

PREMIERE PARTIE : Étude bibliographique

I) Métabolisme du glucose

1. Facteurs de charge glycémique

1.1 Apports alimentaires

Le glucose et d'autres glucides simples comme le fructose et le galactose sont absorbés par les cellules muqueuses du duodénum grâce à des cotransports saturables avec les ions Na⁺.

Ces apports sont régulés au niveau du système nerveux central grâce à des glucorécepteurs permettant le contrôle de la sensation de faim ou de satiété (Silbernagl et Despopoulos, 2001).

1.2 Apports métaboliques

La libération sanguine du glucose se fait grâce à la glycogénolyse et la néoglucogenèse.

La glycogénolyse permet la dégradation du glycogène stocké dans le foie en glucose, elle est stimulée par le glucagon et l'adrénaline.

La néoglucogenèse permet la formation de glucose à partir du lactate, de certains acides aminés (surtout l'alanine et la glutamine), du glycérol et des acides gras libres à nombre impair de carbones. Elle est assurée à 90% par le foie et à 10% par le cortex rénal.

Il existe aussi une libération rapide du glucose en cas d'urgence par la mobilisation des réserves. En effet le stockage du glucose se fait également sous forme lacunaire au niveau des espaces interstitiels. Le glucose sanguin est en équilibre avec le glucose du

milieu interstitiel. Le pouvoir régulateur de 15 litres de liquide interstitiel est considérable mais il n'intervient que lorsque les autres systèmes sont débordés c'est-à-dire en conditions pathologiques (Silbernagl et Despopoulos, 2001).

2. Facteurs de décharge glycémique

2.1 *Utilisation du glucose*

Le glucose est oxydé par différentes voies dont la glycolyse et le cycle de Krebs. Cela va permettre la formation d'ATP qui est un substrat énergétique directement utilisable par les cellules.

Le glucose est aussi dégradé par la voie des pentoses qui permet la production d'oses et de NADPH réduit.

L'entrée du glucose dans les cellules utilisatrices se fait par des transporteurs protéiques spécifiques (cotransport Na⁺-glucose). Au niveau des récepteurs GluT4, l'entrée est stimulée par l'insuline et inhibée par l'oxydation des acides gras ou des corps cétoniques. Ces transporteurs sont saturés lors d'hyperglycémie extracellulaire (Silbernagl et Despopoulos, 2001).

2.2 *Mise en réserve du glucose*

Le glucose est stocké sous 3 formes (Saï et Martignat, 1994) :

- Stockage lacunaire : lors d'hyperglycémie, le glucose pénètre dans le tissu interstitiel extracellulaire après diffusion libre dans la peau, le tissu sous conjonctif sous-cutané et les muscles. Ce secteur est rapidement saturé, on a alors stockage sous forme polymérisée : le glycogène ;

- Stockage sous forme de glycogène : le glucose est stocké dans le foie et le muscle après phosphorylation par la glucokinase puis glycogénogenèse. Le glycogène hépatique est rapidement renouvelé. Ce stockage est indépendant de l'insuline. Dans le

muscle, le glycogène est une réserve énergétique locale et ne peut être utilisé par les autres tissus ;

- Synthèse des triglycérides : voie normale de mise en réserve de tout excédent énergétique dont le glucose.

2.3. *Élimination rénale du glucose* (Rico et Braun, 1985 ; Saï et Martignat, 1994)

Physiologiquement, la filtration glomérulaire du glucose est totale avec le glucose réabsorbé dans le tube contourné proximal. Cependant, il existe une limite à la réabsorption du glucose lorsque le système de transport actif est saturé. On observe alors une glycosurie.

Ce seuil est variable et se situe entre 2 à 3,2g/L chez le chat sain et entre 1,2 et 1,8g/L chez le chien.

3. Régulation neuro-endocrinienne de la glycémie (Saï et Martignat, 1994)

La régulation se fait par un contrôle tissulaire direct et par un contrôle nerveux des glandes endocrines. Au niveau du système nerveux central, la régulation de la glycémie se fait par l'intermédiaire de l'hypothalamus qui contrôle l'hypophyse et par le système neurovégétatif.

- Contrôle tissulaire direct : dans le foie, la stimulation du système nerveux orthosympathique entraîne une libération de noradrénaline qui induit une glycogénolyse hépatique. Dans les muscles striés, les nerfs moteurs sont responsables de l'activité musculaire qui consomme des substrats énergétiques (glycogénolyse locale et utilisation du glucose sanguin). Au niveau du tissu adipeux, on aura une régulation neurovégétative. Dans le tissu adipeux brun, le système orthosympathique permet la libération de chaleur permettant le contrôle de la thermorégulation (Eckert *et al.*, 1999) ;

- Contrôle nerveux des glandes endocrines : au niveau des médullosurrénales, la stimulation du système orthosympathique permet une libération d'adrénaline à effet hyperglycémiant. Au niveau pancréatique, la stimulation du système parasympathique augmente la sécrétion d'insuline contrairement à la stimulation du système parasympathique qui l'inhibe.

4. Régulation hormonale de la glycémie

4.1. *Hormones sécrétées par le pancréas endocrine*

Le pancréas endocrine est composé d'amas cellulaires (îlots de Langerhans) avec en périphérie de l'îlot les cellules alpha (30%), les cellules bêta au centre (60%), les cellules gamma (10%) et les cellules F moins nombreuses. Il va libérer de nombreuses hormones participant à la régulation de la glycémie.

- L'insuline : hormone sécrétée par les cellules bêta des îlots de Langerhans. Il s'agit d'une hormone hypoglycémiant dont la sécrétion est déclenchée par le glucose plasmatique, les acides aminés, les acides gras, les corps cétoniques et le glucagon. Elle va stimuler l'entrée du glucose via des récepteurs au glucose insulino-dépendants dans les cellules sauf dans le foie et le système nerveux. Elle inhibe la production de glucose par le foie et les reins. Une concentration en insuline plus faible inhibe la production de glucagon contrairement à l'augmentation de l'entrée de glucose ;

- Le glucagon : hormone sécrétée par les cellules alpha. Il s'agit d'une hormone hyperglycémiant qui favorise la libération hépatique du glucose (stimulation de la néoglucogenèse, de la glycogénolyse et inhibition de la glycolyse). Il va stimuler la dégradation des triglycérides au niveau du tissu adipeux. Le glucagon va aussi stimuler la sécrétion pancréatique d'insuline ainsi après libération du glucose par le glucagon l'utilisation périphérique du glucose est stimulée par l'insuline.

Sa sécrétion est stimulée par certaines hormones gastro-intestinales, l'hormone de croissance (GH) et les glucocorticoïdes. De plus, l'augmentation de concentration d'acides aminés circulants, la baisse de la glycémie et une stimulation du système

orthosympathique vont stimuler sa sécrétion. Sa sécrétion est inhibée par une augmentation de la glycémie ou de la concentration en acides gras ainsi que par la somatostatine (Silbernagl et Despopoulos, 2001 ; Saï et Martignat, 1994). Les cellules duodénales sécrètent une hormone très voisine : l'entéroglucagon ;

- La somatostatine : hormone sécrétée par les cellules gamma ainsi que par l'intestin et l'hypothalamus. Elle inhibe la sécrétion d'insuline et de glucagon par voie paracrine. Sa sécrétion est stimulée lors de l'augmentation de la glycémie, le glucagon et les peptides gastro-intestinaux (sécrétine, arginine) (Granner, 1995 ; Silbernagl et Despopoulos, 2001) ;

- L'amyline : hormone sécrétée par les cellules bêta. Il s'agit d'une hormone hyperglycémiant ;

- Le polypeptide pancréatique : il est sécrété par les cellules F.

4.2. Autres hormones hyperglycémiantes

- Les glucocorticoïdes (cortisol et cortisone) : Ils sont sécrétés par la zone fasciculée du cortex surrénalien. Ils ont un effet hyperglycémiant par catabolisme des protéines et inhibent en partie l'action de l'insuline (Silbernagl et Despopoulos, 2001) ;

- Les hormones sexuelles : Les progestagènes sont plutôt hyperglycémiant, ils vont augmenter l'action du cortisol et induire une sécrétion d'hormone de croissance par le tissu mammaire.

Les œstrogènes augmentent la glycogénogénèse et inhibent la glycogénolyse et la gluconéogenèse dans le foie. Ils vont stimuler la sécrétion d'insuline et l'utilisation périphérique du glucose (Saï et Martignat, 1994) ;

- L'adrénaline et la noradrénaline : l'adrénaline est sécrétée par la médullosurrénale en cas de stress par l'organisme. C'est une hormone hyperglycémiant à effet rapide qui agit sur les cellules par l'intermédiaire de récepteurs alpha et bêta. Ses effets sont

proches de ceux du glucagon sur le foie mais plus intenses sur les tissus périphériques (Saï et Martignat, 1994) ;

- L'hormone de croissance : hormone sécrétée par le lobe antérieur de l'hypophyse. A court terme, elle stimule l'entrée du glucose, des acides aminés et des acides gras dans la cellule permettant une diminution du glucose et des acides gras circulant (Saï et Martignat, 1994).

Elle a aussi un effet plus tardif en stimulant la lipolyse et en diminuant le nombre de récepteurs à l'insuline. Elle va stimuler aussi la sécrétion d'Insulin Growth Factor (IGF), hormone hypoglycémisante par le foie, le pancréas, les reins et les poumons ;

- Les hormones thyroïdiennes : Elles agissent sur la régulation à long terme en stimulant l'absorption, la libération et l'utilisation du glucose. Elles vont favoriser l'absorption intestinale du glucose et stimuler l'appétit. Elles vont augmenter l'utilisation périphérique du glucose en stimulant la lipolyse, la néoglucogenèse et la glycogénolyse. Elles vont potentialiser les effets des catécholamines (Saï et Martignat, 1994) ;

- Autres hormones : l'hormone antidiurétique, la sérotonine et la prolactine sont des hormones qui ont un effet hyperglycémiant.