

Complexe insuline-glucagon dans le contrôle et l'intégration des métabolismes des glucides des lipides et des protéines

Université Constantine 3
Faculté de médecine

Présenté par : Dr. ABDELOUAHAB

2021-2022

1

INTRODUCTION (1)

I. Généralités

1. Devenir et utilisation des nutriments dans l'organisme

a. Devenir des nutriments après le repas

- Les triglycérides :

Lieu de stockage : tissu adipeux

Une fraction est oxydée dans tous les organes

- Les acides aminés (A.A.) :

- Source d'énergie pour le foie

- Peuvent être transformés en acides gras

- Participation aux synthèses protéiques dans toutes les cellules

2

Le glucose : LES PRINCIPALES VOIES DU MÉTABOLISME

- Source d'énergie principale
- Stockage dans le foie et les muscles
- Transformation en triglycérides et stockage dans le tissu adipeux

b. Devenir des nutriments lors d'une période de jeûne (de courte durée)

-Problème essentiel : maintenir la glycémie constante car le système nerveux ne peut utiliser que le glucose comme source d'énergie. Or le glucose n'est plus absorbé au niveau du tube digestif (période de jeûne).

3

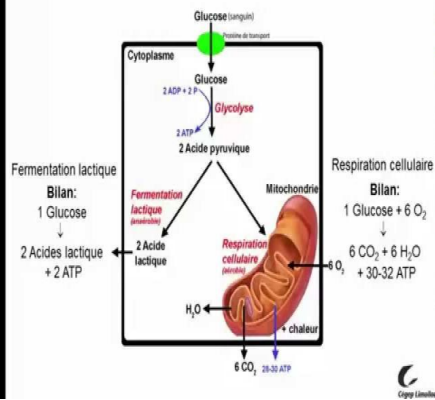
-Les sources de glucose sanguin sont au nombre de 4 : glucose hépatique et les 03 voies de la néoglucogenèse.

- Les Triglycérides sont la première source d'énergie utilisée en cas de jeûne. Si la période de jeûne est de courte durée, les réserves de glycogène suffisent.

- Si la période de jeûne est de longue durée, il se produira une protéolyse afin de transformer les acides aminés en glucose et tous les organes (sauf le cerveau) utiliseront les acides gras comme source d'énergie.

4

Le métabolisme énergétique: un résumé



5

Métabolisme des glucides

- **Stockage de glucose dans l'organisme:**
 - Le glucose est stocké sous forme de glycogène qui est un polysaccharide, c'est la glycogénogenèse ou glycogenèse qui survient après les repas (période postprandiale, 3-5 h après un repas):
 - - dans le foie: 70 g de glycogène pouvant couvrir les besoins du cerveau pendant 10 à 12h.
 - - dans les muscles: 200 g de glycogène, réservés pour la contraction musculaire.
 - **Utilisation du glucose dans l'organisme:**
- La dégradation du glucose ou glycolyse est une source d'énergie (ATP):
- - dans le cytoplasme: glycolyse anaérobie.
 - - dans la mitochondrie: glycolyse aérobie.
- La glycolyse fournie à partir d'une molécule de glucose 38 ATP mais le gain net est de 36 ATP (consommation de 02 ATP pendant la glycolyse anaérobie).
- **Production de glucose:**
 - - transformation de glycogène en glucose: glycogénolyse.
 - - il y a synthèse de novo de glucose à jeun (période post-absorptive): 6-12h après un repas) à partir du lactate, de l'alanine et du glycérol: c'est la néoglucogenèse qui est exclusivement hépatique dans les conditions basales (physiologiques)

6

Néoglucogenèse : production de glucose à jeun

- 60 % à partir de l'alanine: cycle alanine – glucose de Felig.
- 30% à partir du lactate: cycle lactate-glucose des Cori (Carl Ferdinand et Gerty Theresa Cori).
- 10 % à partir du glycérol.
- L'énergie de la néoglucogenèse est fournie par les acides gras du tissu adipeux oxydés au niveau du foie.

7

Glycolyse et oxydation: interaction glucides lipides cycle de Randle (cycle glucose- acide gras)

- Quand les réserves et les apports glucidiques sont réduits dans les muscles, les acides gras seront oxydés dans les mitochondries permettant d'épargner le glucose pour les tissus glucose dépendant (cerveau).
- Aussi, tant que le glucose est fourni au muscle, il bloque la lipolyse.

8

Métabolisme du glucose / sources du glucose

- **Source exogène glucides alimentaires :** la digestion des glucides alimentaires est une suite de réaction enzymatique dont le but est d'obtenir des molécules simples (glucose, galactose, fructose) qui sont les monosaccharides absorbables par la muqueuse intestinale par des mécanismes de transport actif ou passif selon le sucre considéré.
- **Source endogène de glucose:**
- Elle permet de maintenir la glycémie dans des valeurs normales en période de jeune. Seuls le foie, les reins et l'intestin sont capables de produire du glucose.
- Ils possèdent le G6Ptase qui permet l'hydrolyse du G6P (forme d'utilisation du glucose par la cellule) en glucose.
- Le glucose ainsi libéré dans la circulation sanguine est utilisé par les autres tissus.

9

Le foie

- C'est l'organe qui contribue de façon majoritaire à la production de glucose.
- Il possède la particularité de pouvoir stocker le glucose en excès sous forme de glycogène, et de l'hydrolyser en cas de besoin.
- Le foie constitue donc des réserves énergétiques disponibles.
- Deux voies métaboliques participent de façon équivalente à la production hépatique du glucose.
- La glycogénolyse, voie de dégradation du glycogène en glucose.
- La néoglucogenèse, voie de synthèse du glucose à partir de composés non glucidiques: acides aminés glucoformateurs(alanine, asparagine, aspartate, glutamine, proline, arginine, histidine...etc), glycérol(issu des triglycérides) et lactate (cellule sanguines).
- Après une nuit de jeune la néoglucogenèse représente 30 à 50 % de la production de glucose. Ce pourcentage augmente avec la durée du jeune.
- Ainsi après une nuit de jeune, le foie produit à lui seul 60 – 80 % de glucose.

10

Le rein et l'intestin

- **Le rein:**
- Contribue à la production de glucose par néoglucogenèse. C'est la seule voie métabolique possible pour cet organe car il ne possède pas de réserves de glycogène. En période de jeune, il fournit 25% du glucose libéré dans la circulation.
- **L'intestin:**
- Récemment des études ont montré que dans certaines conditions, l'intestin grêle exprimait la G6Ptase et les enzymes de la néoglucogenèse. C'est le cas lors d'un jeune prolongé.

11

Le muscle

- Au repos il constitue des stocks de glucose sous forme de glycogène réservés à la contraction musculaire.
- En effet comme le muscle ne possède pas de G6Ptase, le glucose stocké ne peut pas être libéré dans la circulation sanguine.
- Lors d'un exercice physique la glycogénolyse intramusculaire dégrade le glycogène en glucose-1-phosphate, lequel est converti en G6P.
- La glycolyse musculaire permet ensuite de dégrader le G6-P afin de produire de l'énergie.

12

Transport du glucose dans les tissus

- Le transport du glucose de l'extérieur des cellules vers le milieu cytoplasmique s'effectue grâce à des transporteurs du glucose appelés GLUT glucose transporter.
- Ce sont des protéines transmembranaires, leur expression est variable selon les tissus.
- La quantité de glucose transportée dans une cellule dépend de deux facteurs:
 - le nombre de transporteurs présents à la surface cellulaire.
 - le KM (constante de Michaelis) du transporteur qui définit la manière dont le transport de glucose varie selon la concentration de glucose dans le milieu.
- Lorsque le KM est faible l'affinité du transporteur pour le glucose est grande ce qui signifie que le débit de glucose est indépendant de la concentration extracellulaire de glucose.
- La quantité de glucose transportée dans la cellule sera toujours identique, quelle que soit la glycémie.

13

- lorsque le KM est élevé l'affinité du transporteur pour le glucose est faible. Dans ce cas le débit de glucose est dépendant de la valeur de la glycémie extracellulaire. il augmente proportionnellement au taux de glucose.
- Le GLUT-3 et le GLUT-1 sont exprimés dans le cerveau, les érythrocytes les tissus fœtaux et le placenta.
- Le GLUT-3 possède un KM faible (1.6mmol/l) donc le débit de glucose est relativement indépendant de la concentration extracellulaire de glucose.
- le transport du glucose dans les cellules exprimant GLUT-3 sera donc optimal quelles que soient les valeurs des valeurs glycémiques.
- Le GLUT-2 est exprimé dans les cellules B du pancréas (responsable de la sécrétion d'insuline) dans certaines cellules hypothalamiques impliquées dans la régulation de la glycémie, dans le foie, la muqueuse de l'intestin grêle et dans les cellules tubulaires rénales.
- Contrairement au GLUT-3 et au GLUT-1 ce transporteur possède un KM élevé (20mmol/l)
- L'entrée de glucose dans la cellule est directement proportionnelle à la concentration extracellulaire de glucose. Lorsque la glycémie s'élève le débit de glucose augmente.

14

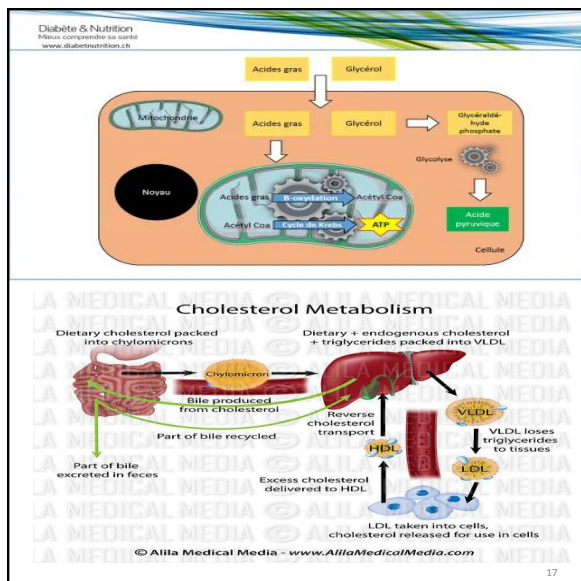
- Comme les cellules bêta du pancréas possèdent ce type de transporteur, la sécrétion d'insuline est directement proportionnelle à la glycémie.
- Le GLUT-4 est exprimé dans le muscle squelettique, le muscle cardiaque et dans le tissu adipeux et dans certaines cellules du système nerveux central.
- Le KM de ce transporteur est de 05 mmol/l. c'est un transporteur particulier car dans les cellules au repos, il est associé à la membrane de vésicules intra cytoplasmiques: il est donc inactif.
- En revanche lorsque les cellules sont stimulées par l'insuline un phénomène de translocation entraîne la fusion des vésicules intracellulaires avec la membrane plasmique.
- Le nombre de transporteurs à la surface membranaires augmente: le débit de glucose augmente.

15

Le métabolisme des lipides

- Acides Gras : entrent dans un cycle d'oxydation au niveau de la matrice mitochondriale, les réactions se font en chaîne et on l'appelle "hélice de Lynen
- La transformation du glucose en acides gras + glycérol = triglycéride s'appelle la lipogenèse (a lieu dans le foie et les tissus adipeux).

16



Rôle biologique du cholestérol:

- la membrane des tissus cellulaires. ...
- Production de la bile: Il joue un rôle important dans la production des sels biliaires qui sont utilisés par l'organisme dans la digestion.
- Il est indispensable à la synthèse de Vitamine D. ...
- Synthèse des hormones stéroïdes

18

- L'excès de masse grasse se traduit par une dyslipidémie, Cette dyslipidémie est caractérisée par des concentrations élevées en cholestérol total, en triglycérides, en lipoprotéines de basse densité (LDL et VLDL), et en Apo lipoprotéine B, ainsi que des concentrations basses en lipoprotéines de haute densité (HDL) .

- Ainsi, le résultat de l'excès d'adiposité se traduit par un profil de lipides plasmatiques plus athérogène et une diminution de lipoprotéines protectrices.

- Ces anomalies sont particulièrement marquées chez les personnes présentant une obésité abdominale en raison de la proximité entre les dépôts de graisses (abdomen) et l'organe de production des lipoprotéines (le foie) .

Ces altérations du profil lipidique entraînent un risque accru de développement d'athérosclérose

19

I. Introduction (2)

- Le glucose est le combustible normal de toutes les cellules de l'organisme (1 g=4 kcal)
- les cellules strictement gluco-dépendantes (les cellules cérébrales qui consomment 120 g/jour) .
- La concentration de glucose présent dans le sang détermine la glycémie. Elle doit se maintenir entre 0,80 et 1,10 g/l à **jeun**.
- La constance de la glycémie est assurée par un équilibre entre:
 - les apports des glucides (externes ou internes)
 - leur utilisation par les tissus.
- elle est finement régulée par deux hormones pancréatiques: l'insuline et le glucagon.

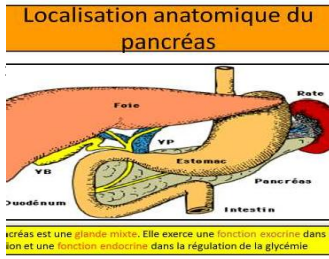


constante du milieu intérieur

20

Rappel anatomo-histologique

- Pancréas:
- Glande amphicrine (mixte):
 - exocrine : (80%)
 - cellules acineuses
- enzymes digestives



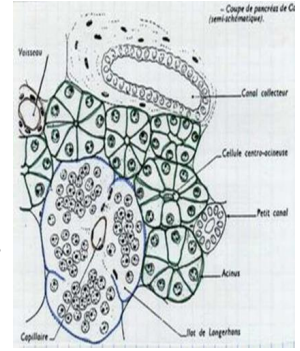
Le pancréas est une glande mixte. Elle exerce une fonction exocrine dans la digestion et une fonction endocrine dans la régulation de la glycémie.

- endocrine : (1 à 2 %)
- L'unité fonctionnelle du pancréas endocrine est l'îlot de Langerhans.
 - sécrétion hormonale (insuline/glucagon).
 - l'homéostasie glucidique

21

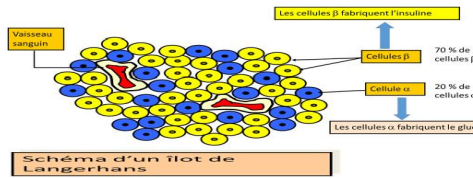
Ilots de Langerhans:

- Dispersés au sein du parenchyme exocrine pancréatique .
- majoritairement situés dans la queue du pancréas.
- Présence de capillaires fenêtrés directement au contact des cellules endocrines .
- Innervation par le système nerveux autonome



22

Ilots de Langerhans



Composés de 4 types cellulaires:

1. Cellules Beta (β):

- la majorité des cellules d'un îlot (70%) .
- responsables de la synthèse et de la sécrétion de l'insuline → **Hormone Hypoglycémisante**

2. Cellules alpha (α): « 15 à 20 % » des cellules d'un îlot sécrètent

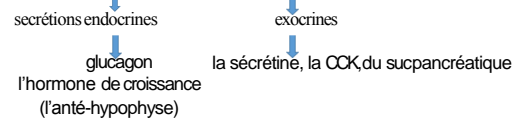
le glucagon → Hormone Hyperglycémisante

23

3. Cellules Delta (δ): produisent la somatostatine.

- représentent seulement 5%.

- La somatostatine (14aa): **hormone inhibitrice**.



4. Cellules PP (1 %) = le polypeptide pancréatique

24

Etude physiologique

1. Régulation de l'homeostasie glucidique:

- une glycémie stable est l'une des constantes du milieu intérieur.
- La constance de la glycémie est assurée par un équilibre entre les apports des glucides et leur utilisation par les tissus.

résulte de l'équilibre entre la formation du glucose et sa disparition par son utilisation ou son élimination.

- elle est finement régulée par deux hormones pancréatiques : l'insuline et le glucagon.

25

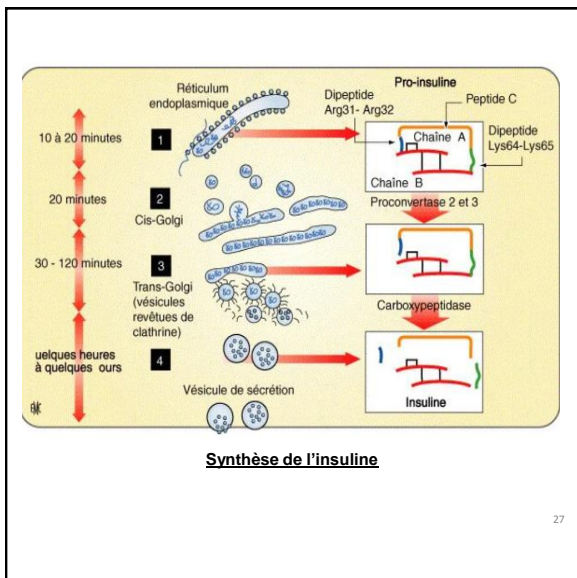
Insuline

- la **seule hormone hypoglycémisante** de l'organisme
- Hormone polypeptidique (PM5734)

Synthèse de l'insuline

- l'insuline est synthétisée sous forme d'un précurseur : pro-insuline composée deux chaînes α et β , d'un polypeptide de connexion et le peptide C ; au niveau des saccules du réticulum endoplasmique réticulé puis il passe dans les citernes de l'appareil de Golgi dont les vésicules se détachent sous forme de granules de stockage contenant l'insuline, et le peptide C et peptide de connexion.

26



27

La sécrétion de l'insuline

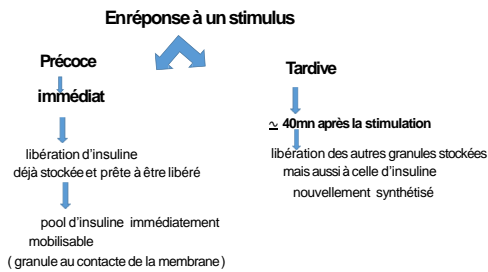
Selon 2 modes:

- **continu**: maintient d'un niveau constant tout au long de la journée ≈ 1 ui/h (soit 20% de la sécrétion quotidienne) = sécrétion basale

→ **En réponse à un stimulus**

28

La sécrétion de l'insuline



29

Transport de l'insuline

- Sangportal: le rapport insuline/peptide C = 1 (équimoléculaire).
- Filtre hépatique; séparation insuline et peptide C
- 30-70% libérée = captée et détruite au niveau hépatique
- Peptide C = faible dégradation hépatique

30

Transport de l'insuline

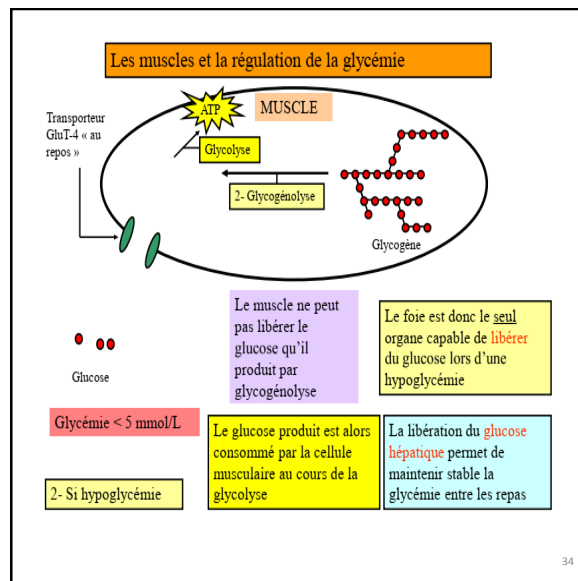
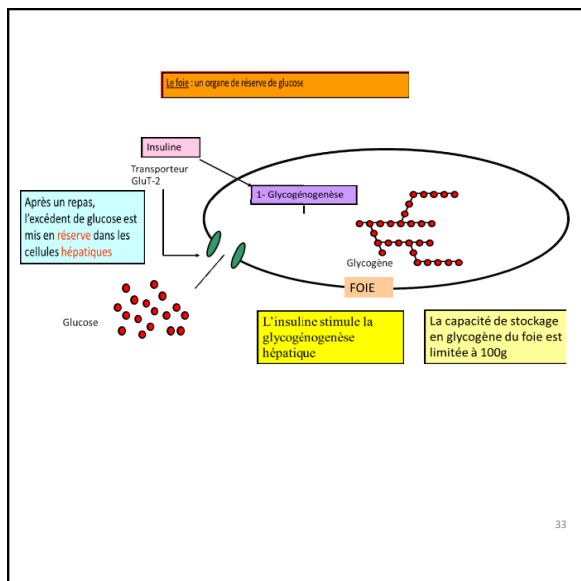
- Sortie du foie: le rapport insuline/peptide C est inférieur à 1.
- Consommation hépatique de l'insuline = 6 ml/min
- Consommation hépatique du peptide C = 0,4 ml/min
- $\frac{1}{2}$ vie plasmatique de l'insuline: 4,8 min
- Élimination du peptide C est rénale

31

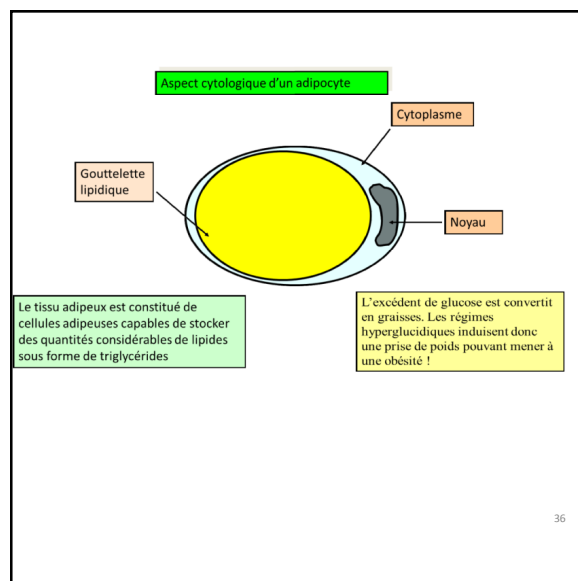
Effets biologiques de l'insuline

- **Au niveau du foie**
 - Stimule la glycogénogénèse (stockage en glycogène): foie étant un organe de réserve du glucose.
 - Inhibe la néoglucogénèse : inhibe les enzymes et diminue les substrats
 - stimule la lipogénèse hépatique.
 - action anabolique sur les protéines.
- **Au niveau des muscles :**
 - l'insuline augmente l'utilisation du glucose.
 - stimule la glycogénèse.
 - stimule la glycolyse.
 - inhibe la protéolyse et la lipolyse.
 - vu l'absence du glucose 6p au niveau musculaire, la glycogénolyse aboutit non pas au glucose mais à l'acide pyruvique en aérobiose et à l'acide lactique en anaérobiose.
 - Le stockage du glucose musculaire est limité à 400g

32



- **Au niveau des tissus adipeux :**
 - éponge l'excès de glucose.
 - stimule la lipogenèse.
 - c'est la seule hormone anti-lipolytique de l'organisme.
 - Diminue la glycogénolyse et la protéolyse.
 - Favorise la mise en réserve des substrats énergétiques.
- Autres effets :**
- Augmente la perméabilité membranaire aux K^+ , Mg^{2+} .
 - active la pompe Na/K avec entrain massif de K^+ à l'intérieur des cellules (risque hypokaliémie sous insuline).
 - stimule la réabsorption tubulaire de $Na \Rightarrow$ hypernatrémie $\Rightarrow ADH \Rightarrow \uparrow$ volémie $\Rightarrow HTA$
 - contrôle les gènes codant pour les facteurs de croissance.
- 35



Régulation de la sécrétion de l'insuline

a. Facteurs humoraux:

1. métaboliques:

- Glucide: glucose
- AA: arginine, leucine, lysine
- Corps cétoniques
- Acides gras

2. pharmacologique:

- Sulfamides hypoglycémiantes

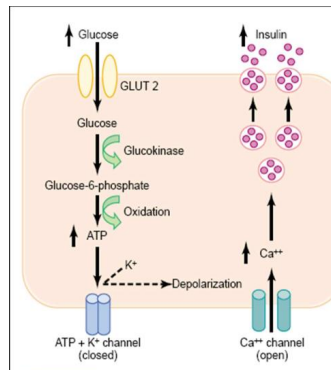


Figure 78-7

Basic mechanisms of glucose stimulation of insulin secretion in beta cells of the pancreas. GLUT, glucose transporter.

37

Régulation de la sécrétion de l'insuline

b. Facteurs hormonaux:

- Hormones pancréatiques: le glucagon stimule la sécrétion d'insuline par effets directs sur les cellules B
- Somatostatine inhibe la sécrétion d'insuline
- l'élévation de l'ACTH, corticostéroïdes, œstrogène, progestérone et parathormone : ont un effet anti-insuline.
- GH stimule aussi la sécrétion basale d'insuline.

38

Un autre élément important qui stimule

l'insulinosécrétion lors du repas: L'intestin !

C'est l'effet incrétine

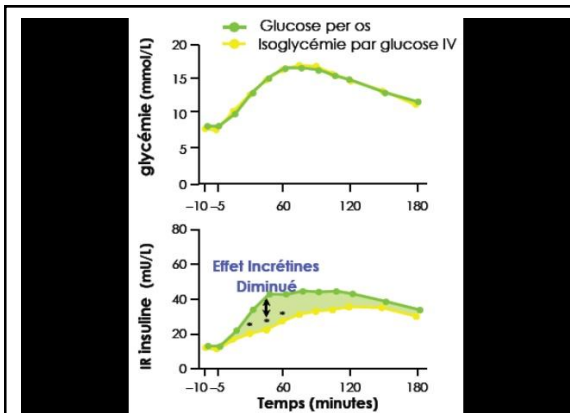
La démonstration de l'effet incrétine:

Le glucose per os stimule plus fortement l'insulinosécrétion qu'en IV. (selon Nauck M et al, Diabetologia 1986)

GLP-1= glucagon-like Peptide 1

Incrétine essentielle de l'insulinosécrétion

39



Le diabétique de type 2 améliore sa sécrétion d'insuline et donc son diabète grâce aux analogues de GLP-1

40

LES MÉDICAMENTS A EFFET INCRÉTINE

- Les incrétines sont des hormones peptidiques sécrétées par des cellules du tube digestif en réponse à la prise de nourriture et qui potentialisent la sécrétion d'insuline en réponse à une hyperglycémie
 - GLP1 glucagon like peptide 1
 - GIP glucose dependant insulinotrope polypeptide
- Hormones d'action brève < 1,5 min car dégradées par DPP-4 (dipeptidyl-peptidase 4)
- Faible risque d'hypoglycémie

- L'activité physique est un puissant facteur hypoglycémiant, elle améliore la sensibilité tissulaire à l'insuline d'où son indication dans le traitement du diabète.

41

Glucagon

- Une hormone hyperglycémiant .
- d'urgence (en plus des catécholamines permet de mobiliser le glucose dans un temps très court .
- l'hypoglycémie est très grave que l'hyperglycémie
 - des effets surtout neurologique avec des séquelles irréversible.
- 1 molécule de glucagon peut forcer la libération de 10 millions de glucose .
- Le cortisol, les hormones thyroïdiennes et l'hormone de croissance sont des hormones hyperglycémiantes mais à **action progressive** .

42

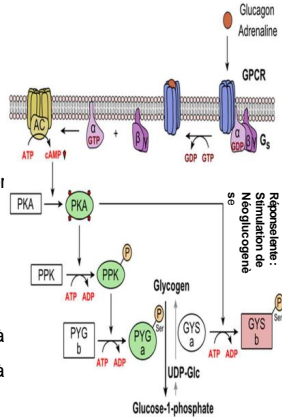
Mode d'action :

Réponse rapide :

- hydrolyse le glycogène en glucose utilisable par l'organisme.
- Inactive et empêche de polymériser le glucose en glycogène.

Réponse lente :

- La néoglucogenèse qui permettra à l'organisme de produire du glucose à partir de composés non glucidiques.

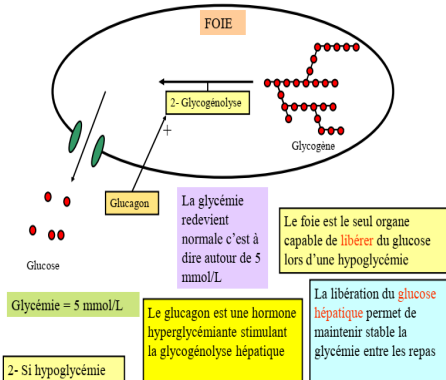


Réponse rapide :
 - Glycogénolyse : production de glucose
 - Inhibition de la glycogénèse

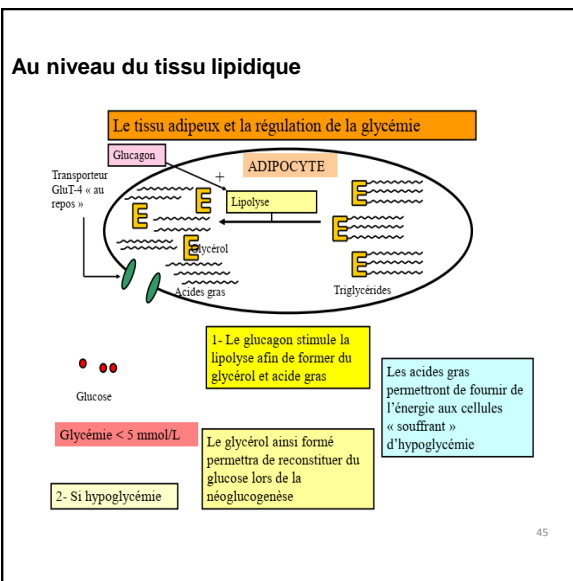
43

Au niveau du foie:

Le foie : un organe de libération de glucose



44



RÉGULATION DE LA SÉCRÉTION

a) Effets des substrats

- le glucose : - la diminution (glycémie < 0.5 g/l) stimule la sécrétion de glucagon.
 - l'élevation de la glycémie (> 1.6 g/l) l'inhibe.
 - les acides aminés stimulent la sécrétion de glucagon.
 - les acides gras libres : l'ingestion des lipides augmente la sécrétion de glucagon.
- 46

RÉGULATION DE LA SÉCRÉTION

b) Effets du système nerveux :

- le système parasympathique : L'acétylcholine et la stimulation du nerf vague augmentent la sécrétion de glucagon.
- l'adrénaline par son effet α adrénergique inhibe le glucagon
- L'adrénaline par son effet β adrénergique stimule la sécrétion

c) Effets des hormones:

- l'insuline inhibe la libération de glucagon.
 - la somatostatine inhibe la libération de glucagon.
 - le cortisol stimule la libération de glucagon.
 - La CCK, la sécrétine sont des stimulants.
- 47

Conclusion

- Le maintien de l'homéostasie, passe par un équilibre glycémique, qui est sous la dépendance d'une régulation assurée par deux hormones indispensables : insuline et glucagon.
 - Tous les troubles qui touchent à leur sécrétion vont engendrer des atteintes difficiles à juguler pouvant entraîner des désordres métaboliques avec parfois des séquelles graves c'est le cas d'hypoglycémie ; ou des coma hyper glycémique et ces complications en cas de diabète.
 - La modification des habitudes de vie : une perte de poids quand elle est nécessaire, une activité physique régulière et une alimentation équilibrée peuvent être suffisantes pour contrôler la glycémie et améliorer la sensibilité tissulaire à l'insuline.
- 48

**Université de Constantine.
Faculté de médecine 3.
Département de médecine.**

Complexe insuline-glucagon dans le contrôle et l'intégration des métabolismes des glucides des lipides et des protéines

Présenté par Dr.F.ABDELOUAHAB

Année universitaire 2021-2022

I. Introduction :

Une glycémie stable est l'une des constantes du milieu intérieur. Sa constance est assurée par un équilibre entre les apports des glucides et sa disparition par son utilisation ou son élimination.

Elle est finement régulée par deux hormones pancréatiques : l'insuline et le glucagon.

II. Rappel Anatomico-Histologique :

Le pancréas est glande amphicrine (mixte) :

- exocrine (80%) : cellules acineuse → enzymes digestives.
- endocrine (1 à 2 %) : L'unité fonctionnelle du pancréas endocrine est l'îlot de Langerhans. Responsable de la sécrétion hormonale → l'homéostasie glucidique.

Histologiquement l'îlot de Langerhans : amas cellulaires arrondis dispersés au sein du parenchyme exocrine majoritairement situés dans la queue du pancréas.

4 types cellulaires :

- Cellules Beta (β) ; (70%) : responsables de la synthèse et de la sécrétion de l'insuline ; la seule l'hormone hypoglycémiant (diminue la glycémie).
- Cellules alpha (α); (15 à 20 %) : sécrètent le glucagon (une hormone hyperglycémiant)
- Cellules Delta (δ), (5%) : la somatostatine → inhibe les sécrétions endocrines et exocrines.
- Cellules PP ; (1 %) = le polypeptide pancréatique.

III. Mécanisme hypoglycémiant :

1. Insuline : hormone hypoglycémiant.

Hormone polypeptidique, constituée de deux chaînes α (21 aa) et B (30 aa), réunies par deux ponts disulfures.

- A. Synthèse de l'insuline** : l'insuline est synthétisée sous forme d'un précurseur : pro-insuline composée de deux chaînes α et β , d'un polypeptide de connexion et le peptide C ; au niveau des saccules du réticulum endoplasmique réticulé puis il passe dans les citernes de l'appareil de Golgi dont les vésicules se détachent sous forme de granules de stockage contenant l'insuline, et le peptide C et peptide de connexion.
- B. La sécrétion de l'insuline** : Selon 2 modes
- **Continue** : maintien d'un niveau constant tout au long de la journée ~ 1 ui/h (soit 20% de la sécrétion quotidienne) = sécrétion basale
 - **En réponse à un stimulus** :
 - ✓ Précoce = immédiat : utilisation d'insuline déjà stockée et prête à être libérée
 - ✓ Tardive = ~ 40 mn après la stimulation : libération des autres granules stockées mais aussi de celle d'insuline nouvellement synthétisée

C. Transport de l'insuline :

- $\frac{1}{2}$ vie plasmatique de l'insuline : 4,8 min
- dans le sang portal le rapport insuline/peptide C= 1 (équimoléculaire) à la sortie du foie : le rapport insuline/peptide C est inférieur à 1 (il est dégradée par le foie).
- Elimination du peptide C est rénale.

D. Mode d'action : Le récepteur de l'insuline est une glycoprotéine formée de 2 sous unités α extra membranaire, contient le site spécifique de reconnaissance et 2 sous unités β transmembranaire qui possède une activité tyrosine kinase et assure la transmission du message.

E. Effets biologiques de l'insuline :

1. Au niveau du foie :

- Stimule la glycogénogénèse (stockage en glycogène): foie étant un organe de réserve du glucose.
- Inhibe la néoglucogénèse : inhibe les enzymes et diminue les substrats
- stimule la lipogenèse hépatique.
- action anabolique sur les protéines.

2. Au niveau des muscles :

- l'insuline augmente l'utilisation du glucose.
- stimule la glycogénèse.
- stimule la glycolyse.
- inhibe la protéolyse et la lipolyse.
- vue l'absence du glucose 6P au niveau musculaire, la glycogénolyse aboutit non pas au glucose mais à l'acide pyruvique en aérobiose et à l'acide lactique en anaérobiose.
- Le stockage du glucose musculaire est limité à 400g.

3. Au niveau des tissus adipeux :

- éponge l'excès de glucose.
- stimule la lipogenèse.
- c'est la seule hormone anti-lipolytique de l'organisme.
- Diminue la glycogénolyse et la protéolyse.
- Favorise la mise en réserve des substrats énergétiques.

4. Autres effets :

- augmente la perméabilité membranaire aux K^+ , Mg^{2+} .
- active la pompe Na/K avec entrer massif de K^+ à l'intérieur des cellules (risque hypokaliémie sous insuline).
- stimule la réabsorption tubulaire de Na \Rightarrow hypernatrémie \Rightarrow ADH \Rightarrow \uparrow volémie \Rightarrow HTA
- contrôle les gènes codant pour les facteurs de croissance.

F. Régulation de la sécrétion de l'insuline :

1. Facteurs humoraux :

a. **Métaboliques** : Glucide (glucose), AA (arginine, leucine, lysine), corps cétoniques, acides gras.

b. **Pharmacologique** : Sulfamides hypoglycémiant.

2. Facteurs hormonaux :

- Hormones pancréatiques : le glucagon stimule la sécrétion d'insuline par effets directe sur les cellules B

- Somatostatine inhibe la sécrétion d'insuline

- l'élévation de l'ACTH, corticostéroïdes, œstrogène, progestérone et parathormone : ont un effet anti-insuline.

- GH stimule aussi la sécrétion basale d'insuline.

3. Facteurs nerveux :

a. SN sympathique :

- Effet alpha adrénergique : inhibe la sécrétion

- Effet beta adrénergique : stimule la sécrétion de l'insuline

b. SN parasympathique

Acétyle choline stimule la sécrétion.

2. l'activité physique :

C'est un puissant facteur hypoglycémiant elle améliore la sensibilité tissulaire à l'insuline d'où son indication dans le traitement du diabète.

IV. Mécanismes hyperglycémiant :

1. Glucagon :

- polypeptide sécrété par les cellules α des ilots de Langerhan pancréatique ; formé d'une seule chaîne peptidique de 29AA.

- Une hormone hyperglycémiant d'urgence (en plus des catécholamines) : permet de mobiliser le glucose dans un temps très court.

- Le cortisol, les hormones thyroïdiennes et l'hormone de croissance sont des hormones hyperglycémiantes mais à action progressive.

A. Métabolisme :

- Synthétisée sous forme d'un préproglucagon qui est clivé en proglucagon , puis en glucagon.

- Le glucagon est stocké dans l'appareil de Golgi puis il y a formation des granules de stockage.

- La sécrétion se fait par exocytose.

- La demi-vie est de 5 minutes.

- Il est dégradé dans le foie surtout mais également dans le rein et le plasma. Il n'est pas retrouvé dans les urines.

B. Mode d'action : Le glucagon se fixe sur des récepteurs membranaires. Cette fixation provoque l'activation de l'adénylate cyclase et l'augmentation de l'AMP cyclique intracellulaire d'où les effets biologiques du glucagon.

C. Effets biologiques::

1. **Au niveau du foie :** La cible principale du glucagon est le foie
C'est le seul organe qui peut libérer le glucose en cas d'hypoglycémie par
 - La glycogénolyse : Conversion du glycogène en glucose
 - Néoglucogénèse : à partir d'acide lactique, des acides aminés et du glycérol.

2. **Sur le métabolisme des lipides :**
 - Effet lipolytique : responsable d'une hydrolyse des triglycérides en glycérol et en acides gras.
 - la céto-genèse.

D. Régulation de la sécrétion :

1. **Effets des substrats :**
 - le glucose : - la diminution (glycémie < 0.5 g/l) stimule la sécrétion de glucagon.
 - l'élévation de la glycémie (>1.6g/l) l'inhibe.
 - les acides aminés et les acides gras libres stimulent la sécrétion de glucagon.
2. **Effets du système nerveux :**
 - le système parasympathique : L'acétylcholine et la stimulation du nerf vague augmentent la sécrétion de glucagon.
 - l'adrénaline par son effet α adrénergique inhibe le glucagon.
L'adrénaline par son effet β adrénergique \uparrow la sécrétion.
3. **Effets des hormones :**
 - l'insuline inhibe la libération de glucagon.
 - la somatostatine inhibe la libération de glucagon.
 - le cortisol stimule la libération de glucagon.
 - La CCK, la sécrétine sont des stimulants.