le foie est le seul organe captant le glucose sans avoir besoin de l'insuline

#### A L'ECHELON $\phi$ R

- Rc MBR de l'insuline déficient (rare)
- signalisation I $\phi$ R +++ → polymorphisme, mutations des enzymes = le signal est mal transmis
- effecteur GLUT 4. → pas de déficience de structure mais anomalie de sa translocation MBR

### FACTEURS D'AMPLIFICATION

- **GLUCOTOXICITE** : élévation glucose = ↑ insuline. Si taux de glucose maintenu élevé = intoxication de la  $\phi$   $\beta$  → s'épuise = effet inhibiteur
- **LIPOTOXICITE** : Altération fonction insuline → altération liposynthèse → +++ AG dans le sang = substrats énergétique venant en compétition avec le glucose → le glucose est moins bien utilisé

### ETIOPATHOGENIE

#### ELEMENTS GENETIQUES

- Anomalies de structures rares
- Anomalies fonctionnelles probables : → SUSPECTEES MAIS NON PROUVEES
- diabètes monogéniques (MODY ; trans° autosomique dominante),
- multigéniques

#### ELEMENTS D'ENVIRONNEMENT

- **SURPOIDS, ++ REPART° ABDOMINALE** : infiltre les viscères ; facteur de lipotoxicité
- **SEDENTARITE** ; ↘ consommation glucosée + ↘ la sensibilité à l'insuline (ex : myopathies ont des troubles de glycorégulation)
- **TTT ET PREVENTION** : ↘ poids, ↗ activité

## Physiopathologie des complications : gravité du diabète

**MACROANGIOPATHIE** = complication NON SPECIFIQUE du diabète = atteinte de grosses artères (athérome)

Diabète = FACTEUR FAVORISANT (FDR comme HTA, HC, tabac) + FACTEUR DE GRAVITE (> HTA, HC, tabac), notamment à cause de microangiopathie associée

**MICROANGIOPATHIE** = complication SPECIFIQUE du diabète = atteinte des artérioles et capillaires artériolaires : +++ RETINE et GLUMERULE (+ haute pression)

DIABETE TYPE 1	DANS LE DIABETE DE TYPE 2
Modèle pur, patients jeunes, peu ou pas d'obésité, HTA ou HLP associés Un grand essai démonstratif : DCCT (USA 1993) 2 groupes (1 à glycémie stable, les autres à glycémie non stable), surveillés tt les 3M sur 10ans → Rétinopathie avec $\emptyset$ au départ :15% au bout de 10ans si glycémie équilibrée ; 50% si non équilibré. déjà existante => aggravation chez les non équilibré. Idem pour atteinte rénale → <b>L'équilibre glycémique réduit les complications</b>	Modèle impur car autres facteurs associés (surtout HTA) Essai UKPDS (à la base des recommandations) : patients qui découvrent un DT2 vers 50ans, suivent un protocole. CCL : aggravation moindre chez les groupes contrôlés ais pas de protection significative pour les atteintes CV

**BASES MOLECULAIRES** : comment le glucose en excès (chronique) détériore le système artério capillaire ?

#### ● ALTERATION DU CONTENANT (PAROI ARTERIELLE)

- **VOIE DES POLYOLS** = Sucre dérivé vers des voies annexes → accumulation de sorbitol et de fructose dans ces  $\phi$  (  $\phi$  ayant l'équipement enzymatique de la voie des pentoses = aldose réductase ) → Pex neurones ; polynévrite

- **GLYCATION** (non enzymatique) → protéines glyquées ( Hb glyquée ++ mesure le diabète)

#### ● ALTERATION DU CONTENU : l'hyperglycémie modifie :

- les GR : moins déformables → obstruction capillaires
- les plq : tendance à l'agrégation → obstruction capillaires
- les GB ; perte d'activité → infection bactérienne et mycosique + frq (sauf PNN)

**ETAPES SECONDAIRES** : dysfonction endothéliale ; hémodynamique ; hypoxie tissulaire : génère des produits aggravant la situation, réaction proliférative à l'hypoxie risquant de détruire les rein/ rétine → destruction tissulaire ++ csq fonctionnelle

**TTT** : Prévention = bon équilibre glycémique au long cours (pas facile, même de nos jours) A défaut, traiter les facteurs aggravants (surtout pour DT2)

- Futur: empêcher les réactions chimiques néfastes en dépit d'hyperglycémie chronique

→ IAR : inhibiteur de l'aldose réductase (decevant) Anti glycation, Anti agrégants (déjà depuis des années)

⇒ **Quelle est l'implication de la régulation de la glycémie sur les macro et microangiopathies ?**