

## LES INTERDÉPENDANCES MÉTABOLIQUES DANS LE DIABÈTE

L'organisme humain est un système complexe dont les processus biochimiques sont assurés par une infime quantité de molécules circulant dans le sang appelées hormones. Le pancréas, une glande enveloppée dans un repli de l'intestin, produit de l'insuline, une de ces hormones qui régule le taux du glucose dans le sang (voir figure ci-dessous). Le glucose est un aliment vital pour l'organisme lorsqu'il se trouve en concentration normale (environ 1 g/L), mais il devient une menace lorsqu'il se trouve en concentration excessive.

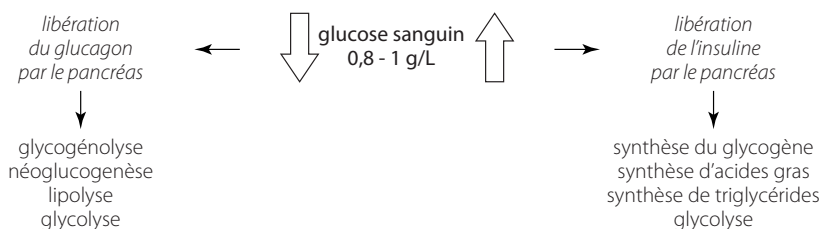
Le glucose en excès dans l'organisme est stocké dans le foie sous forme de glycogène, afin de pouvoir être remis en circulation en cas de besoin. Chez un individu souffrant de diabète apparaissent des désordres métaboliques dont le plus important se produit lorsque le pancréas ne délivre plus assez d'insuline. Une personne est dite diabétique quand sa glycémie (teneur du sang en glucose) est de 1,26 g/L à jeun ou supérieures à 1,3 g/L deux heures après un repas sucré.

On distingue deux principaux types de diabète, selon leur origine :

- Le diabète de type 1, dit diabète insulino-dépendant, qui est la maladie chronique la plus courante chez des sujets jeunes, est une maladie auto-immune dans laquelle le système immunitaire de l'individu attaque et détruit les cellules bêta des îlots de Langerhans pancréatiques sécrétrices d'insuline. Il est donc dû à un défaut de sécrétion de l'insuline. Ce type de diabète nécessite un traitement à base d'injections d'insuline de substitution dans le tissu sous-cutané (hypoderme) pour rétablir l'équilibre glycémique. Il concerne 10 à 15 % des diabétiques. Si elle n'est pas traitée, la maladie peut provoquer un coma, voire le décès.
- Le diabète de type 2, dit non insulino-dépendant, se déclare généralement à l'âge adulte. Il est beaucoup plus fréquent puisqu'il concerne 85 à 90 % de tous les diabétiques. Il résulte à la fois d'un léger déficit de sécrétion d'insuline (insulinopénie) et d'une insulino-résistance en raison d'un défaut de sensibilité à l'insuline des tissus cibles (essentiellement cellules des muscles striés et du tissu adipeux). Il est associé à une obésité dans 80 % des cas. Le glucose est moins bien capté et moins bien métabolisé. Le diabète de type 2 est le plus souvent en partie génétiquement déterminé mais associé à des facteurs environnementaux, en particulier le surpoids, le manque d'activité physique, plus accessoirement la nature des glucides et des lipides de l'alimentation. Ce type de diabète peut-être maîtrisé par un régime alimentaire adapté, des médicaments par voie orale et des exercices physiques réguliers.

### Régulation normale de la glycémie

La glycémie est régulée, d'une part, par l'apport alimentaire de glucose et, d'autre part, par la synthèse du glucose (mobilisation des réserves énergétiques) et son utilisation métabolique (stockage et dégradation). Comme le montre la figure 1.12<sup>1</sup>, une élévation de la glycémie provoque l'intervention de l'insuline qui a pour effet de rétablir le taux normal de glucose dans le sang en stimulant, entre autre, la glycogénèse (en activant la glycogène synthétase et en inhibant en retour la glycogène phosphorylase) et la pénétration du glucose dans les cellules. Le glucose, véhiculé par le sang, est pompé par le foie (et de façon moindre dans les muscles et plus faiblement encore dans les tissus adipeux...) pour y être transformé et mis en réserve sous forme de glycogène (c'est la glycogénèse). L'insuline augmente également l'élimination urinaire du glucose. Lorsque la consommation alimentaire de sucre est supérieure aux capacités de réserve de l'organisme, le foie transforme l'excès en acides gras et en triglycérides. Ceux-ci sont ensuite stockés dans les tissus adipeux. Une baisse de la glycémie engendre la libération du glucagon qui provoque l'effet inverse en stimulant, entre autres, la glycogénolyse au niveau du foie et les muscles et la pénétration du glucose dans le sang et ralentit la dégradation du glucose par la glycolyse.



### Place centrale de la glycémie dans le métabolisme énergétique

Une partie des glucides est apportée sous forme simple (glucose, fructose, galactose, etc.) ou par les diholosides (saccharose, lactose, essentiellement), l'autre partie, en particulier ceux qui sont contenus dans les féculents comme les pommes de terre, est apportée sous forme, plus complexe, de polysides (amidon). Ces derniers devront être hydrolysés avant d'être absorbés au niveau de l'intestin. En effet, seuls les sucres simples peuvent franchir la barrière intestinale et passer dans la circulation sanguine.

Les réponses glycémiques à des quantités identiques de glucides provenant de différents aliments sont variables. La capacité des glucides alimentaires à élever plus ou moins rapidement le taux de glucose dans le sang est définie par un index glycémique (IG), dont la valeur a été fixée à 100 pour le glucose pur ou les glucides très rapidement absorbés (ex. : maltose, saccharose). L'IG permet de définir le pouvoir hyperglycémiant d'un aliment et donc de comparer des aliments glucidiques sur la base de ce critère. Lorsqu'un aliment a un IG supérieur à 50 (ex. : pain blanc, pâte de blé dur bien cuite, riz blanc étuvé, banane, etc.), il est considéré comme hyperglycémiant car il entraîne une sécrétion importante de l'insuline et provoque le stockage du glucose excédentaire sous forme de triglycérides.

La notion d'IG a bouleversé la classification classique sucre rapide/sucre lent, car l'amidon (sucre complexe) donne en fait un IG élevé à certains aliments (pain, riz blanc ou purée de pommes de terre), alors que le fructose (sucre simple n'a qu'un IG faible comparable à celui des lentilles.

L'IG est particulièrement intéressant pour les patients diabétiques qui doivent contrôler régulièrement leur glycémie en privilégiant des aliments à IG bas et moyen. Une alimentation trop énergétique, c'est-à-dire trop riche en glucides rapidement absorbés et en lipides, favorise l'apparition de diabète de type 2. Pour un aliment, un IG faible est donc un bon IG. C'est le cas de la plupart des sources de glucides complexes (légumes secs, pâtes alimentaires, céréales complètes, haricots blancs, voire certains fruits comme les pommes, poires, oranges). Cependant, un même aliment aura un IG différent selon son degré de mûrissement (dans le cas des fruits), la manière dont il est préparé (l'IG augmente avec la cuisson) et sa transformation (cas des aliments raffinés), selon son mode de consommation (isolé ou au cours d'un repas mixte) ou encore en fonction des aliments auxquels il est associé (graisses, protéines et fibres, notamment). Ainsi, par exemple, la pomme de terre cuite au four a un IG bas alors que la purée a un indice élevé. Le riz complet (contenant 9 % de fibres) a un IG de 50, alors que celui du riz blanc (3 % de fibres) est de 70.

Le fructose est absorbé plus lentement que le glucose et disparaît deux fois plus vite de la circulation sanguine. Il est métabolisé principalement dans le foie (par une voie spécifique dont la première étape enzymatique est catalysée par la fructokinase dont la vitesse est très supérieure à celle de la glucokinase et de l'hexokinase) et très peu par les reins, les muscles et les tissus adipeux. De plus, le métabolisme du fructose est essentiellement indépendant de l'insuline, contrairement à celui du glucose. Il produit, à quantités équivalentes, seulement une augmentation de la glycémie et une réponse insulémique moindres que celles du glucose, aussi bien chez les non diabétiques

que chez les diabétiques ayant une régulation « raisonnable ». L'insuline n'est pas nécessaire pour le métabolisme du fructose. Il s'en suit que le fructose est mieux toléré chez certaines personnes diabétiques. De plus, le fructose pris en petites quantités, favorise l'assimilation du glucose par le foie et donc l'accumulation de glycogène, probablement par stimulation de l'activité de la glucokinase hépatique. Cependant, l'effet négatif d'une prise importante de fructose conduit à une saturation de la voie glycolytique dont les intermédiaires deviennent des substrats de la synthèse des triglycérides : le dihydroxyacétone phosphate est converti en glycérol et l'acétyl-CoA entre dans la voie lipogénique pour donner des acides gras d'où une hypertriglycéridémie postprandiale.

Le glucose est absorbé rapidement et totalement dans l'intestin. Ce transport, conditionné par les concentrations de glucose de part et d'autre de la membrane, est sous la dépendance de transporteurs membranaires du glucose qui sont considérablement stimulés par l'insuline. Les tissus qui utilisent le glucose sont très ubiquitaires et en dehors du foie, les muscles, l'intestin et surtout le cerveau, sont de très gros consommateurs.

Les réponses glycémique et insulinémique du saccharose sont comparables à celles du glucose.

### **Traitement médicamenteux du diabète de type 2**

Dès le diagnostic du diabète, la prise en charge du diabétique de type II doit commencer d'abord par des mesures hygiéno-diététiques qui améliorent la sensibilité à l'insuline, puis par des mesures médicamenteuses, en respectant des étapes successives jusqu'à l'insulinothérapie. Celle-ci n'est indiquée que lorsque les autres thérapeutiques ne permettent pas d'atteindre le contrôle glycémique.

Il y a 3 classes majeures de médicaments antidiabétiques oraux :

- Les médicaments de l'insulinorésistance comme la Metformine (famille des biguanides) qui n'agissent pas sur la sécrétion d'insuline mais qui améliorent l'efficacité de l'insuline présente dans le sang. Ils favorisent l'utilisation du glucose par le foie (principalement) mais aussi par les muscles et les tissus adipeux (graisses).

Par ailleurs, ils abaissent l'hyperglycémie par inhibition de la néoglucogenèse hépatique et par diminution de l'absorption intestinale du glucose.

- Les insulinosécrétagogues qui stimulent la sécrétion d'insuline comme les sulfamides hypoglycémisants qui agissent en stimulant la sécrétion d'insuline du pancréas, les glinides qui agissent comme les sulfamides hypoglycémisants mais avec une durée d'action plus courte et qui doivent donc être pris après les repas.

Ces médicaments agissent directement sur les cellules bêta des îlots de Langerhans pancréatiques, et la liaison à leur récepteur entraîne la stimulation de la sécrétion d'insuline.

- Les médicaments qui réduisent l'absorption des sucres au niveau de l'intestin comme les inhibiteurs des alpha-glucosidases qui ralentissent la transformation de la majorité des glucides alimentaires complexes en glucose et leur passage dans le sang.