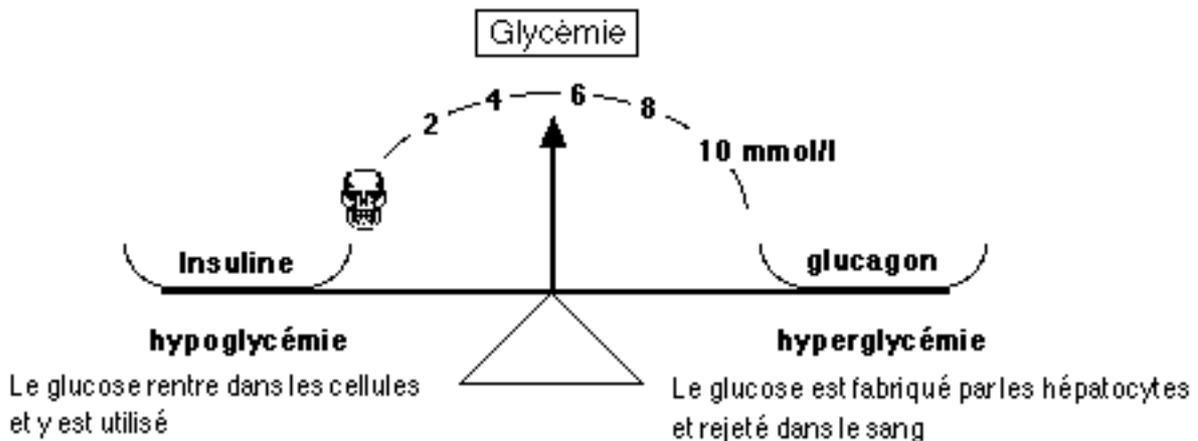


Comment la glycémie est elle régulée ?

La glycémie, quantité de glucose dans le sang, est un facteur primordial pour un bon état de santé. Bien que les apports de glucose soient très variables dans le temps, la glycémie reste toujours comprise, chez l'être humain sain à jeun, entre 4,5 et 6,5 mmol/l. Cette régulation est assurée par les sécrétions endocrines du pancréas qui pénètrent dans le flux sanguin par la veine mésentérique.



Les principales hormones d'origine pancréatique sont au nombre de trois :

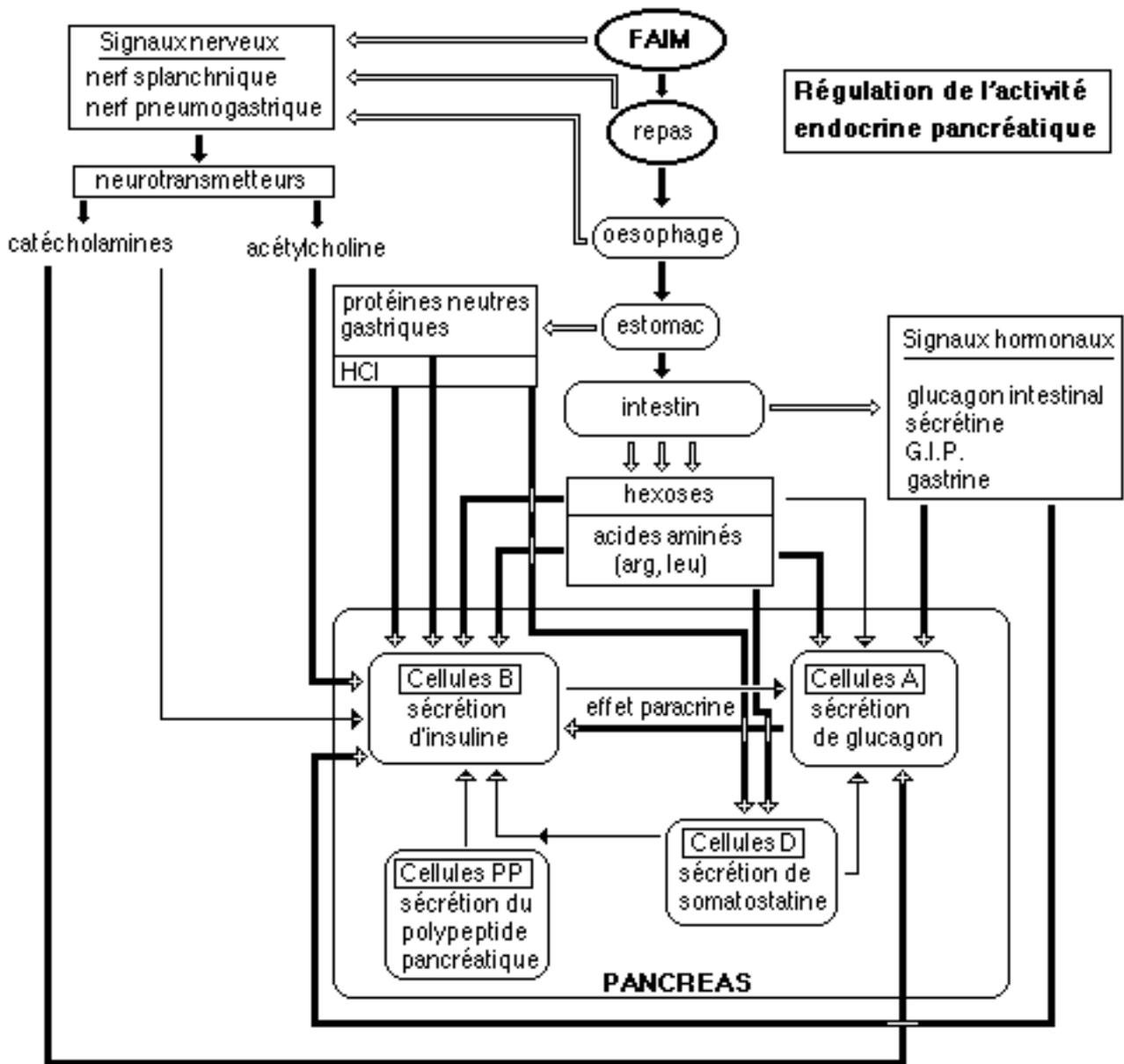
- l'**insuline**: synthétisée par les cellules B, qui est une hormone hypoglycémiante.
- le **glucagon**: synthétisée par les cellules A, est une hormone hyperglycémiante. C'est un facteur antagoniste de l'insuline. Il agit en stimulant la glycogénolyse hépatique. On parle alors d'hormone du jeûne.
- la **somatostatine**: synthétisée par les cellules D, qui est aussi une hormone hyperglycémiante.

Ces hormones n'agissent pas seulement sur le métabolisme glucidique mais exercent également une profonde influence sur le métabolisme des lipides et des protéides. Une perturbation majeure de leur production ou de leur équilibre dynamique, telle que le DNID, va donc avoir des retentissements très généraux et concerner l'ensemble du métabolisme.

On pourrait dire que la régulation de la glycémie commence déjà dès que de la nourriture est vue, caractérisant un réflexe conditionné! En effet, des influx nerveux d'origine cervicale mais également œsophagienne (associés à la déglutition) stimulent, la libération de l'insuline par les cellules B grâce aux terminaisons issues du nerf pneumogastrique droit libérant de l'acétylcholine. Le pancréas est ainsi prévenu par avance de l'arrivée imminente de nourriture dans le duodénum. Au niveau stomacal, une molécule cosécétrée avec l'insuline, l'IAPP, ralentit le passage de la nourriture entre l'estomac et l'intestin. De ce fait, si l'organisme est nourri "en continu" avec pour conséquence une insuliniémie assez élevée, les aliments subissent une rétention gastrique qui empêche l'arrivée d'une trop grande quantité de glucose dans l'intestin.

Dès que le contenu stomacal pénètre dans le duodénum, celui-ci envoie de nombreux signaux hormonaux qui prennent leur origine dans les cellules endocrines de la paroi intestinale. Certaines hormones de l'intestin, comme la somatostatine, inhibent la

sécrétion stomacale, d'autres, telles que la sécrétine, l'entéroglucagon ou la gastrine, stimulent les sécrétions endocrines pancréatiques. Le GIP (Gastric Inhibitory Peptide) cumule ces deux effets.

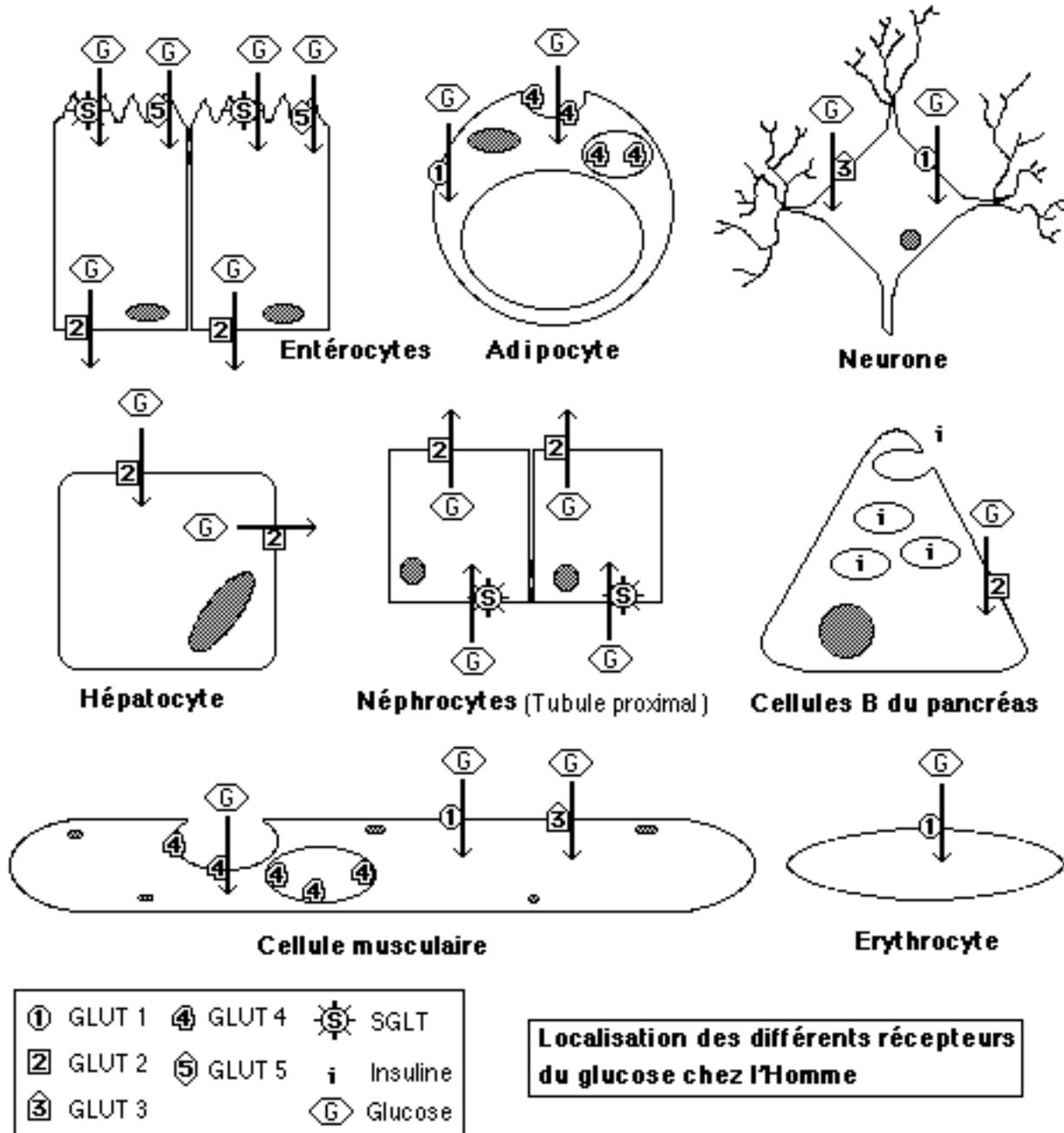


Le glucose du chyle est activement absorbé en même temps que les ions sodium au niveau des microvillosités des entérocytes. Une perméase permet ensuite le rejet du glucose absorbé au pôle basal de ces cellules, accompagnée d'un rejet actif d'ion sodium et d'une entrée de potassium dans la cellule.

Ce sont les oses comme le glucose, mais aussi le fructose, le ribose, le galactose et le mannose qui stimulent fortement la sécrétion et la libération d'insuline par les cellules B (Le foie transformant *in vivo* fructose et galactose en glucose). Les acides aminés issus de la digestion des protéines stimulent eux aussi la production de cette hormone. Simultanément, l'insuline produite inhibe localement (effet paracrine) la production du glucagon. On retrouve donc dans la veine porte une forte concentration en glucose et en insuline.

Chronologiquement, le premier effet de l'insuline va être de favoriser au niveau hépatique la transformation du glucose sanguin en glycogène mis en réserve dans les hépatocytes. Après le foie, l'insuline va agir sur les cellules musculaires qui vont capter le glucose sanguin et le transformer, elles aussi, en glycogène. Les adipocytes, à leur tour, verront leur capture du glucose ainsi que sa transformation en triglycérides stimulée par l'insuline.

La pénétration du glucose dans les cellules est liée à la présence à la surface de celles-ci de récepteurs cytoplasmiques.



Il existe différents types de récepteurs; et l'insuline agit en provoquant l'exocytose de récepteurs GLUT 4 au niveau des cellules qui en sont dotées: on est donc conduit à différencier des tissus non insulino-dépendants (cerveau, rétine, érythrocytes) et des tissus insulino-dépendants (le foie, le muscle et le tissu adipeux) dont les cellules possèdent le GLUT 4.

L'expression de ces récepteurs à la surface des cellules est modulée par le taux sanguin d'insuline. L'entrée du glucose dans les cellules de tissus insulino-dépendants provoque une diminution progressive de la glycémie après le repas. Cette diminution entraîne par rétroaction une baisse de la sécrétion d'insuline, qui est détruite en continu au niveau hépatique par une enzyme, la glutathion insuline transhydrogénase, qui rompt les ponts disulfures reliant les deux chaînes A et B de cette molécule.

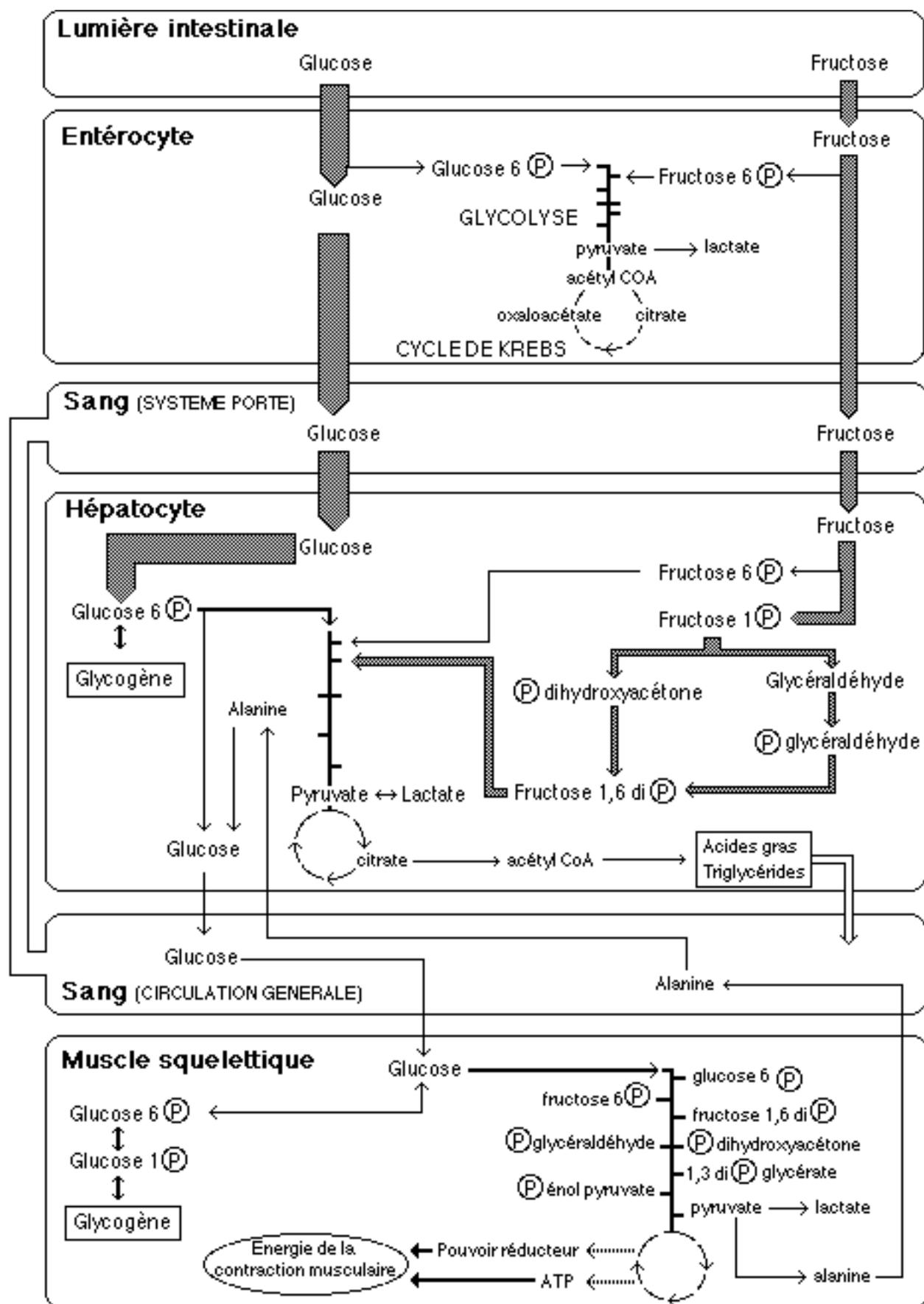
Dans l'organisme, le glucose est utilisé par toutes les cellules: il leur fournit une source d'énergie importante libérée dans une chaîne de réactions de dégradation faisant intervenir de l'ATP jusqu'à obtention d'acide lactique. Cependant, la plupart des tissus peuvent utiliser également à cette fin les corps cétoniques. Le glucose constitue aussi une base de synthèse des acides gras et triglycérides. Le premier stade de métabolisation du glucose dans la cellule est la formation du glucose 6 phosphate (G6P) grâce à l'enzyme hexokinase. Cette molécule sert de substrat à 4 autres enzymes:

- une isomérase qui catalyse la transformation du G6P en G1P pour donner finalement du glycogène
- une enzyme permettant la formation de fructose 6 phosphate, engageant ainsi une biodégradation par glycolyse anaérobie aboutissant à la formation d'acide pyruvique.
- une G6P déshydrogénase permettant la transformation du G6P en phosphogluconolactone dégradé par la voie des pentoses.
- une glucose 6 phosphatase hépatique permettant la libération du glucose et son passage dans le sang en cas de besoin.

Suite à l'action de l'insuline, la glycémie peut descendre en deçà de la normale: c'est alors le glucagon, synthétisé par les cellules A, qui stimulera au niveau hépatique la glycogénolyse et surtout la néoglucogénèse apte à résorber pendant plusieurs heures toute tendance hypoglycémique. Pour cela, le glucagon se fixe à un récepteur membranaire hépatique, et via une protéine kinase AMPc dépendante, il stimule la glycogène phosphorylase et inhibe parallèlement la glycogène synthase.

Chez les mammifères, l'organisme contrôle donc l'équilibre entre la consommation cellulaire du glucose, sa production endogène hépatique et les apports exogènes. Les facteurs hormonaux comme l'insuline et le glucagon, des neurotransmetteurs ainsi que d'autres molécules participent à la régulation du métabolisme glucidique afin de maintenir l'homéostasie (fig. C). Certains des signaux hormonaux favorisant la production d'insuline ont été étudiés dans le but de corriger le DNID. C'est le cas en particulier du GIP (Peptide Inhibiteur Gastrique) qui a donné des résultats décevants, alors que le "glucagon intestinal" (GLP-1) semble plus prometteur.

Les régulations des sécrétions endocrines pancréatiques font donc intervenir de nombreuses molécules d'origines diverses: des hormones, mais aussi des neurotransmetteurs et des produits de la digestion.



Destinée métabolique du glucose et du fructose d'origine alimentaire