

EIA ENDOCRINOLOGIE

# **PHYSIOPATHOLOGIE ET EXPLORATION DES DIABÈTES**

Enseignement dirigé du 22 janvier 2021

## Cas clinique N°1

- Age : 18 ans
- État nauséeux depuis 15 jours
- Vomissements depuis 24H
- Troubles de la conscience depuis 2 à 3 heures
- Perte de 6 kg depuis un mois
- Fatigue importante : se lève 4 à 5 fois par nuit pour boire ou uriner
- Tension artérielle basse
- Respiration profonde et rapide
- Respiration avec odeur d'acétone

|                                    |                          |
|------------------------------------|--------------------------|
| <b>Glycémie</b>                    | 25 mmol/L                |
| <b>pH</b>                          | 7,08                     |
| <b>PaCO<sub>2</sub></b>            | 25 mmHg (N= 40)          |
| <b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b> | 10 mmol/L (N = 25)       |
| <b>Triglycérides</b>               | 6 mmol/L (N< 1,5 mmol/L) |
| <b>Glucose et corps cétoniques</b> | Présence dans les urines |

### Question 1 : Décrire le tableau métabolique qui correspond à ces résultats biologiques

La patiente présente :

- Une **acidocétose diabétique** avec carence aiguë en insuline. On le voit dans le diabète de type 1, maladie auto-immune due à la destruction des îlots de Langerhans.

#### Tableau métabolique : l'acido-cétose diabétique

- **Acidocétose diabétique**, car hyperglycémie

#### Hyperglycémie

« Trou anionique » :  $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) > 12 \text{ mmol/l}$  :  
Présence d'anions indosés

- Acidose métabolique pH artériel < 7,40  
PCO<sub>2</sub> < 35 et HCO<sub>3</sub> < 25

#### Acidose métabolique:

pH artériel < 7,40  
pCO<sub>2</sub> < 35 mmHg  
[HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] < 25 mmol/l

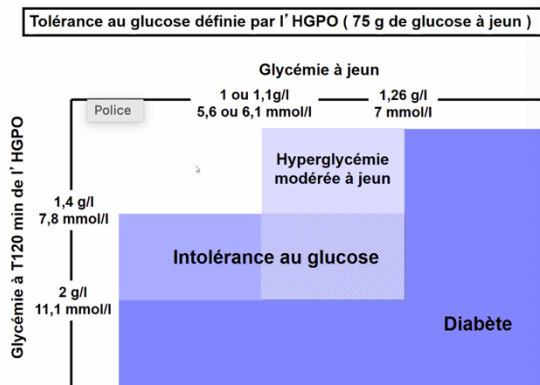
$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{\text{PaCO}_2}$   
(Henderson- Hasselbach)

- **Trou anionique** : le glucose prend bcp de place dans le plasma, donc trou anionique.
- Présence de corps cétoniques plasmatiques et urinaires
- **Hypertriglycérémie** : par défaut d'activation de la LPL adipocytaire

## Glycémie : généralités

### Quel est la glycémie normale ?

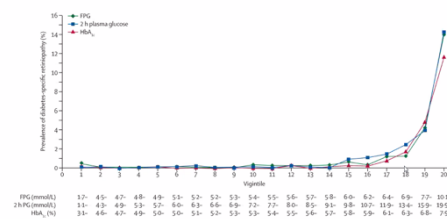
- >>> A jeun < 1,1 g/l (6,1 mmol/L) OMS
- >>> Diabète à jeun < 1,26 g/L (7 mmol/L)



- On peut avoir une haute glycémie à jeun sans être diabétique, on parle d'**hyperglycémie modérée à jeun**.
- L'intolérance au glucose et l'hyperglycémie modérée à jeun entraîne un risque de diabète.

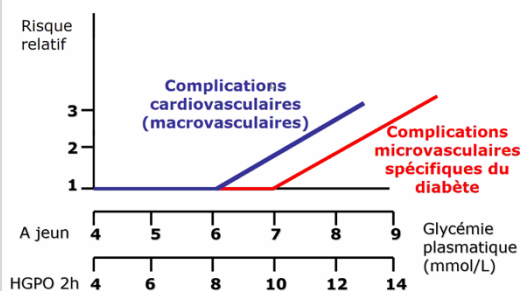
- **Pourquoi ces valeurs d'hyperglycémie ont-elles été choisies ?** Risque de rétinopathie à partir de ces valeurs (complications possibles à partir de ces valeurs).

### Pourquoi ces valeurs seuils d'hyperglycémie ont-elles été choisies pour le diagnostic du diabète



Nolan CJ et al. Lancet 2011

### pour le diagnostic des états « pré-diabétiques »



- Le risque relatif augmente pour les **complications cardio-vasculaires**, d'où la mise en place des valeurs vu précédemment.

En pratique on diagnostique un diabète quand :

- La glycémie à jeun est > 1,26 g/L (7 mmol/L)
- OU
- La glycémie à n'importe quel moment de la journée est > 2 g/L (11,1 mmol/L).
- La glycémie doit être vérifiée en l'absence de symptômes.

### Quels sont les symptômes de l'hyperglycémie ?

- **Polyurie et la polydipsie** (seuil de réabsorption rénale du glucose 1,60-1,80 g/L)
- **Troubles visuels** : le cristallin se gorge de glucose, la vue rétablit après normalisation glycémique. Apparition d'un flou visuel

### Question 2 : Pourquoi la malade est-elle déshydratée ?

Finalement, la déshydratation est la conséquence :

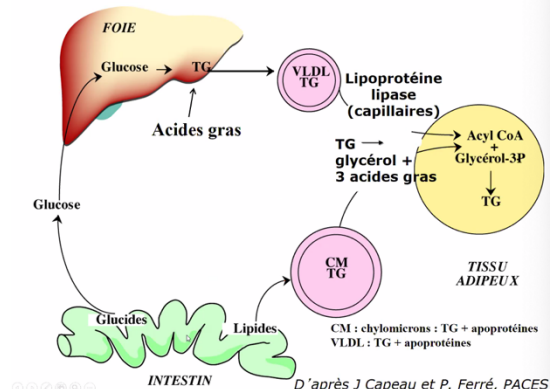
- de la **diurèse osmotique**
- **Polypnée** qui peut être responsable d'une perte de 2L par 24H
- **Vomissement fréquents** perte de 1 à 3 L

### Question 3 : Pourquoi la PaCO<sub>2</sub> est-elle diminuée ?

- **Les acides cétoniques sont des acides forts**, totalement ionisés au pH du plasma. Cet apport d'ions H<sup>+</sup> plasmatiques provoque une acidose métabolique, lorsque les mécanismes de compensation sont débordés.
- L'élimination rénale des corps cétoniques sous forme de sels de sodium et de sel de potassium est responsable **d'une perte importante de ces 2 cations**.
- L'élimination pulmonaire grâce au système tampon bicarbonate – acide carbonique permet de transformer un acide fort en acide faible volatile. L'hyperventilation n'atteint son maximum que lorsque la réserve alcaline est inférieure à 10 mEq/litre.

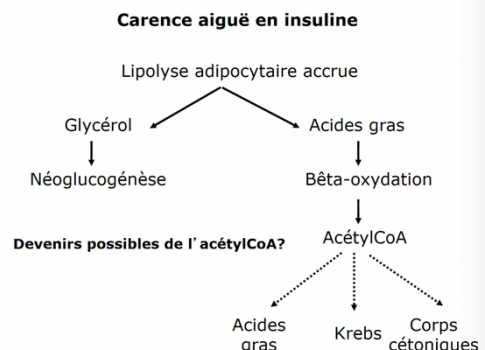
### Question 4 : Pourquoi la triglycéridémie est-elle augmentée ?

Absence d'insuline donc la LPL n'est pas activé, les TG ne peuvent pas entrer dans les adipocytes.



### Question 5 : Pourquoi la patiente a-t-elle perdu poids ?

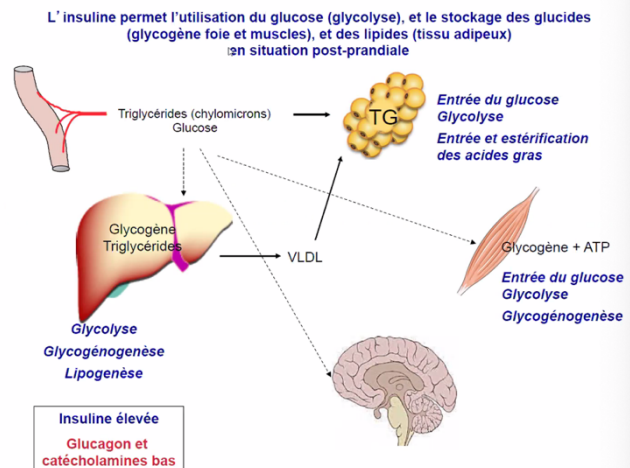
Lipolyse n'est plus freiné car il n'y a plus d'insuline. Pour que l'Ac-coA soit transformé en AG il faut la présence d'insuline.



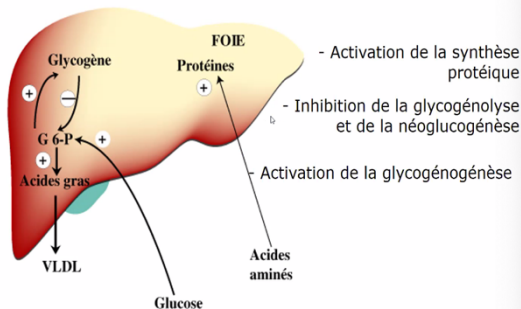


## Question 6 : Quelles sont les dysrégulations métaboliques en cause ?

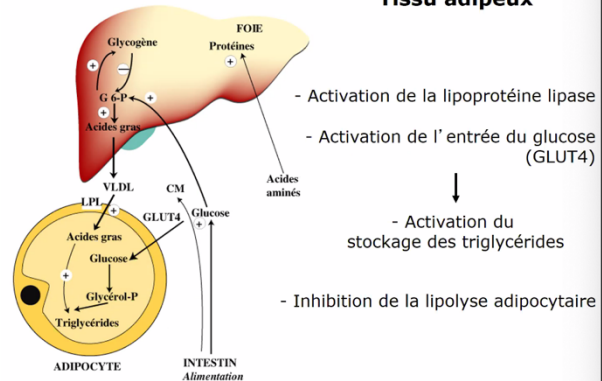
- L'insuline permet la glycolyse, et le stockage de glycogène et de TG
- Au nv du foie, l'insuline fait entrer le foie dans les cellules, les AA sont aussi stockés sous forme de PN dans le foie (+lipolyse)
- Dans le muscle, l'insuline stimule l'entrée de glucose dans le muscle (pareil pr les AA).



### Principaux rôles métaboliques de l'insuline Foie



### Principaux rôles métaboliques de l'insuline Tissu adipeux



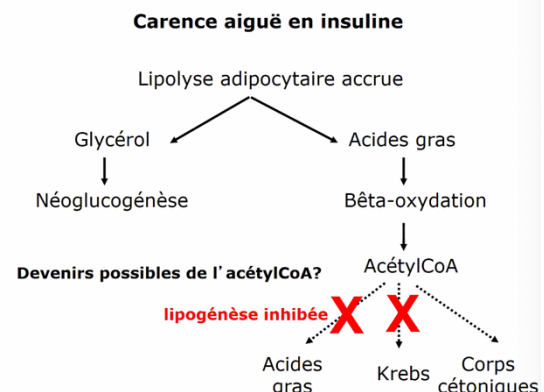
## Carence aiguë en insuline

### → Production hépatique de glucose par la glycogénolyse et la néoglucogénèse

- Substrats de la néoG : AA issus de la protéolyse musculaire, glycérol issu de la lipolyse adipocytaire.

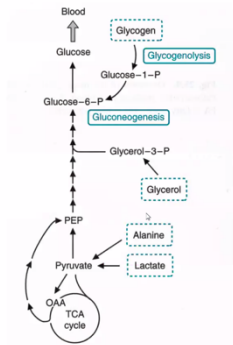
### → Diminution de l'entrée du glucose dans le muscle et dans le tissu adipeux.

### → Diminution de l'entrée du glucose dans le muscle et dans le tissu adipeux → hyperglycémie.

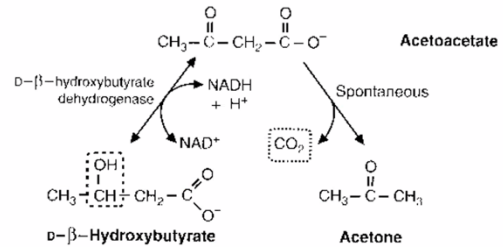


## Quelques rappels :

En l'absence d'insuline, dans le foie, la néoglucogénèse utilise l'oxalo-acétate: le cycle de Krebs est inhibé



## Les corps cétoniques

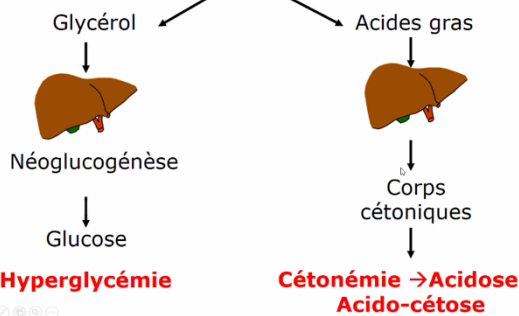


Odeur acétonique de l'haleine lors de la cétose diabétique

## Carence totale en insuline

### Carence totale en insuline

Lipolyse adipocytaire: dégradation des triglycérides adipocytaires



## A RETENIR :

### L'acidocétose diabétique : présentation clinique

- Apparition en quelques jours
- Syndrome polyuro-polydipsique, troubles visuels liés à l'hyperglycémie
- Amaigrissement, lié à la carence en insuline (protéolyse musculaire, lipolyse)
- Troubles digestifs, liés à la cétose
- La polypnée, les troubles de la conscience liés à l'acidose et la déshydratation.

## Traitements :

- Réhydratation
- Insulinothérapie (risque = mort)

## Diabète de type 1

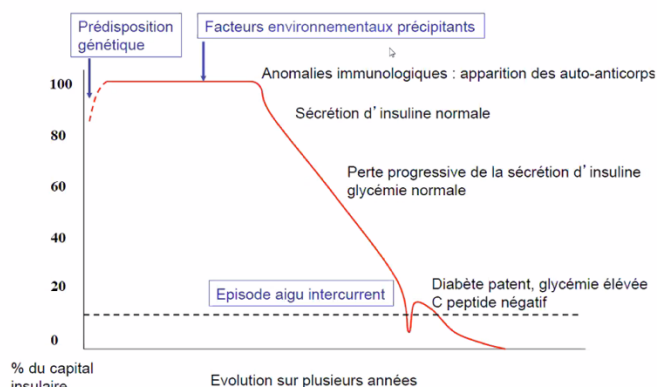
- Anciennement diabète insulino-dépendant ou diabète insulino-prive
- Environ 10% de l'ensemble des diabétiques en France
- Augmentation de l'incidence dans le monde et gradient Nord-Sud surtout dans les pays développés
- Le plus souvent avant 20 ans – autres formes : LADA (latent autoimmune diabetes in adults)
- Maladie auto-immune et inflammatoire chronique due à la destruction des cellules Bêta du pancréas endocrine
- Associée à l'apparition d'une auto-immunité anti-îlots cellulaire et humorale avec déficit de l'immunorégulation
- Présence d'autoAc : anti-GAD (glutamate decarboxylase, enzyme des neurones GABAergiques), anti-insuline et anti-IA2 (tyrosine phosphatase)
- Terrain génétique prédisposant
- Facteurs viraux suspectés.

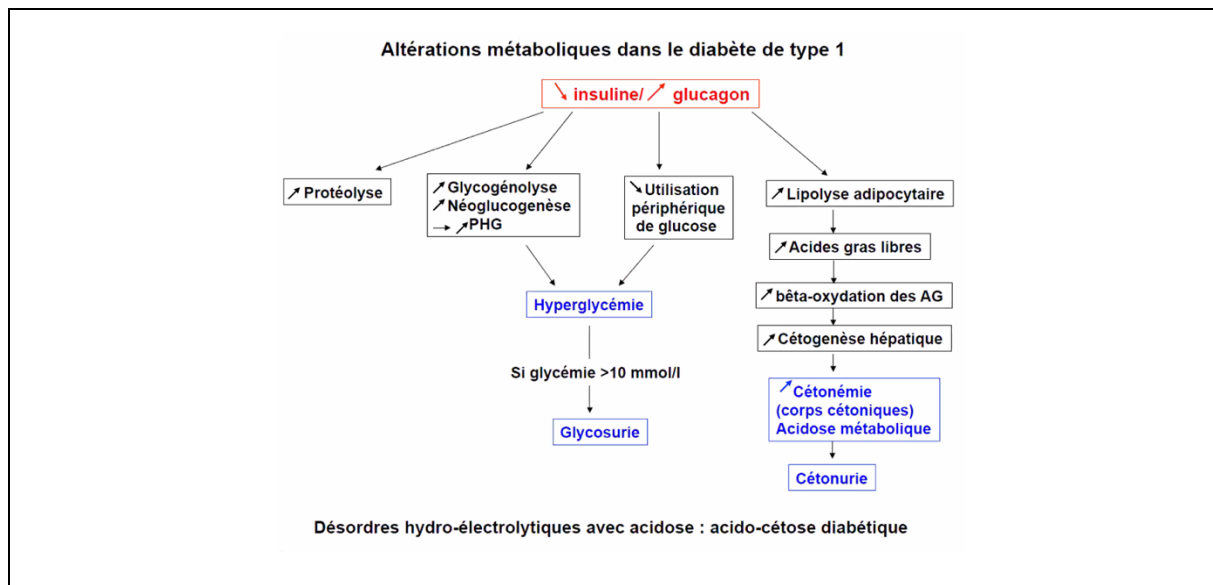
## Maladie auto-immune :

- Rôle des antigènes de l'environnement : lait (insuline bovine dans le lait), céréales (gluten)
- Rôle des facteurs viraux : mimétisme moléculaire entre virus (coxsackie, rubéole, CMV) et protéines exprimées par cellules Bêta.
- Activation des lymphos T requiert présentation des auto-antigènes aux cellules T par les molécules CMHII : soit exprimées par cellules Bêta soit par cellules présentatrices d'antigène dans le pancréas.
- Destruction des cellules Bêta par lymphos T effecteurs CD4 et surtout CD8 cytotoxiques qui infiltrent le pancréas : mort cellulaire par voie Fas-L active le récepteur de mort Fas et par la voie TNF-alpha qui induisent l'apoptose des cellules Bêta.
- Effet protecteur des T régulateurs.

## Diabète de type 1

Evolution temporelle du capital insulaire chez les patients diabétiques de type 1





## Cas clinique N°2

- 70 ans
- État de fatigue depuis 15 jours suite à une gastro qui a entraîné une diarrhée et des vomissements importants
- Présente des troubles de la conscience, des nausées et une polyurie depuis 24H
- Obésité : 100 kg, 1m70
- Désorientation spatio-temporelle
- Déshydratation majeure
- Pouls rapide, respiration normale

|                                    |                |
|------------------------------------|----------------|
| <b>Glycémie</b>                    | 35 mmol/L      |
| <b>pH</b>                          | 7,4            |
| <b>PaCO<sub>2</sub></b>            | 40 mmHg        |
| <b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b> | 25 mmol/L      |
| <b>Bandelette urinaire</b>         | Glycosurie +++ |
| <b>Cétonurie</b>                   | 0              |

### **Question 1 : De quelle maladie métabolique est atteint le patient ? Argumenter**

- Patient **diabétique**
- **Décompensation hyperosmolaire du diabète de type 2**
- Le patient présente **une insulino-résistance**. La capacité, même partielle, de l'insuline à inhiber la lipolyse permet d'éviter la cétogenèse (car présence d'un peu d'insuline)
- L'hyperglycémie est majeure, avec **une production hépatique de glucose augmentée et un déficit d'entrée**.
- La moitié des patients obèses dvp un diabète, car l'excès de gras (notamment androïde), entraîne une insulino-résistance.
- Prévalence faible chez les jeunes, mais augmente avec l'âge. Plus fréquent chez les hommes par rapport aux femmes du fait de la répartition différente.

### **Question 2 :**

#### **Carence aiguë en insuline relative et non totale :**

- Production hépatique de glucose par la glycogénolyse et la néoglucogenèse
- Comme présence d'un peu d'insuline, on peut refaire des AG

### **Question 3 :**

- **Gastroentérite**
- **Été**

#### **Décompensation hyperosmolaire du diabète de type 2**

- La capacité, même partielle, de l'insuline à inhiber la lipolyse permet d'éviter la cétoгенèse
- L'hyperG est majeure, avec une production hépatique de glucose augmentée et un déficit d'entrée du glucose dans le muscle et le tissu adipeux.
- L'hyperG majeure entraîne une glycosurie massive et une grande déshydratation : troubles de conscience (coma hyperosmolaire) insuffisance rénale.

### **Diabète de type 2**

- Anciennement diabète non-insulino dépendant ou diabète gras ou diabète de l'âge mur
- Relation très forte avec l'obésité : environ la moitié des obèses développeront un diabète, 80% des diabétiques sont ou ont été obèses
- Type d'obésité : androïde

>>> mesure du tour de taille > 94 cm chez l'homme

>>> > 80 cm chez la femme

- Facteurs génétiques
- Autres facteurs de risque lié à l'environnement :

>>> facteurs nutritionnels : excès calorique, excès acide gras saturés, excès glucides simples

>>> âge (atteinte mitochondriale)

>>> sédentarité (atteinte mitochondriale musculaire)

>>> carence nutritionnelle pendant la vie fœtale.

## Prévalence du diabète en France

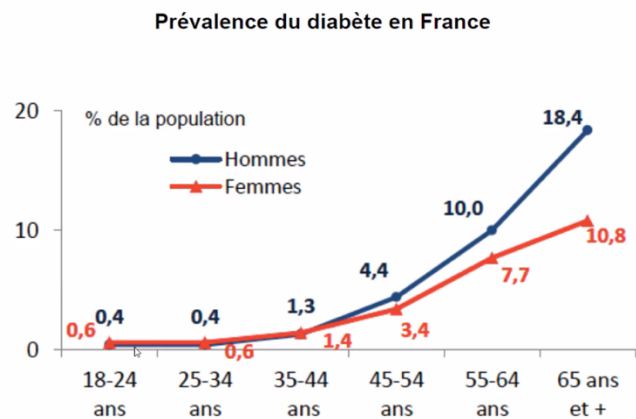


Figure 39 : Prévalence du traitement pour diabète par âge et par sexe

## Les facteurs génétiques dans le diabète de type 2

### Diabète de type 2

- **Maladie à forte composante génétique** : 90% de prévalence chez les jumeaux monozygotes
- **Maladie polygénique** : combinaison de plusieurs défauts génétiques ou de l'action simultanée de plusieurs allèles défavorables
- **Maladie multigénique** : différentes combinaisons de défauts génétiques.
- Le nombre de « loci de susceptibilité majeurs ou mineurs » n'est pas connu.
- **Composante d'insulino-résistance** :

>>> facteurs génétiques

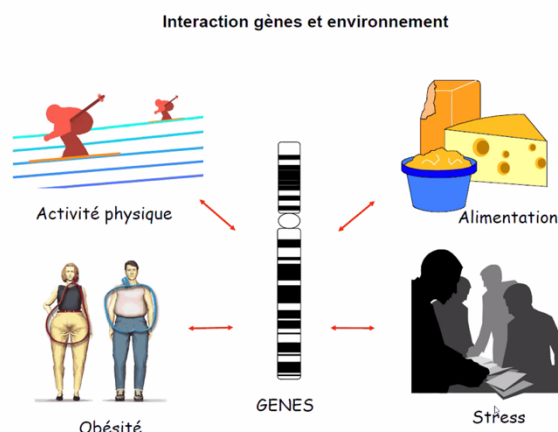
>>> facteurs acquis : environnement (alimentation, poids, sédentarité)

- Composante d'insulinopénie

>>> facteurs génétiques

>>> facteurs acquis : glucotoxicité et lipotoxicité

## Interaction gènes et environnement



## Diabète de type 2 : physiopathologie

### Diabète de type 2: physiopathologie

#### Altération des sécrétions endocrines

↳ Insuline (anomalies quantitatives et qualitatives)

↗ Glucagon



+

#### Diminution de l'action de l'insuline

↳ Entrée du glucose dans les cellules

↗ Acides gras  
↗ Inflammation

↗ Production de glucose



### Diabète de type 2: physiopathologie

#### Altération des sécrétions endocrines

↳ Insuline (anomalies quantitatives et qualitatives)

↗ Glucagon



**HYPERGLYCEMIE**

+

#### Diminution de l'action de l'insuline

↳ Entrée du glucose dans les cellules

↗ Acides gras  
↗ Inflammation

↗ Production de glucose



### Diabète de type 2: physiopathologie INSULINORESISTANCE

Facteurs génétiques (2,3)

• Antécédents familiaux

92 % des diabétiques de type 2 sont insulino-résistants (1)

Facteurs environnementaux (2,3)

• Régime alimentaire  
• Obésité  
• Manque d'exercice

(1) Haffner SM et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care 1999;22:562-8.

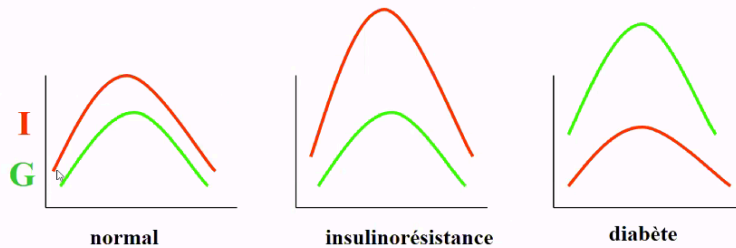
(2) Bloomgarden ZT. Insulin resistance: current concepts. Clin Ther 1998;20(2):216-31.

(3) Grosse L.C. Insulin resistance: the fundamental trigger of type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 1999;1(Suppl. 1):S1-S7.

## Physiopathologie diabète de type 2

### PHYSIOPATHOLOGIE DIABETE DE TYPE 2

#### 1) Insulinorésistance + Insulinopénie



Courbe A : patient normal

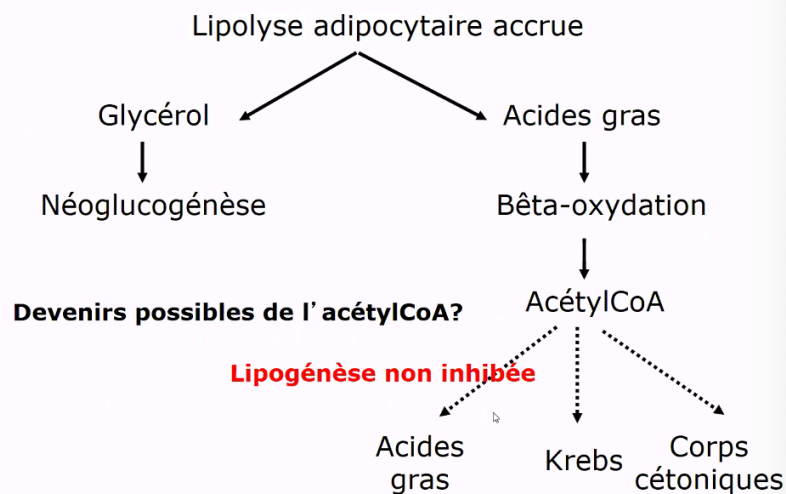
Courbe B : patient résistant a glycémie : à jeun ok mais pas en post prandial

Courbe C : diabète dans les 2 cas (à jeun et en post prandial)

#### 2) Facteurs génétiques + environnementaux

### Carence aiguë en insuline relative et non totale

#### Carence aiguë en insuline relative et non totale



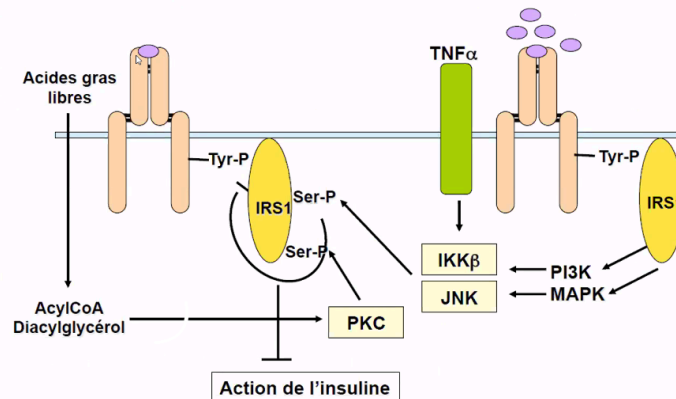
### Comment apprécie-t-on en pratique l'insulino-résistance ?

- Au plan théorique, en mettant en évidence l'inadéquation entre les taux de glycémie et d'insulinémie.
- En pratique, augmentation du tour de taille et hyperTG



## Mécanismes moléculaires de la résistance à l'insuline

Mécanismes moléculaires de la résistance à l'insuline



**Trop d'AG induit cascade de phosphorylation. blocage de la signalisation insulinique**

### → définition : diminution de la réponse à l'insuline

- En pratique : soit réponse biologique normale requérant une quantité d'insuline élevée (normoglycémie au prix d'un hyperinsulinisme)
- Soit réponse biologique insuffisante pour l'insulinémie (intolérance au glucose ou diabète avec des insulinémies élevées).

### → Evaluation en pratique :

- Hyperinsulinémie en regard de la glycémie
- Tests simples : utilisant glycémie et insulinémie à jeun
- Tests dynamiques

→ En clinique, la résistance à l'insuline est évaluée par l'effet de l'insuline sur la glycémie.

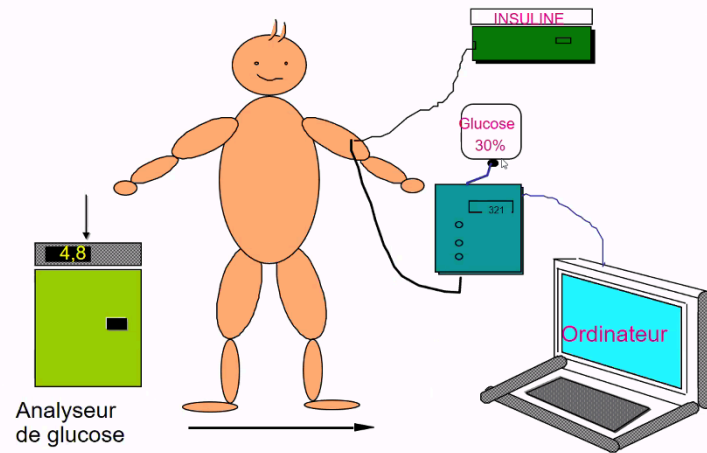
## L'insulino-résistance est appréciée en pratique par l'inadéquation entre les taux de glycémie et d'insulinémie

- Clamp euglycémique hyperinsulinémique : « gold standard »
- Test de tolérance insulinique: bolus IV de 0,1U/kg d'insuline, glycémie mesurée à -5, 0, 3, 5, 7, 10 et 15 min et calcul de  $\Delta G/G_0$
- HOMA:  $\text{Glycémie (mmol/l)} \times \text{Insulinémie (mU/l)} / 25 > 3$
- Index M. Laville et al, *Diabetes Metab* 2008:  
 $12 \times (2,5 \times (\text{HDL-C/Chol total}) - \text{AGL}) - \text{Ins à jeun} < -1,26$
- Insulinémie > 15 mU/l à jeun;  
> 100 mU/l à T120min de l' HGPO (ou post prandial)
- Diabète de type 2 avec insulinothérapie > 1,5 U/kg/j

## Mesure de l'insulino-résistance en recherche clinique

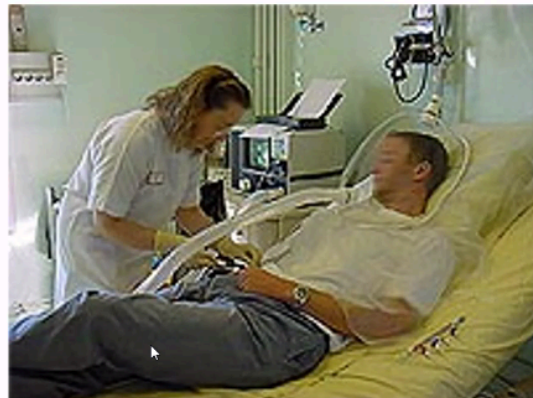
### Mesure de l'insulino-résistance en recherche clinique

Clamp euglycémique hyperinsulinémique



## Champ couplé à une calorimétrie indirecte

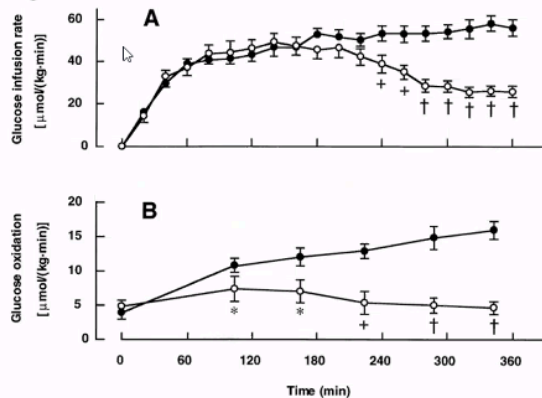
Centre de recherches en  
Nutrition Humaine de Lyon  
(Pr Laville)



La mesure de la consommation d'oxygène et de la production de CO<sub>2</sub> permet de calculer la part respectives de l'oxydation des glucides et des lipides dans le métabolisme énergétique

## Effets de l'augmentation des AG libres circulants sur la sensibilité à l'insuline

Figure 1

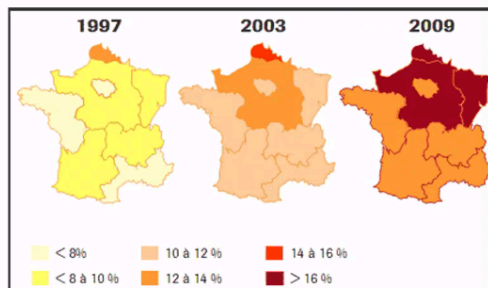


○ Perfusion ou non ● de triglycérides et d'héparine (activateur de la LPL) chez des volontaires sains soumis à un clamp euglycémique hyperinsulinique

## La lipotoxicité, facteur d'insulino-résistance

### La lipotoxicité, facteur d'insulino-résistance

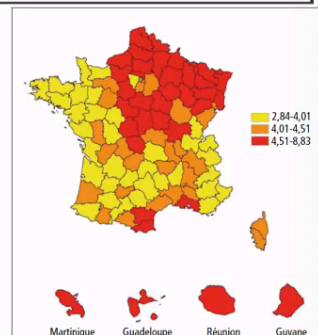
#### Prévalence de l'obésité en France



#### Prévalence du diabète en France

Diabète traité en 2009: prévalence moyenne en France = 4,4%

(1998: 2,1%; 1998-2000: 2,7-3%)



Fagot-Campagna, institut de veille sanitaire, nov 2010

## Répartition tissu adipeux

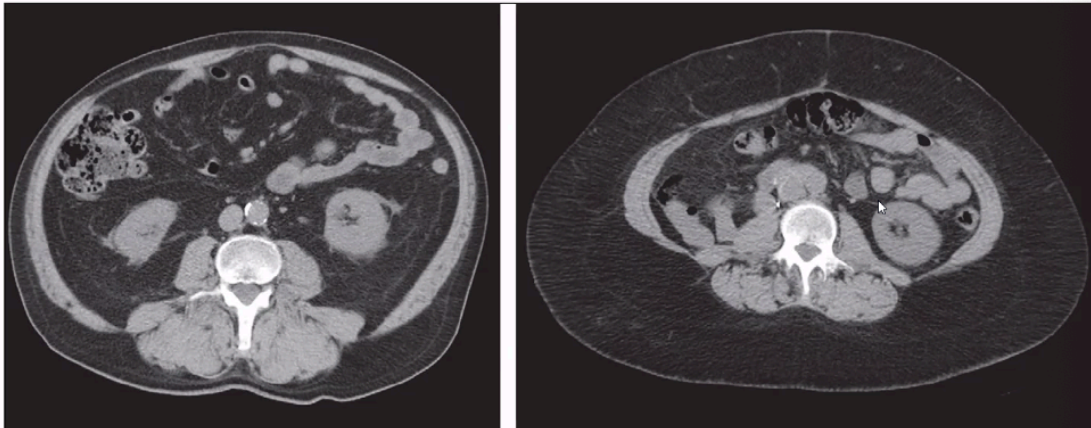
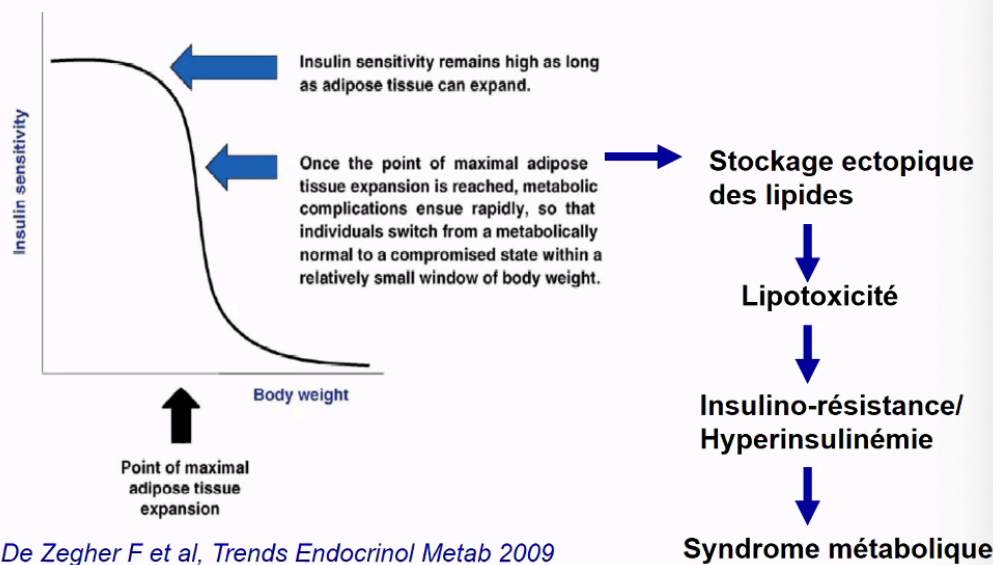


Figure: CT sections at L3 level of the two subjects  
51-year-old man (left) and 53-year-old woman (right). The left image also shows calcifications of the abdominal aorta and nephrosclerosis.

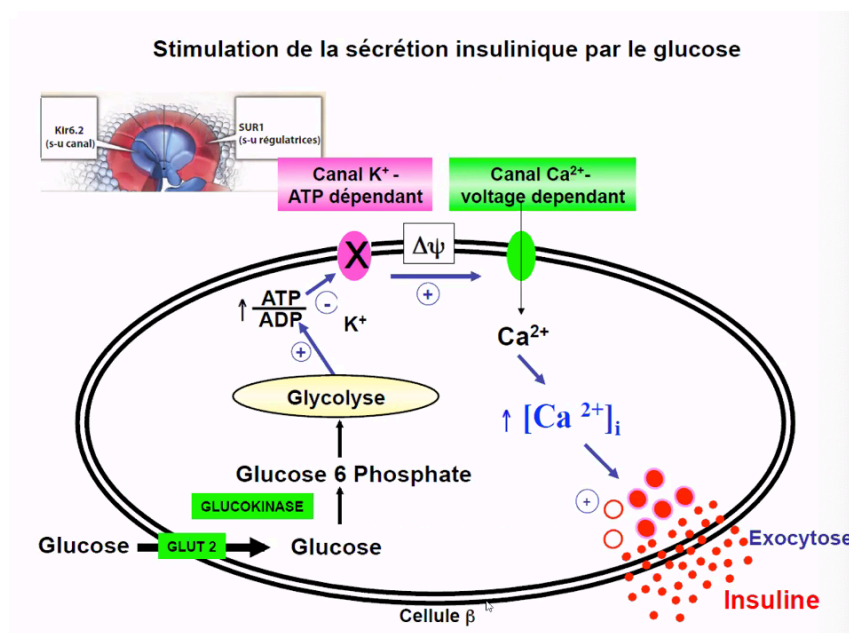
Le devenir métabolique de ces 2 patients, de même BMI, n'est pas identique

**Le défaut d'expandabilité du tissu adipeux qui caractérise à la fois l'obésité et les syndromes rares de lipoatrophies permet d'expliquer que ces deux situations s'associent à une insulino-résistance**



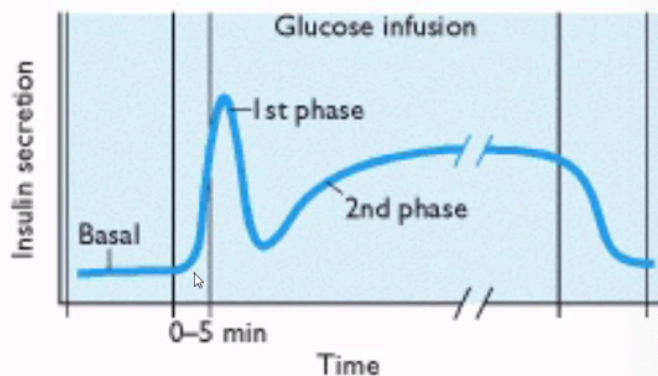
De Zegher F et al, Trends Endocrinol Metab 2009  
Virtue S, Vidal-Puig A, BBA 2010

## Stimulation de la sécrétion insulinaire par le glucose



## Cinétique de la libération d'insuline en réponse au glucose : 2 phases d'insulino-sécrétion

- Pic précoce correspond à la libération d'insuline préformée au contact de la membrane
- Phase tardive correspond à la libération d'insuline des vésicules éloignées et à la néosynthèse
- Perte précoce de la première phase d'insulino-sécrétion dans le diabète de type 2
- La sécrétion est pulsatile avec des oscillations lentes et rapides





## Autres secrétagogues de l'insuline

### Autres secrétagogues de l'insuline

**Des hormones** (action endocrine):

Système incrétine (hormones digestives : GLP-1, GIP, CCK), glucagon

**Des neurotransmetteurs** (action paracrine) :

Système parasympathique: acétylcholine (VIP, PACAP, GRP), système nerveux central et entérique : phase céphalique de l'insulino-sécrétion et système incrétine

### Inhibiteurs de la sécrétion insulinaire

**Hormones** : somatostatine (îlots de Langerhans, intestin: effet paracrine; hypothalamus: effet endocrine)

**Neuromédiateurs** :

système sympathique: la noradrénaline inhibe l'insulino-sécrétion en se liant aux récepteurs  $\alpha_2$

## Approche expérimentale : implication de la glucokinase dans un diabète de type MODY

### Question 1.a) b)

- **Diabète MODY = diabète rare.** Il s'agit d'un diabète chez un jeune mais qui ressemble à celui d'une personne âgée.
- MODY 2 = mutations inactivatrices cliniquement non insulo-dépendantes
- 2 à 5% des diabètes

#### Rappel: sécrétion d'insuline

- *Mesure de l'insulinosécrétion : champ hyperglycémique. On injecte du sucre, et on regarde le pic d'insuline. On perfuse ensuite à taux continu de glucose.*
- *Cinétique de la libération d'insuline en réponse au glucose : 2 phases d'insulino-sécrétion*

1) *Comparaison entre patients contrôle et patients MODY*

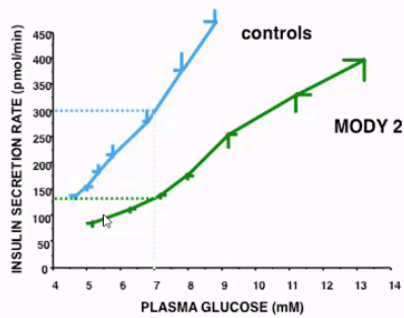
2) *Le pic précoce d'insulinosécrétion en réponse à l'arginine est conservé*

3) *Patients qui présentent les mêmes glycémies au sein de la même famille. Découverte fortuite de ce type de diabète la plupart du temps (découverte surtout chez les femmes enceintes).*

## Question 2

3) Comment interprétez-vous ces données, notamment concernant la sensibilité au glucose des cellules bêta chez les témoins et les patients atteints de MODY 2 ?

Dose-response curve



L'ISR pour des concentrations de glucose comprises entre 5 et 9 mmol/l est diminué de 61% chez les patients/ contrôles.

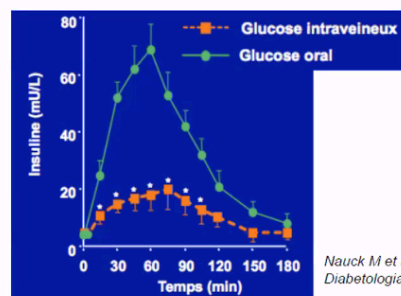
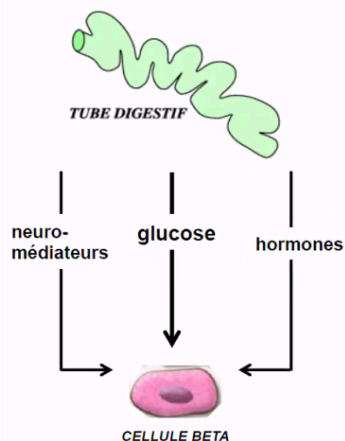
Les cellules bêta des contrôles sont plus sensibles à une augmentation de la glycémie entre 6,5 et 7,5 mmol/l avec une augmentation plus importante de l'ISR par rapport aux patients.

Chez les patients, la sensibilité maximale à l'augmentation de glucose est entre 6.5 et 7.5 mmol/l

→ La sensibilité des cellules  $\beta$  au glucose est réduite de moitié environ : le seuil de glycémie qui déclenche la sécrétion d'insuline est donc anormalement élevé. En conséquence, dans un intervalle de glycémies physiologiques, l'insulinosécrétion est réduite par rapport à celle de sujets témoins

## Système incrétine : axe entéro-insulaire

### Système incrétine : axe entéro-insulaire



Nauck M et al  
Diabetologia 1986

La sécrétion d'insuline est supérieure après administration d'une même quantité de glucose par voie orale vs intra-veineuse

Le système incrétine permet de déclencher l'insulino-sécrétion au moment du passage du glucose dans le duodénum, avant toute élévation de la glycémie plasmatique post-prandiale

## **Approche expérimentale : l'effet incretine et ses perturbations dans le diabète de type 2**

### **Question 1**

Le système incrétine : glucose donnée par Voie orale, et voie IV, et on regarde l'insulinosécrétion. On remarque que la sécrétion d'insuline est sup quand on prend du glc par la bouche.

On remarque que les sujets témoins sécrètent bcp d'insuline par voie orale, alors que patient sécrète bcp moins d'insuline quand on a une charge orale en glc. On a une altération du syst incrétine dans le diabète de type 2.

### **Question 2**

Moins de sécrétion de GLP1,

### **Question 3**

En présence de sérum phys., pas de changement. La conc de glc, d'insuline, et de glucagon ne change pas

Si GLP1, effet du GLP1 est dépendant du Glc chez le patient DT2.

- 1) Les concentrations plasmatiques d'insuline ont été mesurées chez des sujets diabétiques ou non,
  - après administration de 75g de glucose par voie orale (épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale, verts)
  - ou après perfusion de glucose par voie intraveineuse dans des conditions isoglycémiques (c'est-à-dire de façon à obtenir les mêmes glycémies qu'au cours de l'HGPO)(rouges)



Comment interprétez-vous la différence d'insulino-sécrétion en réponse au glucose dans les deux conditions chez les sujets témoins?

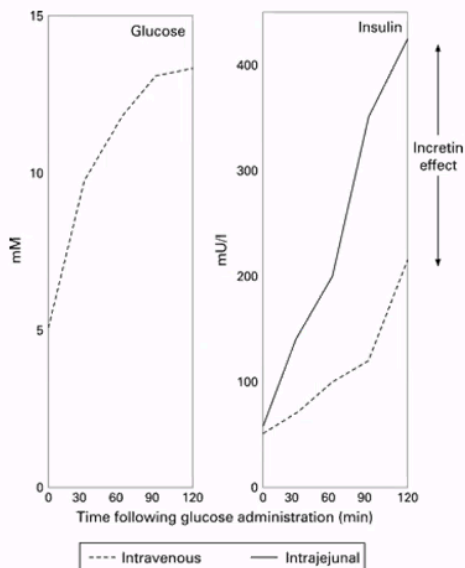
Que se passe-t-il chez les sujets diabétiques de type 2? Quelles sont vos hypothèses physiopathologiques?

Plus grande sécrétion d'insuline si charge orale de glucose par rapport à charge IV

Diminution de cet effet chez les DT2

Hypothèse: hormone digestive augmentant la sécrétion d'insuline? Ou diminuant sécrétion glucagon?

### Les incrétines GLP-1 et GIP potentialisent la sécrétion d'insuline



Ranganath J Clin Pathol 2008

- Signaux provenant de l'axe entéro-insulaire qui permettent d'anticiper l'élévation de la glycémie
- Deux principales incrétines augmentant l'insulino-sécrétion: GLP-1 (maturation du proglucagon, iléon), GIP (duodénum, jéjunum)

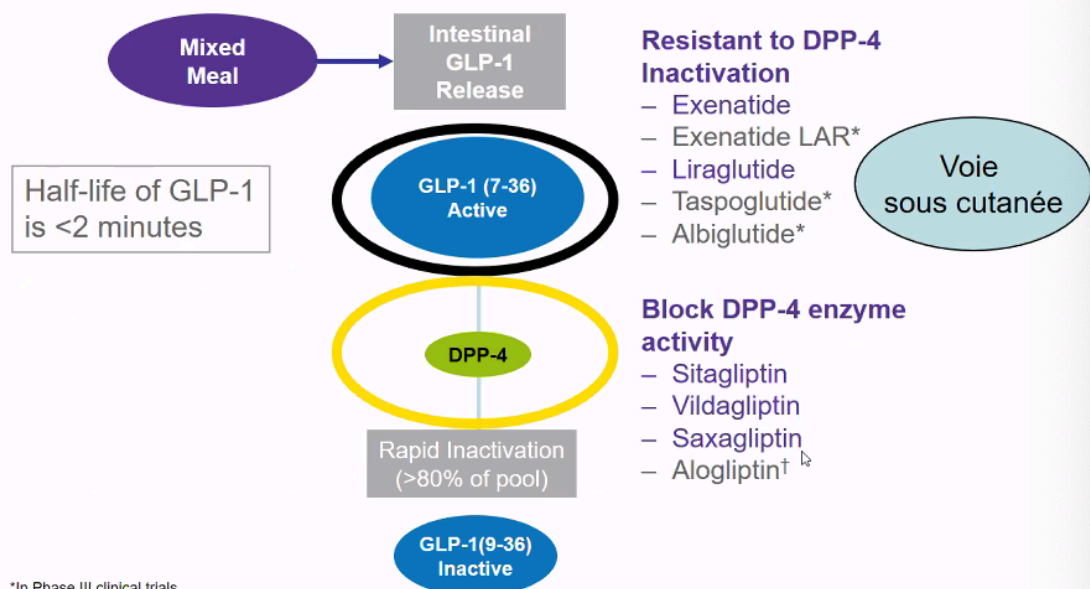
Quels sont les effets précoces du GLP-1 (pendant les 120 premières minutes de perfusion) sur la glycémie, la sécrétion d'insuline et celle du glucagon?

- Augmentation insuline et diminution glucagon avec diminution glycémie

Lorsque la glycémie se normalise chez le sujet ayant reçu le GLP-1 (zone grisée), que remarquez-vous?

- Arrêt de l'effet: plus d'augmentation de l'insuline, plus de baisse de glucagon, stabilité glycémique

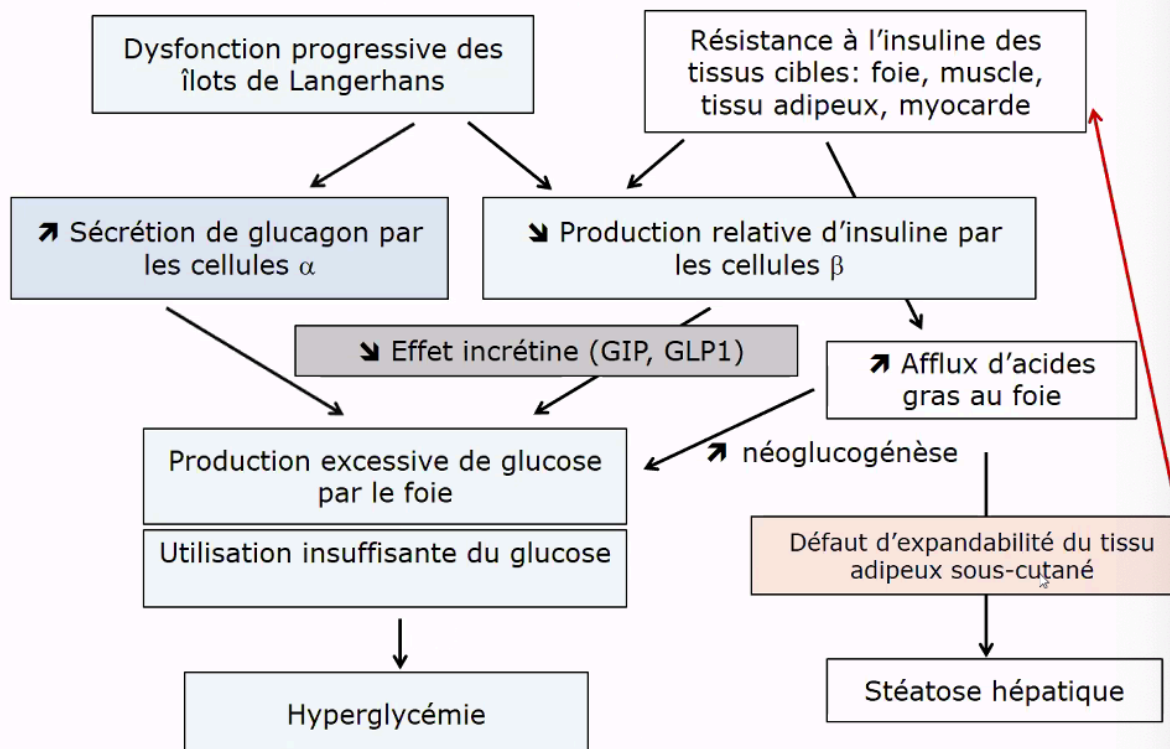
Utilisation de l'effet incrétine pour le traitement du Diabète de type 2



## GLP-1 agonistes vs DPP-4 inhibiteurs

|                             | DPP-4 inhibitors               | GLP-1 agonists                             |
|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------|
| Administration              | Oral                           | Injectable                                 |
| HbA <sub>1c</sub> reduction | 0.5–1.0%                       | 0.6–1.5%                                   |
| Effect on weight            | Weight neutral                 | Significant and sustained weight loss      |
| Rate of hypoglycaemia       | Low                            | Low                                        |
| GI side effects             | No significant GI side effects | Nausea and diarrhoea, common at initiation |

## Physiopathologie du diabète de type 2: mécanismes proposés



## Principes du traitement du diabète de type 2

### . Traitement de l'hyperglycémie

- **augmenter la sensibilité à l'insuline**  
(mesures hygiéno-diététiques, biguanides)
- **augmenter l'insulino-sécrétion**  
(mesures hygiéno-diététiques, sulfamides hypoglycémiantes, glinides, gliptines, analogues du GLP1)
- **diminuer l'absorption intestinale des glucides**  
(inhibiteurs des alpha-glucosidases)
- **insulinothérapie**

### . Dépistage et traitement des autres facteurs de risque cardio-vasculaires : tabac, HTA, dyslipidémie, obésité

#### Objectifs du traitement du diabète de type 2

**Alimentation saine, contrôle du poids  
augmentation de l'activité physique**

**Objectif glycémique adapté à chaque patient**

Chez la plupart des patients, objectif = **HbA1c < 7%**  
(moyenne glycémique 1,5g/l)

Si faible durée du diabète, longue espérance de vie,  
pas de maladie cardio-vasculaire:  
objectif = **HbA1c 6-6,5%**, sans hypoglycémie significative

Espérance de vie limitée, importantes co-morbidités,  
ATCD d'hypoglycémies sévères:  
objectif = **HbA1c 7,5-8%**

*Recommandations ADA, EASD, SFD, juin 2012*

- HbA1c normale: 5-6%
- Bon équilibre d'un diabète  
(prévention des complications): HbA1c < 7%
- Une HbA1c = 7% correspond à une moyenne  
glycémique = 1,5 g/l  
chaque point d'HbA1c correspond à 0,3 g/l de glycémie
- Minorer d'1 point l'HbA1c  
diminue de 30% l'apparition des complications  
microangiopathiques (rétinopathie, néphropathie,  
neuropathie)  
et de 14% le risque d'infarctus du myocarde