

# Physiologie normale du contrôle glycémique chez l'être humain

## Bref survol des anormalités physiologiques du diabète

Dr Claude Garceau  
MD FRCP en médecine interne  
IUCPQ-UL

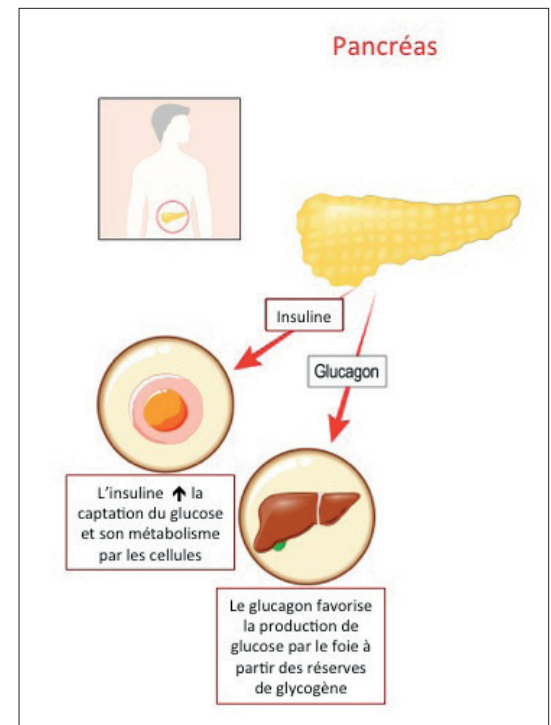
Nous ferons ici le lien entre certains éléments importants de la physiopathologie du diabète et l'action des médicaments hypoglycémiant.

### Le pancréas: la source du glucagon et de l'insuline

Le pancréas se trouve derrière l'estomac, traversant horizontalement la cavité abdominale du duodénum à la rate. Il est à la fois une glande endocrine (hormones libérées directement dans le sang) et exocrine (sécrétions libérées via un canal excréteur). La partie exocrine (production des enzymes digestifs) forme la majorité de la masse du pancréas alors que la partie endocrine ne représente que 1 % de celle-ci. En regard du diabète, nous nous intéresserons à la fonction endocrine du pancréas.

Les îlots de Langerhans sont responsables de la production du glucagon et de l'insuline. Les cellules alpha ( $\alpha$ ) créent le glucagon et les cellules bêta ( $\beta$ ) synthétisent l'insuline. Ces 2 hormones interviennent dans le mécanisme de régulation du taux de glucose sanguin. Leurs effets sont opposés. Le glucagon est sécrété lorsque le niveau de glycémie est bas (par exemple lors d'un jeûne) et augmente la glycémie par divers mécanismes. Il a un effet hyperglycémiant.

L'insuline a un effet hypoglycémiant, elle est sécrétée lorsque la glycémie est trop élevée (par exemple après un repas). Le duo glucagon-insuline permet donc une régulation fine de la glycémie en période postprandiale de même qu'en période de jeûne.



L'insuline et le glucagon ont des actions antagonistes pour le contrôle de la glycémie

### Les rôles de l'insuline: faciliter le transport du glucose et limiter la production de corps cétoniques

On définit l'insuline comme étant une hormone hypoglycémiant. Elle facilite le transport du glucose vers l'intérieur des cellules, en particulier celles du muscle. L'insuline empêche aussi la dégradation du glycogène en glucose et diminue la conversion des acides aminés et du glycérol (contenu dans les triglycérides) en glucose. Elle limite donc la néoglucogenèse au niveau hépatique.

L'insuline a également une autre fonction. En période de jeûne ou de stress, le foie produit des corps cétoniques. L'insuline limite la production de ceux-ci. Chez le diabétique, un déficit absolu ou relatif en insuline peut conduire à un état grave appelé acidocétose diabétique qui constitue une urgence médicale et peut être mortel s'il n'est pas reconnu. Il ne faut que de petites quantités d'insuline pour inhiber la production de corps cétoniques contrairement aux quantités requises pour le contrôle de l'hyperglycémie.

Une fois à l'intérieur de la cellule, l'insuline provoque des réactions enzymatiques et favorise la production de l'ATP (adénosine triphosphate). Elle stimule la formation de glycogène et la transformation des molécules de glucose en acides gras et en glycérol. En résumé, l'insuline joue un rôle important dans le métabolisme énergétique chez l'être humain. Elle est une hormone anabolisante car elle permet la formation et le stockage des triglycérides dans les cellules adipeuses et dans les hépatocytes.

Le principal stimulus causant la sécrétion d'insuline est l'augmentation de la glycémie secondaire à la consommation de glucides.

Dans le **diabète de type 1**, on retrouve une diminution presque totale de la sécrétion endogène d'insuline puisque les cellules bêta du pancréas sont détruites par un processus auto-immun. Sans insuline, le diabétique de type 1 est sujet à l'acidocétose qui est rapidement fatale.

Dans le **diabète de type 2**, on remarque donc un manque relatif d'insuline. Les quantités d'insuline sécrétées sont insuffisantes pour normaliser les glycémies, mais suffisantes pour prévenir l'acidocétose sauf en de rares circonstances (ex. : infection majeure, prise iSGLT2). Une autre anomalie de la sécrétion d'insuline est observée : en présence d'élévation glycémique, au début de la période post-prandiale les cellules bêta libèrent l'insuline plus tardivement, (retard du pic précoce d'insuline).

Les médicaments appelés sécrétagogues (sulfonylurées ou méglitinides) augmentent la sécrétion d'insuline par le pancréas en présence d'hyperglycémie.

## Diabète de type MODY (Maturity Onset Diabetes Of the Young)

Dans certaines formes héréditaires du diabète de type 2 (MODY), on remarque que la capacité de sécréter l'insuline par les cellules bêta est amoindrie.

**2 à 5 % des diabétiques seraient de type MODY.** Des mutations génétiques (plus de 11 formes ont été décrites) peuvent affecter le transport du glucose au niveau de cellules bêta (anomalies du transporteur de glucose GLUT-2) ou l'extériorisation de l'insuline préformée des vésicules de stockage des cellules bêta. Le diagnostic de MODY permet à certains patients atteints de se passer d'insuline. Dans certaines formes de MODY les sulfonylurées sont suffisamment efficaces pour permettre de ne plus avoir besoin d'insulinothérapie.

## Le rôle du glucagon

### Chez le non diabétique

Le glucagon est une hormone hyperglycémisante puissante. Elle agit sur le foie en stimulant la glycogénolyse et la néoglucogénèse et provoque la libération de glucose par les hépatocytes. En période d'hypoglycémie, le pancréas de l'individu non diabétique réagit en augmentant la sécrétion de glucagon.

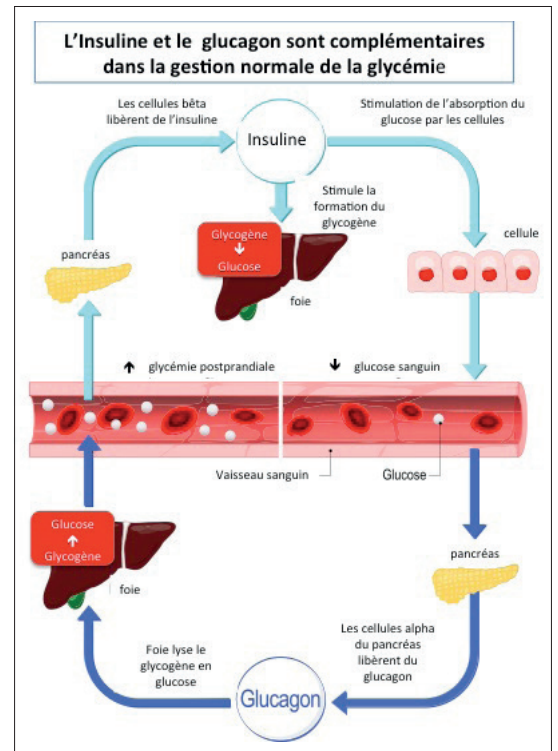
Le glucagon est libéré par les cellules alpha suite à :

- une baisse de la glycémie
- une augmentation de l'activité du système nerveux sympathique
- une élévation du taux d'acides aminés dans la veine porte
- un état de stress.

### Chez le diabétique

Toutefois, autant chez le diabétique de type 2 que chez celui de type 1, les cellules alpha du pancréas sécrètent du glucagon même en présence d'hyperglycémie. De plus chez certains diabétiques, l'augmentation attendue du glucagon en présence d'hypoglycémie est réduite, ce qui les prédispose à des épisodes d'hypoglycémie plus sévère (voir section sur l'hypoglycémie).

Les médicaments de la classe des agonistes des récepteurs du GLP-1 (glucagon-like peptide-1) et de celle des inhibiteurs de la DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) trouvent une partie de leur utilité par leur capacité à réduire les quantités anormales de glucagon en présence d'hyperglycémie.



## Rôle des hormones antagonistes de l'insuline

Lors d'exercice intense, d'infection ou de chirurgie majeure, la sécrétion d'adrénaline est augmentée, et provoque la libération de glucose par le foie. L'adrénaline diminue aussi le transport du glucose sanguin vers les muscles, ce qui favorise l'**hyperglycémie causée par le stress** ou en période d'exercice intense.

L'hormone de croissance est sécrétée de façon pulsatile en fin de nuit et tend à augmenter les glycémies au petit matin. Elle joue donc un rôle dans le **phénomène de l'aube**.



La sécrétion pulsatile de l'hormone de croissance (GH) en fin de nuit explique le phénomène de l'aube

## Une résistance accrue des tissus à l'action de l'insuline

Chez le diabétique de type 2, une résistance accrue de différents tissus à l'action de l'insuline (cœur, foie, reins, muscle etc.) est bien documentée. Il faut donc des quantités plus importantes d'insuline pour abaisser la glycémie chez un diabétique.

Cette résistance des tissus à l'insuline est secondaire à une multitude d'anomalies autant génétiques qu'acquises. L'obésité et l'accumulation de gras abdominal augmentent la résistance à l'insuline. La perte de poids s'accompagne d'une diminution de la résistance à l'insuline.

Les médicaments hypoglycémiants, appelés TZD (thiazolidinédiones), agissent en :

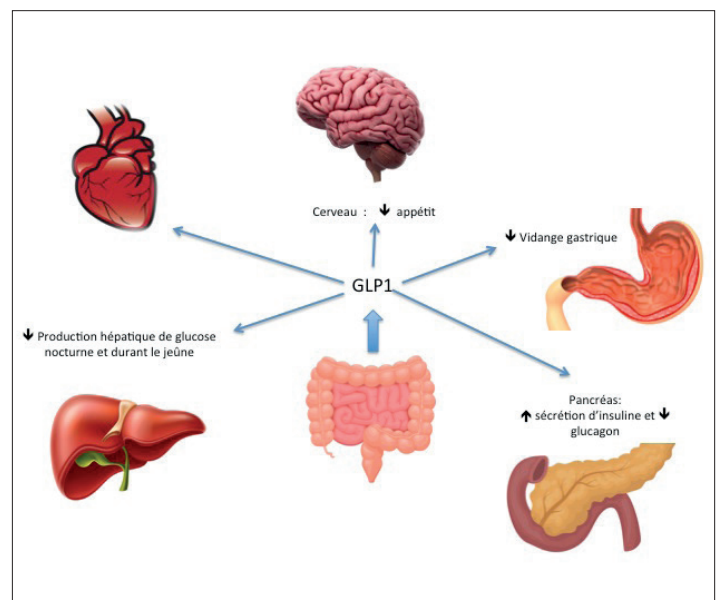
- diminuant la résistance tissulaire à l'insuline
- favorisant le transport du glucose par l'augmentation de l'activité des transporteurs de glucose, appelés GLUT-4, qui sont responsables du transport actif du glucose sanguin vers l'intérieur des cellules.

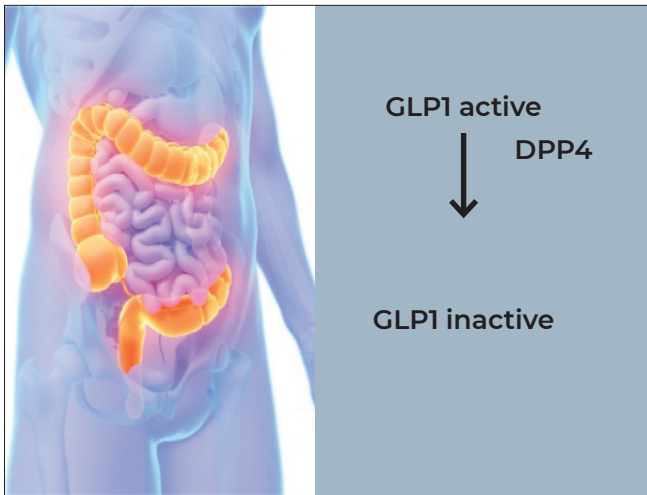
## Le diabète de type 2: le rôle du GLP-1

Il existe une communication entre l'intestin grêle et le pancréas en période postprandiale. Certaines cellules spécialisées de l'intestin, soumises à l'arrivée du glucose alimentaire, produisent localement une hormone appelée GLP-1. Celle-ci provoque la sécrétion d'insuline par les cellules bêta et diminue la production du glucagon. Chez le diabétique, la sécrétion du GLP-1 par l'intestin est altérée.

Les médicaments appelés les agonistes de récepteurs du GLP-1 (oraux ou injectables) ou les inhibiteurs de la DPP-4 parviennent à corriger en partie le manque de GLP-1.

Plusieurs tissus possèdent naturellement des récepteurs du GLP-1. Les agonistes de récepteurs du GLP-1 ont une action sur les centres de contrôle de la satiété et ils diminuent la consommation calorifique, favorisant ainsi la perte de poids.

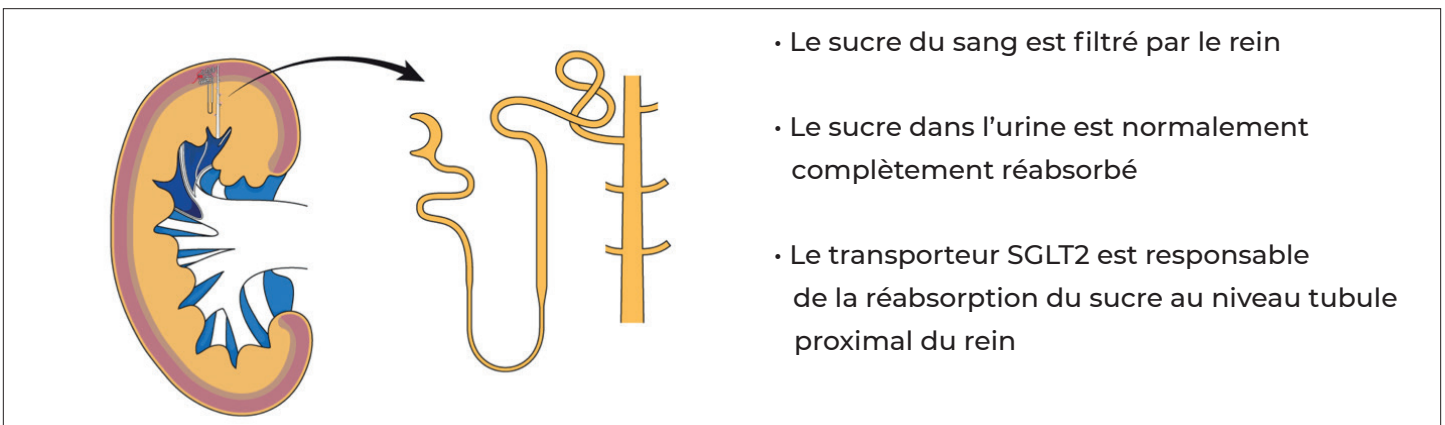




Le GLP1 est inactivé rapidement par l'enzyme DPP4

Le GLP-1 naturel a une durée de vie de quelques minutes seulement. Un enzyme appelé DPP-4 dégrade rapidement le GLP-1. Les médicaments appelés inhibiteurs de la DPP-4 bloquent cet enzyme et diminuent la dégradation du GLP-1. Les agonistes des récepteurs du GLP-1 quant à eux possèdent naturellement une résistance élevée à la dégradation par l'enzyme DPP-4 ce qui augmente considérablement leur demi-vie et leur durée d'action.

## Le diabète de type 2: le rôle du rein et du SGLT2



- Le sucre du sang est filtré par le rein
- Le sucre dans l'urine est normalement complètement réabsorbé
- Le transporteur SGLT2 est responsable de la réabsorption du sucre au niveau tubule proximal du rein

Rôle du SGLT2 au niveau du transport du glucose rénal

Chez l'individu non diabétique, le glucose filtré au niveau rénal est réabsorbé par des transporteurs situés dans les tubules rénaux appelés SGLT (sodium/glucose transporter).

Le SGLT2 est responsable de 90% du transport du glucose filtré par le rein vers le sang. Quant au SGLT1, il joue seulement un rôle d'appoint et ne serait responsable que de 10% de la réabsorption du glucose rénal. Chez les diabétiques on retrouve une activité plus grande des SGLT ce qui favorise l'hyperglycémie

Chez le non diabétique, on ne retrouve pas de glucose dans l'urine malgré les quantités importantes de glucose filtré par le rein chaque jour.

Chez le diabétique, la filtration rénale de glucose est plus importante. Lorsque le diabète est très mal contrôlé, cette glucosurie peut dépasser la capacité des SGLT à réabsorber cette charge accrue de glucose. La glucosurie se manifeste par la polyurie qui est un des symptômes du diabétique en décompensation métabolique.

**Cependant chez les diabétiques de type 1 et 2, la capacité de transport du glucose par le système SGLT est augmentée** (pour des raisons mal élucidées). On peut donc avoir des glycémies élevées sans retrouver de glucose dans l'urine. C'est ce qui explique l'abandon des tests d'urines pour la surveillance du diabète.

En période de jeûne, le rein est aussi un producteur de glucose. On estime que le rein est responsable de 30 à 50 % de l'élévation anormale de la glycémie en période de jeûne.

Des médicaments d'utilisation courante dans le traitement du diabète de type 2 bloquent l'activité du SGLT2 : ce sont les inhibiteurs du SGLT2 qui favorisent la glucosurie. Ils diminuent de ce fait la glycémie et ils affectent négativement la balance calorique (jusqu'à – 400 calories par perte de glucose urinaire par jour). Ils permettent donc le contrôle glycémique et la perte de poids.

### Foie: production anormalement élevée de glucose

Le foie contient normalement des réserves de glucides qui peuvent être mobilisées rapidement en période de jeûne ou lors d'exercice intense.

Chez le diabétique de type 2 en période de jeûne, l'insuline basale ne parvient pas à inhiber totalement la production de glucose par le foie même si la glycémie est normale. Cette résistance du foie à l'insuline explique l'hyperglycémie du diabétique de type 2 en période de jeûne.

La metformine, médicament de base dans le traitement du diabète de type 2, a comme principal mécanisme d'action de diminuer la production anormale de glucose par le foie en période postprandiale ou de jeûne. On pense également que la metformine augmente la sécrétion de GLP-1 par l'intestin.

Nous avons ici volontairement passé sous silence le rôle des adipocytes. Dans la section sur l'obésité et le diabète de type 2, nous traiterons de ce qui relie les adipocytes au pancréas et aux centres cérébraux de la satiété. Nous nous intéresserons aussi aux nouveaux médicaments prometteurs en obésité et utiles pour le traitement du diabète.