

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

*République Algérienne Démocratique et Populaire*

*Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique*

*Université de Jijel*

*Faculté de Sciences de la Nature et de la Vie*

*Département de Biologie Moléculaire et*

*Cellulaire*

جامعة جيجل

كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم البيولوجيا الجزيئية والخلوية

جامعة محمد الصديق بن يحيى  
كلية علوم الطبيعة والحياة  
المكتب: 2728  
رقم الجرد: .....



*Mémoire de Fin d'Etude Pour L'Obtention du Diplôme  
Des Etudes Supérieures En Biologie  
Option : Biochimie  
Intitulé*

*Effet du chrome trivalent sur la signalisation  
de l'insuline et l'homéostasie glucidique  
Chez les diabétiques*

*Membre de jury*

*Président: M<sup>me</sup> Boutennoune H.*

*Encadreur : M<sup>elle</sup> Deraï E.*

*Présenté par*

*Fennour Madjida*

*Zaimen Nouria*

*Année Universitaire : 2012/2013*



## *Remerciements*

*Nous remercions Allah le tout puissant qui nous a donné la force, la volonté et le courage pour accomplir ce modeste travail.*

*Nos vifs remerciements notre encadreur M<sup>elle</sup> DERAÏ E. pour leurs efforts, disponibilité et suivi. Qui nous ont toujours accueilli avec bienveillance, et qui n'a ménagé ni son temps ni ses efforts pour nous guider.*

*Nos remerciements vont aux membres de Jury M<sup>me</sup> BOUTENNOUNE H. pour l'intérêt qu'ils portent à notre travail en acceptant de le juger.*

*Nous remercions également tous les enseignants du département de Biologie Moléculaire et Cellulaire, et en particulier monsieur LAÏB S. et monsieur HANDISS M.S. pour leurs aides précieuses.*

*Nous remercions tous ceux qui d'une manière ou d'une autre ont participé à la réalisation de ce travail.*

***Madjeda et Nouria.***



# Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

**Introduction** ..... 1

## Chapitre I : Homéostasie glucidique

<b>I.1. Définition de l'homéostasie du glucose</b> .....	3
<b>I.2. La de détection et de régulation de la glycémie</b> .....	3
I.2.1. La détection du glucose .....	3
I.2.2. Régulation de l'homéostasie.....	4
I.2.2.1. Métabolisme glucidique.....	4
I.2.2.2. Régulation endocrine.....	5
I.2.2.2.1. Le pancréas.....	5
<b>I.3. Définition de l'insuline</b> .....	7
I.3.1. <b>Structure de l'insuline</b> .....	8
I.3.2. <b>Biosynthèse de l'insuline</b> .....	8
I.3.3. <b>Récepteur de l'insuline</b> .....	9
I.3.4. <b>Les cellules-cibles de l'insuline</b> .....	10
I.3.5. <b>La sécrétion de l'insuline</b> .....	10
I.3.6. <b>Dégradation de l'insuline</b> .....	12
I.3.7. <b>Les effets de l'insuline</b> .....	12
I.3.7.1. Action sur le métabolisme glucidique .....	13
I.3.7.2. Action sur le métabolisme lipidique.....	13
I.3.7.3. Action sur le métabolisme des protéines.....	13

## Chapitre II : Diabète sucré

<b>II.1. Définition</b> .....	15
<b>II.2. Classification et physiopathologie du diabète sucré</b> .....	15

II.2.1. Diabète de type 1 (Diabète insulino-dépendant: DID) .....	15
II.2.2. Le diabète de type 2 (Diabète non insulino-dépendant : DNID).....	15
II.2.3. Autres types du diabète.....	16
II.2.3.1. Diabète gestationnel.....	16
II.2.3.2. Diabète MODY .....	17
II.2.3.4. Diabète pancréatique .....	17
II.2.3.5. Diabète induit par des médicaments .....	17
<b>II.3. Les symptômes du diabète sucré.....</b>	<b>17</b>
<b>II.4. Diagnostic du diabète sucré.....</b>	<b>17</b>
<b>II.5. Complications du diabète sucré.....</b>	<b>18</b>
II.5.1. Complication aiguës.....	18
II.5.1.1. L'acidocétose diabétique.....	18
II.5.1.2. L'acidose lactique .....	19
II.5.1.3. Le coma hyperosmolaire.....	19
II.5.1.4. L'hypoglycémie.....	19
II.5.2. Complications chroniques.....	19
II.5.2.1. La macroangiopathie diabétique.....	19
II.5.2. La microangiopathie diabétique.....	19
II.5.2.2. La rétinopathie diabétique .....	20
II.5.2.3. La neuropathie diabétique.....	20
II.5.2.3. La néphropathie diabétique .....	20
II.5.3. Les complications infectieuses.....	21
<b>II.6. Le traitement.....</b>	<b>21</b>
II.6.1. Traitement médicamenteux.....	21
II.6.2. Traitement par activité physique .....	21
II.3.3. Le régime alimentaire.....	22

### **Chapitre III : Le chrome**

<b>III.1. Généralités sur le chrome.....</b>	<b>23</b>
<b>III.2. Chrome trivalent.....</b>	<b>23</b>
<b>III.3. Les propriétés physico-chimiques du chrome.....</b>	<b>23</b>
<b>III.4. Les sources et les apports alimentaires.....</b>	<b>24</b>

<b>III.5. Métabolisme</b> .....	24
III.5.1. Absorption.....	24
III.5.2. Répartition.....	25
III.5.3. Excrétion.....	26
<b>III.6. Rôle physiologique</b> .....	26
<b>III.7. Statut</b> .....	26
III.7.1. Valeurs normales de la chromémie et de la chromurie.....	26
III.7.1.1. Chromémie.....	26
III.7.1.2. Chromurie.....	26
<b>III.8. Carence en chrome</b> .....	27
<b>III.9. Effets toxiques du chrome</b> .....	27
<b>III.10. La relation chrome- l'insuline</b> .....	27
<b>III.11. Etudes expérimentales montrants les effets de chrome trivalent sur le diabète sucré</b> .....	28
<b>Conclusion</b> .....	30
<b>Références</b> .....	31

## *Liste des abréviations*

**AA** : Acide Aminé

**ADA** : American Diabète Association

**ADO** : Anti -Diabétique Oraux

**ADP** : Adénine Di Phosphate

**AKT** : Active Tyrosine Kinase

**AMP<sub>c</sub>** : Adénine Mono Phosphate Cyclique

**ARNm** : Acide Ribonucléique Messenger

**ATCD**: Antécédent

**ATP**: Adénosine Tri Phosphate

**Ca<sup>+2</sup>** : Calcium

**DID**: Diabete Insulino-Dépendent

**DNID**: Diabète Non Insulino-Dépendent

**G6P**: Glucose 6-Phosphate

**GIP**: Glucose Insulinotropic Polypeptide

**GLP-1**: Glucagon Like Peptides 1

**GLUT**: Glucose Transporteur

**HDL**: High-Density Lipoprotein

**IR**: Insulin Receptor

**IRS**: Insulin Receptor Substrat

**K<sup>+2</sup>** : Potacium

**MAI** : Maladie Auto -Immune

**NADPH: Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate Réduit**

**MODY: Maturity-Onset Diabetes of theYong**

**pH : Potentiel Hydrogène**

**NOS : Nitric Oxyde Synthetase**

**OMS : Organisation Mondiale de la Santé**

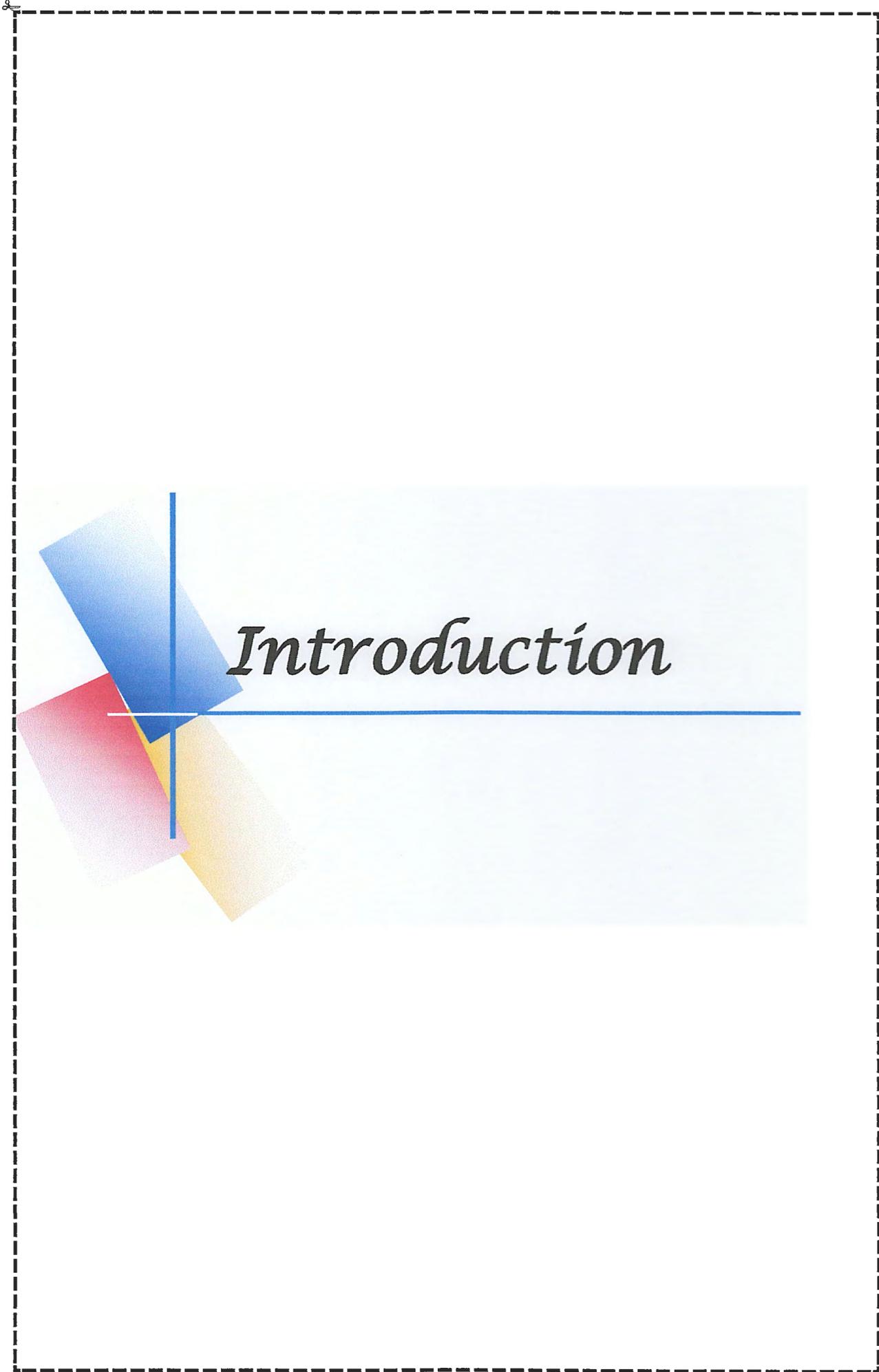
**PI 3-K: Phosphatidyl-Inisitol-3-Kinase**

## *Liste des figures*

<b>Figure 1</b> : Métabolisme des différents sucres.....	5
<b>Figure 2</b> : Anatomie du pancréas .....	6
<b>Figure 3</b> : Régulation de la glycémie.....	7
<b>Figure 4</b> : Représentation schématique de la molécule d'insuline.....	8
<b>Figure 5</b> : La biosynthèse de l'insuline.....	9
<b>Figure 6</b> : Récepteur d'insuline.....	10
<b>Figure 7</b> : Sécrétions d'insuline.....	11
<b>Figure 8</b> : Effet métabolique majeurs de l'insuline.....	14
<b>Figure 9</b> : Mécanisme d'action du chrome dans la signalisation de l'insuline.....	28

## *Liste des tableaux*

<b>Tableau I :</b> Les facteurs qui modifient la sécrétion de l'insuline.....	12
<b>Tableau II :</b> Les caractéristiques des diabètes de type 1 et 2 .....	16
<b>Tableau III :</b> Les propriétés physico-chimique du chrome .....	23
<b>Tableau IV :</b> Les sources alimentaires du chrome.....	24
<b>Tableau V:</b> Les apports suffisant en chrome.....	25



# *Introduction*

L'homéostasie glucidique, correspond à l'ensemble des mécanismes physiologiques, cellulaires et moléculaires qui ajustent étroitement la glycémie entre 0,8 et 1,2 g/l. L'organisme doit alors gérer en permanence les faibles variations de la concentration du glucose sanguin (Burcelin *et al.*, 2007 ; Migrenne *et al.*, 2006).

Le glucose est un nutriment qui est intimement lié à la vie des mammifères, et donc de l'homme, au même titre que les lipides ou les protéines (Cezard, 1992). C'est un des substrats énergétiques obligatoires d'un certain nombre de tissus, comme les hématies, la médullaire et le cerveau. Ce dernier, utilise chez l'homme environ 120 g de glucose par jour (Ferré, 2005). Pour préserver cette source d'énergie, l'organisme doit maintenir la glycémie quasiment constante (François, 2007).

Chez l'Homme et plus généralement chez les mammifères, les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans jouent un rôle majeur dans l'homéostasie énergétique et plus précisément dans le contrôle de la glycémie en sécrétant la seule hormone hypoglycémiante de l'organisme : l'insuline. La stimulation de la sécrétion d'insuline est le seul moyen pour lutter contre l'hyperglycémie. Les altérations dans le fonctionnement des cellules pancréatiques- $\beta$  entraînent des troubles métaboliques dont les plus fréquentes sont les syndromes hypoglycémiques et les diabètes sucrés, qui représentent aujourd'hui un problème majeur de santé publique (Papin, 2009).

Le diabète sucré regroupe un ensemble de maladies qui ont en commun une carence absolue ou relative en insuline, dont résultent l'hyperglycémie et les complications dégénératives (Vichova *et al.*, 2009).

Le chrome trivalent est un composant naturel des aliments et un nutriment essentiel, sa fonction la plus importante consiste à maintenir un bon équilibre glycémique. Ceci est particulièrement bénéfique pour les personnes chez qui l'utilisation de l'insuline est inadéquate (AOR, 2011).

Le chrome aide aussi à équilibrer le taux de lipoprotéines et à prévenir l'accumulation de plaques dans les artères et l'absorption du glucose par les cellules (AOR, 2011).

Une carence en chrome peut entraîner des problèmes de santé tels qu'une résistance à l'insuline et des taux de glycémie élevés (Gunton *et al.*, 2005).

L'objectif de notre étude consiste à démontrer l'hémostase glucidique, la maladie du diabète sucré et le chrome, et expliquer le mode d'action du chrome trivalent sur la signalisation de l'insuline chez les diabétiques.

Cette étude est répartie en trois chapitres, le premier chapitre contient une généralité sur l'hémostase glucidique on passe par la suite dans le deuxième chapitre le diabète sucré qui est lui-même subdivisé en plusieurs types selon les différents effets de chacune et finalement dans le dernier chapitre on étudie le chrome et la relation entre le chrome trivalent et l'insuline.



# *Chapitre I*

## *Homéostasie glucidique*

Tout organisme requiert en permanence de l'énergie pour maintenir ses fonctions vitales. Face à cette nécessité et pour pallier l'apport discontinu des substrats énergétiques, de nombreux mécanismes de régulation sont mis en jeu pour assurer soit la métabolisation immédiate des substrats soit leur stockage en vue d'une utilisation future. L'ensemble de ces fins mécanismes de gestion des substrats est regroupé sous le terme d'homéostasie énergétique (Duparc, 2012).

Parmi les principales sources d'énergie pour un organisme (glucides, lipides et protéines), le glucose est la molécule énergétique la plus utilisée dans des conditions physiologiques du fait de sa disponibilité immédiate. Toutefois, la glycémie doit être maintenue dans des limites strictes afin de ne pas mettre l'intégrité de l'organisme en péril. Pour cela, il existe tout un ensemble de mécanismes capables de contribuer à cet équilibre. Cet ensemble porte le nom d'homéostasie glucidique (Duparc, 2012).

### **I.1. Définition de l'homéostasie du glucose**

L'homéostasie est par définition un équilibre dynamique au sein d'un organisme. En l'occurrence, chez l'homme, l'homéostasie consiste à la régulation fine de certains paramètres vitaux comme la température, le pH et l'oxygénation des tissus. Le métabolisme de l'organisme est basé sur sa balance énergétique qui rend compte des dépenses et des apports en énergie. Le glucose est l'une des sources majeures d'énergie pour l'organisme et de ce fait, sa régulation est essentielle au maintien de l'homéostasie (Jeejee hoy et Anderson, 1976).

L'homéostasie du glucose correspond donc aux mécanismes de régulation de la quantité du glucose dans le sang, appelée glycémie. Celle-ci, essentielle à la fonction des différents organes est régulée par l'action conjointe des systèmes nerveux et hormonale (Heijboer et Pijl, 2006 ; Romijn et Corssmit, 2008). Physiologiquement, afin d'assurer l'apport en énergie à chaque organe, la glycémie doit être maintenue constante entre 3 et 10 mm chez l'homme (la glycémie moyenne à jeun est de 5 mm) (Cowett et Schwartz, 1979).

### **I.2. La détection et la régulation de la glycémie**

#### **I.2.1. La détection du glucose**

La détection des nutriments et plus précisément celle du glucose, implique que des cellules spécialisées soient capables de détecter les variations, même faibles, de la glycémie résultant de l'entrée ou de la sortie du glucose de l'organisme et du sang (O'connor et *al.*, 1977).

fonction dépend des mécanismes moléculaires spécifiques présents dans des cellules appelées « gluco-stat » soit encore « glucose-sensor », ou « senseur du glucose ». Ces cellules émettent alors un message endocrinien, nerveux, ou métabolique qui s'achemine vers des centres intégrateurs du cerveau. Ces cellules sont notamment localisées dans le tractus digestif, dans la veine porte, le pancréas, les corps carotidiens et le cerveau (Schuit *et al.*, 2001).

D'autres organes mettent en place des mécanismes cellulaires en réponse à la variation de la glycémie tels que le foie et les reins. Cependant, ces derniers ne sont pas considérés comme gluco-stat pour l'organisme car aucun signal généré et transmis aux centres intégrateurs du cerveau n'a été mis en évidence en réponse à des variations de la glycémie (Raybould *et al.*, 2006).

## **I.2.2. Régulation de l'homéostasie du glucose**

Les modifications de la glycémie sont détectées par de nombreux organes et tissus (Burcelin *et al.*, 2000 ; Thorens, 2008). Parmi ces organes, le pancréas endocrine, et le foie qui sont impliqués directement dans le métabolisme glucidique et le maintien de la glycémie (Geloneze et Lamounier, 2006).

### **I.2.2.1. Métabolisme glucidique**

Une partie du glucose présent dans la veine porte est captée par le foie par transport facilité, grâce au transporteur de glucose GLUT 2. Ce glucose a plusieurs devenir dans les hépatocytes (Figure 1). Il peut : soit être stocké sous forme de glycogène ; soit être oxydé en pyruvate par la glycolyse et entrer dans le cycle de Krebs pour produire de l'énergie sous forme d'ATP; soit être transformé en acide gras dans la voie de la lipogenèse lors d'un apport important de glucose (si les réserves glycogéniques sont saturées).

Une faible partie (5 à 10 %) est métabolisée dans la voie des pentoses phosphates pour générer du NADPH nécessaire à la voie de la lipogenèse de novo.

La partie du glucose non captée par le foie passe dans la circulation sanguine générale via les veines sus-hépatiques. Ce glucose sanguin constitue une source d'énergie essentielle pour le cerveau (50% du glucose y est consommé), mais aussi les muscles (30%), et les autres tissus de l'organisme.

Dans le cerveau, le glucose entre dans les neurones par transport facilité grâce au transporteur GLUT1 ; il est métabolisé dans la glycolyse, puis le cycle de Krebs pour générer de l'énergie (ATP), mais dans les cellules musculaires, le glucose entre grâce au transporteur GLUT4. Il peut ensuite être : soit stocké sous forme de glycogène ; cette réserve énergétique est utilisable exclusivement par la cellule musculaire, soit oxydé (glycolyse, puis cycle de Krebs) pour générer de l'énergie (ATP) lors de la contraction musculaire. D'autre part dans l'adipocyte, le glucose entre également par transport facilité par le récepteur GLUT4. Il est ensuite : soit transformé en acides gras par la lipogénèse puis stocké sous forme de triglycérides, soit oxydé pour produire de l'énergie (Dadoun, 2012).

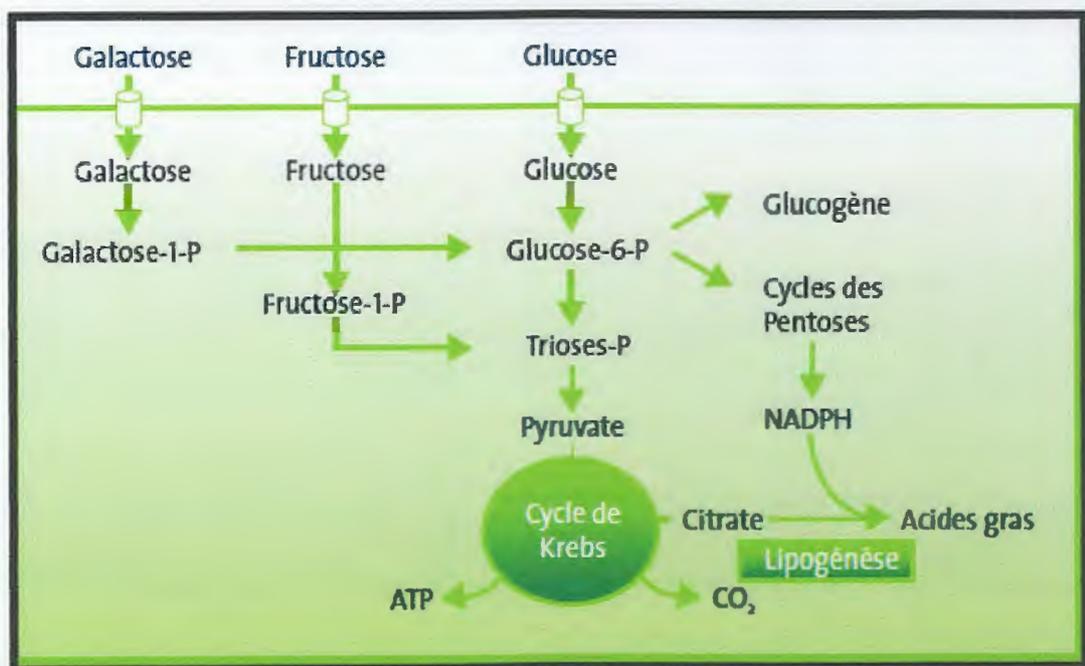


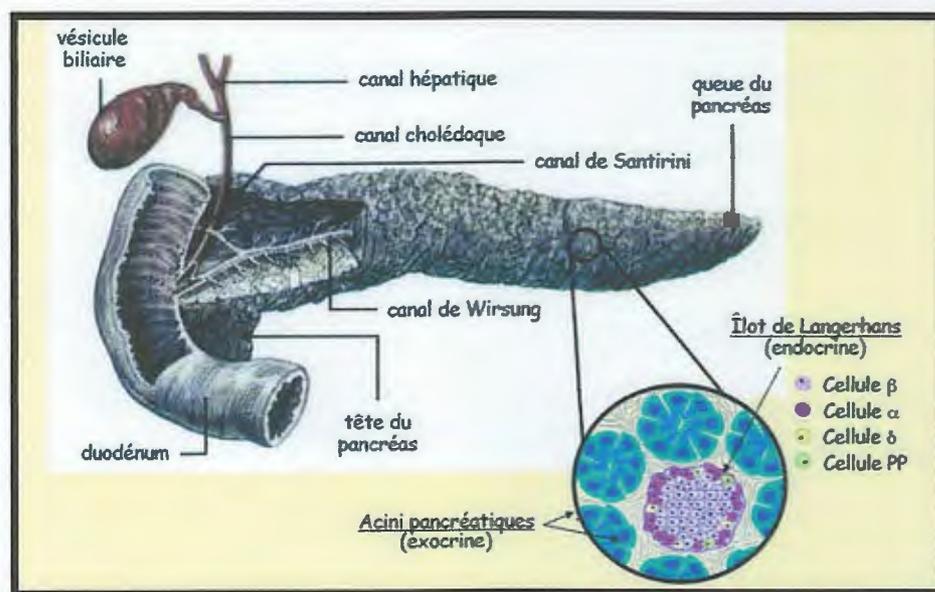
Figure1: Métabolisme des différents sucres (Dadoun, 2012).

### I.2.2.2. Régulation endocrine

#### A. Le pancréas

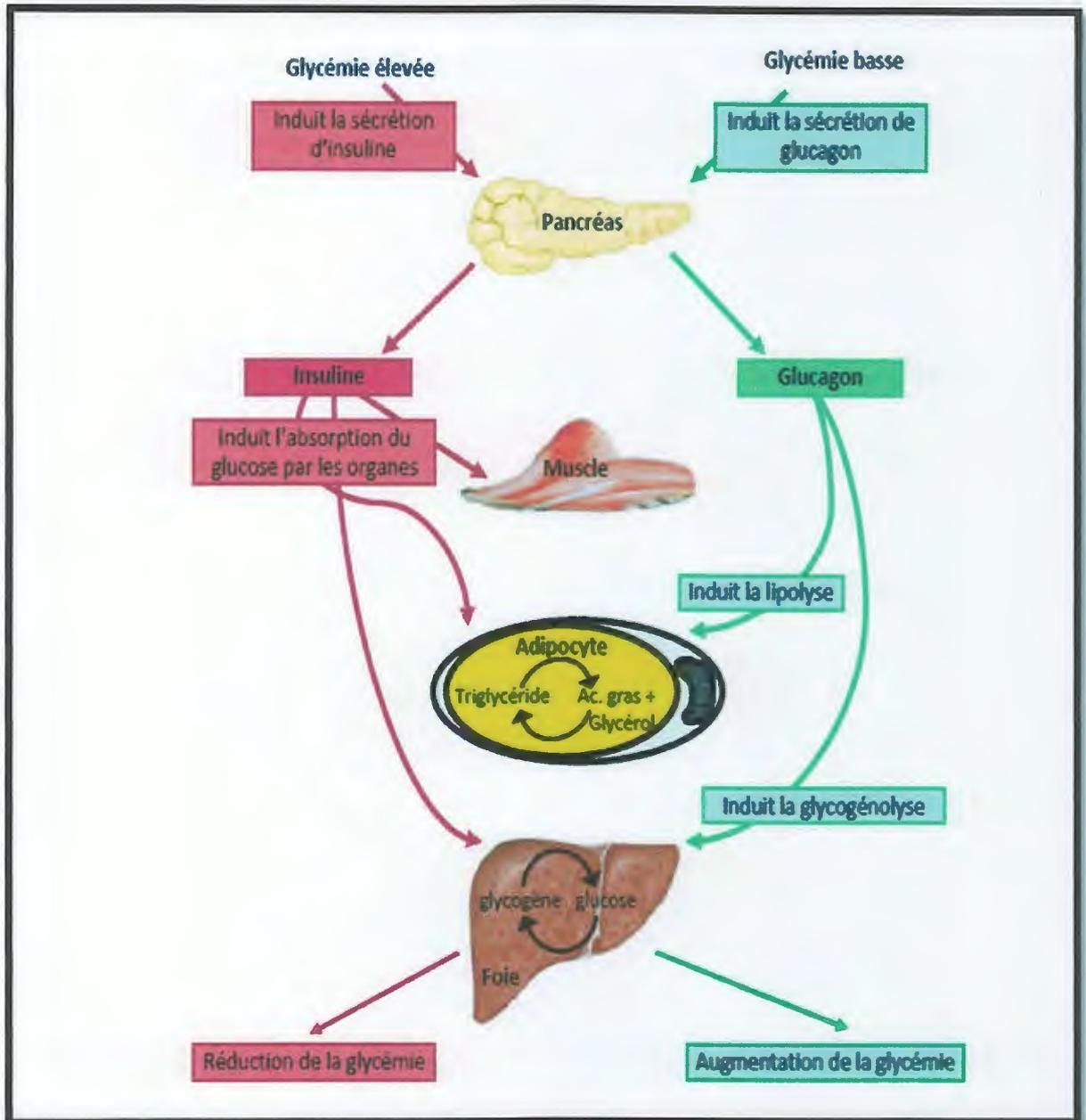
Le pancréas est une glande abdominale, annexée au tube digestif, appartenant à la cavité péritonéale située derrière l'estomac, devant et au-dessus des reins. Chez l'Homme, le pancréas avoisine les 15 cm de long pour une masse allant de 70 à 100 g (Motta et al., 1997). Cet organe considéré comme la deuxième plus grosse glande de l'organisme après le foie. Il est constitué de cellules exocrines et de cellules endocrines distinctes. La part du pancréas endocrine ne représente que de 2 ou 3% du volume total du pancréas. Alors que le pancréas exocrine a pour

fonction la synthèse des pro-enzymes digestives, la partie endocrine synthétise les hormones intervenant dans l'homéostasie glucidique (Figure2) (Wieczorek et *al.*, 1998) dont les plus célèbres sont l'insuline et le glucagon. Ces 2 hormones peptidiques, sont produites par le pancréas, plus précisément par les cellules  $\alpha$  et  $\beta$  des îlots de Langerhans. L'insuline et le glucagon ont des effets totalement opposés. L'insuline va permettre le stockage sous forme de glycogène et de triglycérides et l'utilisation du glucose. Ces effets passent par l'activation des voies de la glycogénogénèse, de la lipogénèse et de la glycolyse et par l'inhibition des voies de production de glucose que sont la glycogénolyse et la néoglucogénèse. En revanche, le glucagon favorisera l'activation des voies de production d'énergie au détriment des voies d'utilisation et de stockage (Figure 3) (Hua, 2010).



**Figure2** : Anatomie du pancréas (Grosfeld, 2013).

En cas d'excès de glucose dans le sang, l'insuline sécrétée par les cellules  $\beta$ , induit l'augmentation du stockage du glycogène dans le foie. En parallèle la sécrétion de l'insuline induit l'absorption du glucose par les muscles et les cellules adipocytaires. A l'inverse, le glucagon maintient un niveau suffisant de glucose dans le sang (0,70 à 1,10 g/l chez l'homme). Pour cela, le glucagon stimule la synthèse de glucose en induisant la glycogénolyse hépatique, et la lipolyse dans les adipocytes permettant ainsi de libérer le glycérol qui sera ensuite métabolisé en glucose par le foie (Figure 3) (Bergman et Ader, 2000).



**Figure3:** Régulation de glycémie (Bergman et Ader, 2000).

### I.3. Définition de l'insuline

L'insuline (du latin insula=île, à cause de sa production par les îlots de langerhans) est une hormone peptidique, synthétisée et sécrétée par les cellules  $\beta$  de ilotes de langerhans. Elle permet au glucose de traverser la paroi cellulaire. C'est la seule hormone qui diminue la concentration sanguine du glucose, pour maintenir la glycémie constante entre 0,8 et 1, 2g/l (Claude et Pfister, 2008 ; Horn et *al.*, 2005).

### I.3.1. Structure de l'insuline

L'insuline est une hormone polypeptidique de 51 AA. Elle est constituée de deux chaînes : une chaîne  $\alpha$  de 21 acides aminés porteuse d'un pont disulfure (reliant les acides aminés 6 à 11) et une chaîne  $\beta$  de 30 acides aminés. Deux ponts disulfures permettent la liaison entre ces deux chaînes, entre les deux cystéines en position 7 et entre la cystéine  $\alpha$  20 et la cystéine  $\beta$  19 (Figure4) (khalfa, 2001 ; Horn et *al*, 2005 ; Magnan et Ktorza, 2005).

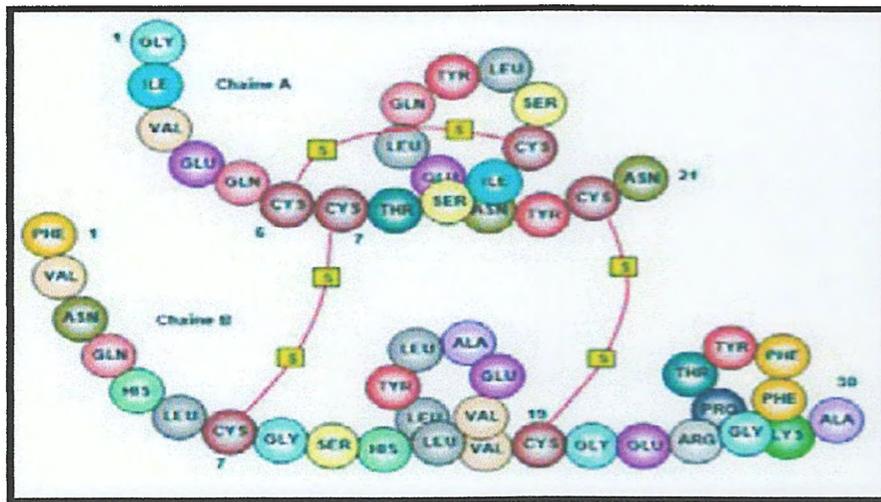


Figure4 : Représentation schématique de la molécule d'insuline (Tortora et Parent, 1995).

### I.3.2. Biosynthèse de l'insuline

La synthèse de l'insuline commence dans le noyau des cellules  $\beta$  pancréatiques par la transcription d'un gène porté par le bras court du chromosome 11 codant pour une molécule précurseur de haut poids moléculaire qui est la pré-pro-insuline qui comprenant un peptide signal de 23 acides aminés et deux chaînes,  $\alpha$  et  $\beta$  reliées entre elles par le peptide de connexion C (Figure5). Le clivage rapide du peptide signal lors de l'adressage de la protéine vers le réticulum endoplasmique permet l'obtention de la pro-insuline. La structure de la pro-insuline est conditionnée par la présence de 3 ponts disulfures, l'un interne à la chaîne  $\alpha$ , les deux autres reliant entre elles les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$ . L'élimination du peptide de connexion C permet l'obtention de l'insuline proprement dite (Read et *al.*, 1993 ; Gerozissis, 2000).

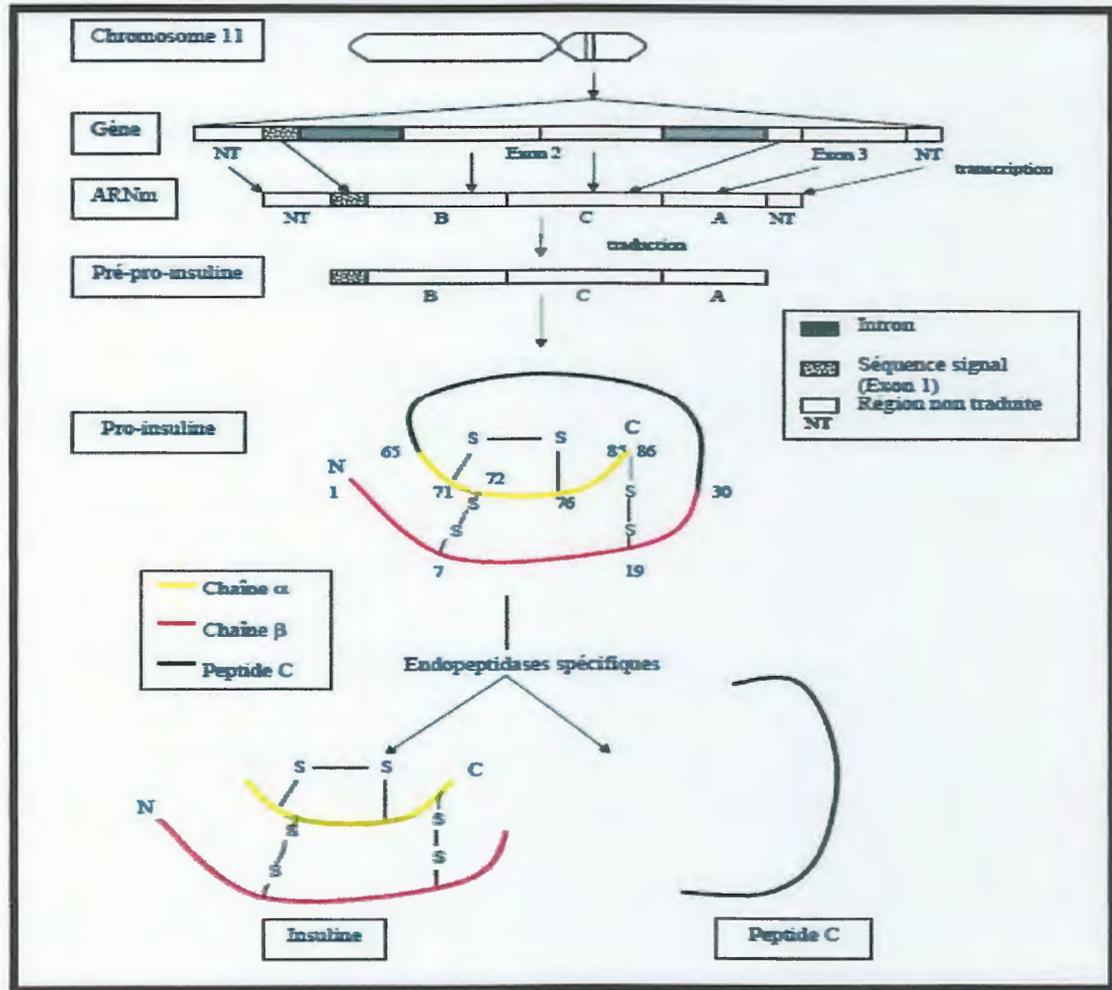


Figure 5: La biosynthèse de l'insuline (Magnan et Ktorza, 2005).

### I.3.3. Récepteur de l'insuline

Le récepteur de l'insuline est un hétérodimère de nature glycoprotéique, constitué de deux sous-unités  $\alpha$  et deux sous-unités  $\beta$ , associées par des ponts disulfures en oligomère de type  $\alpha_2\beta_2$ , de masse moléculaire apparente de 350-450 kDa (Figure 6). Les sous-unités  $\alpha$  sont extracellulaires et comportent les domaines de liaison de l'insuline. Les sous-unités  $\beta$  présentent un domaine extracellulaire, un segment transmembranaire et une région intracellulaire ; support d'une activité tyrosine kinase sensible à l'insuline. Ce domaine peut être subdivisé en trois régions: la région juxtamembranaire, impliquée dans la reconnaissance d'effecteurs intracellulaires, où se situent les tyrosines 972,965 et 984. Elle est suivie du domaine tyrosine kinase, constitué d'un site de liaison de l'ATP (1003-1030) et d'un groupe de trois tyrosines

(1158, 1162, 1163) qui forment le site majeur d'autophosphorylation. Le domaine carboxy terminal contient des sites d'autophosphorylation, ainsi que des sérines et une thréonine phosphorylables (Pinget, 1996 ; Capeau, 2003).

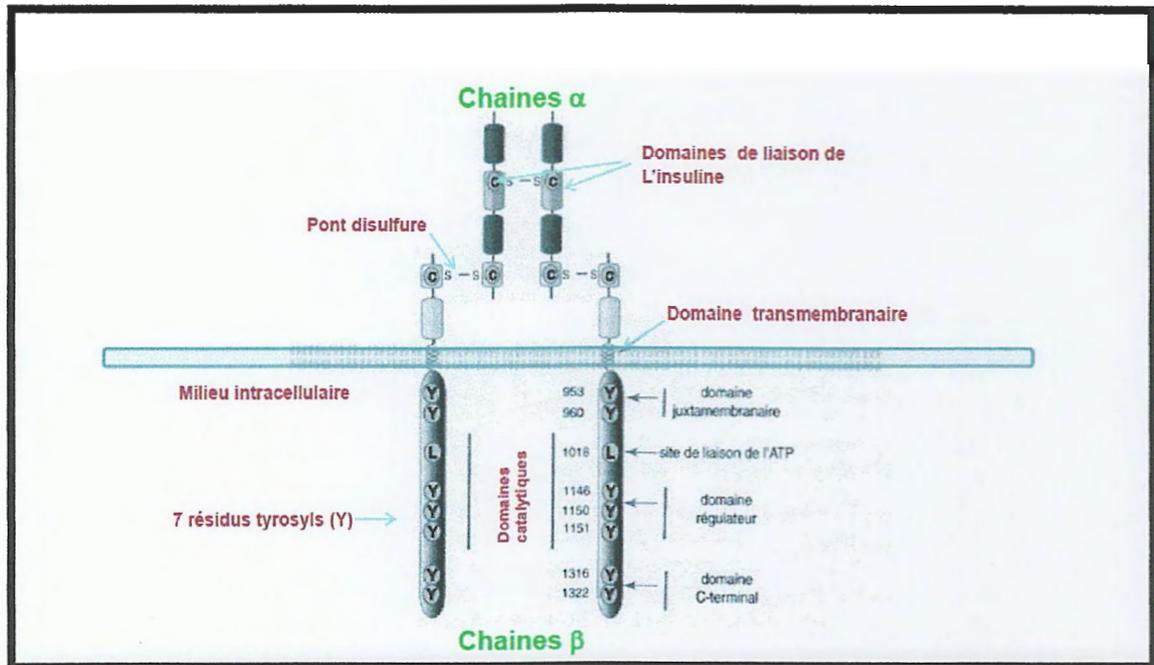


Figure6: Récepteur d'insuline (Pinget, 1996).

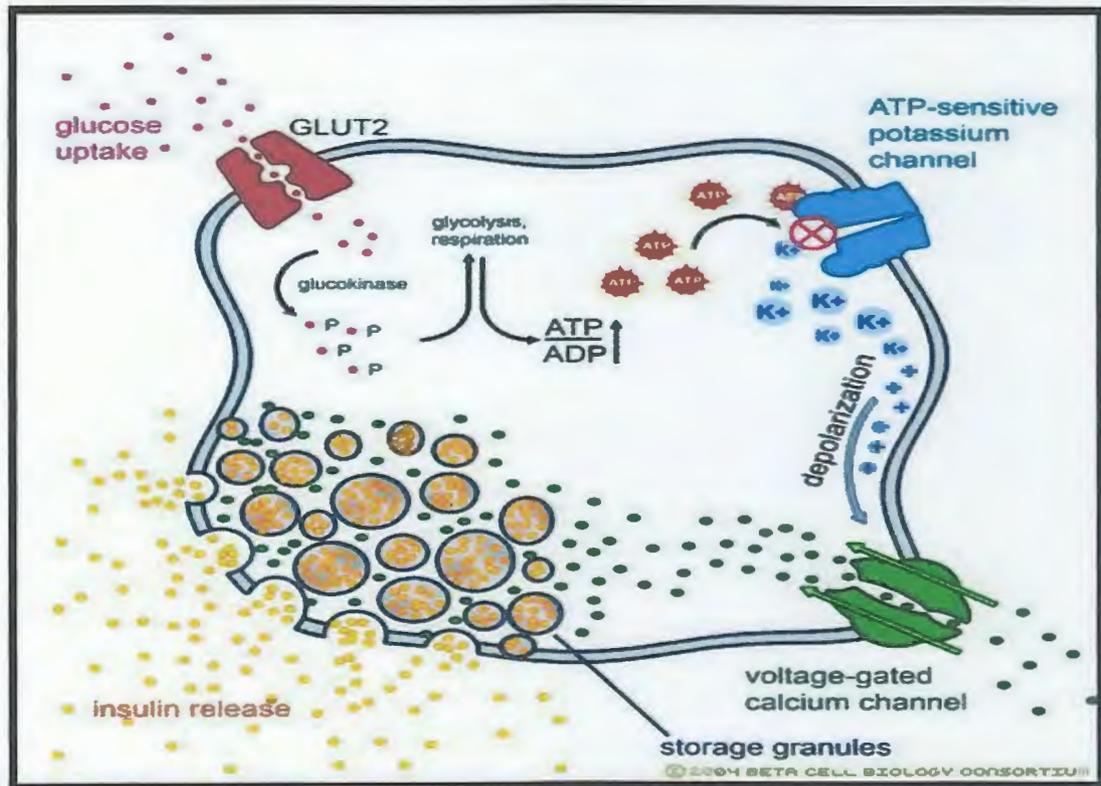
#### I.3.4. Les cellules-cibles de l'insuline

Les cellules-cibles de l'insuline sont représentées par presque toutes les cellules de l'organisme, qui contribuent à la diminution de la glycémie. L'effet sur la croissance touche des nombreux tissus également (Horn et *al.*, 2005).

Les cibles les plus importantes de l'insuline sont les récepteurs du muscle squelettique, de tissu adipeux et du foie (Horn et *al.*, 2005).

#### I.3.5. La sécrétion de l'insuline

L'entrée de glucose dans la cellule β pancréatique entraîne une augmentation du taux d'ATP intracellulaire. Ceci provoque la fermeture des canaux  $K^+$  ATP-dépendants. La conséquence est donc l'accumulation d'ions  $K^{+2}$  dans la cellule, ce qui entraîne l'ouverture de canaux calciques et l'entrée massive d'ions  $Ca^{+2}$  dans la cellule. Cette entrée de calcium est à l'origine de l'exocytose des vésicules contenant l'insuline (Figure7) (Grosfeld, 2013).



**Figure 7:** Sécrétions d'insuline (Grosfeld, 2013 ; Doyle et Egan, 2003).

Un grand nombre des facteurs peuvent moduler la sécrétion d'insuline (Tableau I). Après chaque repas, la concentration d'insuline circulant par de (100-1000) m $\mu$  /l les quantités présents dans la veine porte étant 2à10 fois supérieures (Guenard, 2001).

**Tableau I** : Les facteurs qui modifiée la sécrétion de l'insuline (Guenard, 2001; Ganong, 2005).

	<b>Facteurs stimulants</b>	<b>Facteurs inhibiteurs</b>
<b>Agent physiologiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glucose</li> <li>- Mannose</li> <li>- AA (leucine, arginine ...)</li> <li>- Hormone intestinale, (GIP, GLP-1et gastrine)</li> <li>- Glucagon</li> <li>- Corps cétoniques</li> <li>- Parasympathique</li> <li>- Agonistes <math>\beta</math> -adrénergique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Somatostatine</li> <li>- Agonistes <math>\alpha</math>- adrénergique (noradrénaline, adrénaline,</li> <li>- Bloqueurs B- adrénergique, propandol)</li> <li>- Galanine</li> <li>- Leptine</li> <li>- Pancréastatine</li> <li>- Sympathique</li> </ul>
<b>Agent pharmacologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AMP<sub>c</sub></li> <li>- Théophyline</li> <li>- Sulfonylurées</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\alpha</math>-desoxyglucose</li> <li>- Diazoxide</li> <li>- Alexane</li> <li>- Diphényl lydantoine</li> </ul>

### I.3.6. Dégradation de l'insuline

L'essentiel de la dégradation de l'insuline (90%) se fait au niveau du foie, le reste étant dégradé au niveau des reins. En cas d'altération hépatique et /ou rénale, il peut exister une hyperinsulinisme importante, obligeant à diminuer les doses en cas d'insulinothérapie (Perlemater et thomas, 2006).

### I.3.7. Les effets de l'insuline

L'insuline possède de nombreuses propriétés pharmacologiques touchant aux métabolismes glucidique, lipidique et protéique (Figure8) (Vaubourdolle, 2007 a).

### **I.3.7.1. Action sur le métabolisme glucidique**

L'insuline facilite l'entrée du glucose du sang dans les cellules de l'organisme (empêche l'hyperglycémie). Elle stimule la fabrication du glycogène (la glycogénèse) dans les cellules du foie et des muscles squelettiques (le glycogène est un sort de gros agrégat de glucose, une forme de stockage du sucre dans l'organisme), lutte contre la dégradation du glycogène (la glycogénolyse) dans le foie et les muscles squelettiques et s'oppose à la fabrication par le foie de son propre sucre (néoglucogénèse) (Mokong-Ondoua, 2012).

### **I.3.7.2. Action sur le métabolisme lipidique**

L'insuline fait baisser la concentration d'acides gras dans le sang et favorise le stockage des triglycérides. Elle favorise l'entrée d'acides gras venant du sang dans les cellules du tissu adipeux, mais aussi elle stimule l'entrée de glucose dans les cellules des tissus adipeux grâce au recrutement de GLUT 4 et elle stimule les réactions chimiques qui aboutissent à la synthèse des triglycérides à partir du glucose et des acides gras.

Globalement ces effets favorisent l'enlèvement de glucose et d'acide gras du sang et leur stockage sous forme de triglycéride (Sherwood, 2006).

### **I.3.7.3. Action sur le métabolisme protéine**

L'insuline est une hormone anabolisante, elle diminue la concentration d'acide aminé dans le sang, et stimule la synthèse protéique (Guenard, 2001).

Elle favorise le transport actif d'AA du sang vers les cellules musculaires et vers d'autres tissus, elle stimule la machinerie de la synthèse des protéines à partir des AA dans les cellules et elle s'oppose à la dégradation des protéines (Sherwood, 2006).

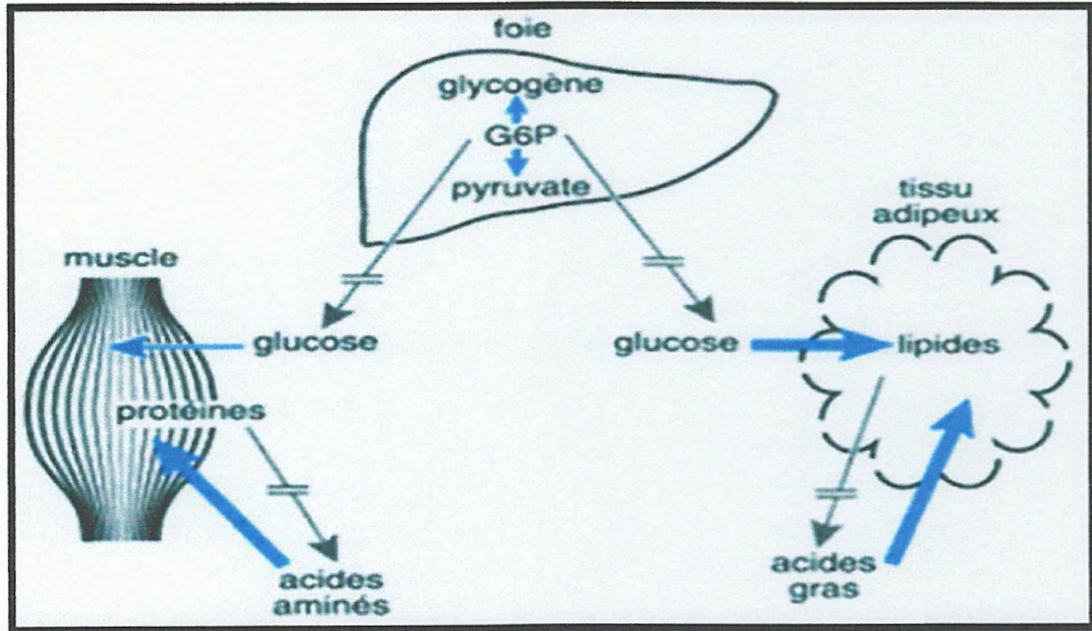


Figure 8: Effet métabolique majeur de l'insuline (Guenard, 2001).



## *Chapitre II*

---

# *Diabète sucré*

## II.1. Définition

Le diabète sucré (du grec *diabetes* = qui traverse le rein ; et latin *mellitus* = de saveur mielleuse) est une affection métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique, résultant soit d'un défaut de sécrétion d'insuline, soit d'une résistance anormale des tissus à l'action de l'insuline ou l'association des deux (Fattorusse et Ritter, 2004 ; Horn et *al.*, 2005).

L'OMS définit le diabète comme un état d'hyperglycémie chronique avec une glycémie à jeun supérieure ou égale à 7mmol/l, ou une glycémie à n'importe quel moment de la journée supérieure ou égale à 11mmol/l ou encore une hyperglycémie provoquée oralement supérieure ou égale à 11,1mmol/l 2 heures après (Fattorusse et Ritter, 2004).

## II.2. Classification et physiopathologie du diabète sucré

La classification nosologique du diabète publiée en 1997 par un groupe d'experts sous la responsabilité de l'Association Américaine du Diabète (ADA) remplace celle élaborée en 1979 par le "National Diabètes Data groupe" et entérinée en 1980 par l'OMS. Elle regroupe deux atteintes différentes (Rodier, 2001) :

### II.2.1. Diabète de type 1 (Diabète insulino-dépendant: DID)

Les personnes qui ont le diabète type 1, en général, des jeunes au moment de diagnostic (de 0 à 35 ans environ) bien qu'il soit trouvé chez certaines personnes d'un âge avancé. Il est caractérisé par une destruction des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans conduisant généralement à une insulino-pénurie totale. Il peut être auto-immun ou idiopathique (Hornet *al.*, 2005 ; Mokong-Ondoua, 2012) (tableau II).

Les facteurs qui déclenchent la destruction des cellules sont: Les facteurs environnementaux et certains virus (Mokong-Ondoua, 2012).

### II.2.2. Diabète de type 2 (Diabète non insulino-dépendant : DNID)

De 90 à 95% des diabétiques sont atteints de diabète type II, celui-ci est dû à une diminution de la sensibilité cellulaire à l'insuline (insulinorésistance) ou à une sécrétion insuffisante d'insuline (Baughman et Hakley, 1997). Les personnes atteintes du diabète de type 2 sont, en général, des personnes d'un âge avancé (au-dessus de 40 ans), il y a cependant des jeunes qui portent ce diabète, notamment les jeunes obèses (Mokong-Ondoua, 2012). Le diabète de type 2 est une maladie hétérogène, non auto-immun, dont le diagnostic est posé à

l'occasion de l'apparition des symptômes caractéristique ou, dans près d'un tiers des cas, par la découverte fortuite d'une glycosurie ou d'une hyperglycémie (Buyschaert, 2006). Les facteurs cliniques d'insulinoristances sont : l'obésité, la sédentarité, l'âge, l'hypertension artérielle et le bilan lipidique perturbé (cholestérol et triglycérides augmentés) (Vaubourdolle, 2007 b) (tableau II)

**Tableaux II:** Caractéristiques des diabètes de type 1 et de type 2 (Rodier, 2001).

caractéristiques	Diabète type 1	Diabète type 2
Fréquence relative	10-15%	85-90%
ATCD familiaux	+	+++
Age de début	Avant 30ans	Après 40ans
Mode de début	brutal	Progressif
Surpoids	Absent	Présent
Symptôme	+++	---
Insulinosecrétion	Néant	Persistante
Cétose	Fréquente	Absente
MAI associées	Oui	Non
Auto-anticorps	Présent	Absents
Traitement	insuline	Régime, exercice, ADO

MAI: Maladie Auto-immune.

ADO : Anti-Diabétique Oraux

+ : Présent

- : Absente

### II.2.3. Autres types du diabète

#### II.2.3.1. Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de gravité variable, survenant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse. Quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution après l'accouchement ce diabète se manifeste durant la grossesse (2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> trimestre) (Baughman et Hackley, 1997).

### **2.3.2. Diabète MODY (Maturity Onset Diabete of the yong)**

Communément appeler diabète de la maturité, c'est-à-dire un diabète non insulino-dépendant débutant chez un jeune, caractérisé par une hérédité autosomale dominante. Il s'agit d'un diabète de type 2 avant l'âge de 20 ans et souvent même avant l'âge de 10 ans (Grimaldi, 1998 ; Cabrol et Goffinet, 2005).

### **II.2.3.4. Diabète pancréatique**

Le diabète pancréatique résulte d'une destruction anatomique partielle ou totale d'un pancréas (Buysschaert, 2006).

Elle se traduit par des signes de pancréatite aiguë ou chronique avec les lésions diffuses ou pseudotumorales dans un contexte de maladie auto-immunes associées. La réponse à la corticothérapie confirme le diagnostic (Cabrol et Goffinet, 2005).

La cause de cette maladie est: diabète tropicaux hémochromatose, pancréatites exocrines auto-immune récemment individualisées, cancer du pancréas (Cabrol et Goffinet, 2005).

### **II.2.3.5. Diabète induit par des médicaments**

Plusieurs médicaments peuvent induire un pré diabète ou un diabète. En particulier chez les sujets à risque, en inhibent la sécrétion d'insuline et /ou bloquent ses effets périphérique (Buyshaert, 2006) : les corticoïdes, l'éthinylestradiol, la phénytoïne, les diurétiques thiazidiques, le Diazoxide et l'interféron alpha (Permeteus et Mortin, 2002).

## **II.3. Les symptômes du diabète sucré**

Les symptômes du diabète sucré ne sont pas visibles à court terme sont (Stora, 2010) : une fatigue chronique, un soif important, régulière y compris la nuit, une miction abondante, fréquente y compris la nuit, des douleurs abdominales intermittentes, une crampes musculaire surtout dans les jambes, une anorexie ou une diminution de l'appétit, les troubles visuels (flou, vision de près difficile), des nausées avant les repas ou dans la journée et quelques vomissements accompagnent des douleurs abdominales (Marsaudon, 2004).

## **II.4. Diagnostique de diabète sucré**

Les critères de diagnostic du diabète sucré sont fondés sur des examens de laboratoire faits à partir du sang veineux.

Le diagnostic du diabète repose sur : une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/l (7mmol/l) vérifiée à deux reprises, une glycémie aléatoire (à n'importe quel moment dans la journée) supérieur ou égale à 2g/l (11,1mmol/l) avec la présence des symptômes cliniques du diabète (polyurie, polydipsie...) et une glycémie supérieure ou égale à 2 g/l (11,1mmol/l) 2heures après ingestion de 75g de glucose. Avant d'atteindre le seuil défini pour le diagnostic de diabète, des valeurs de la glycémie à jeun de 1,10 à 1,25g/l et celles d'hyperglycémie provoquée par voie orale de 1,40 à 1,99 qui sont supérieures à celles considérées comme normales, représentent des étapes intermédiaires entre l'homéostasie de glucose et le diabète sucré (Claude et Pfister, 2008).

## **II.5. Complications du diabète sucré**

Les complications chroniques du diabète sont les causes principales de morbidité et de mortalité des patients diabétiques. Les deux principaux facteurs influençant leur survenue et la précocité de celle-ci sont la durée d'évolution du diabète et l'équilibre glycémique. L'équilibration parfaite du diabète et une surveillance soignée et régulière du patient diabétique permettent de prévenir et de ralentir la survenue des complications dégénératives (Vichova et al., 2009).

Les complications du diabète de type 1 et 2 se divisent en deux catégories : complication aiguës et complication chroniques (Baughman et Hakley, 1997).

### **II.5.1. Complication aiguës**

#### **II.5.1.1. L'acidocétose diabétique**

Une hyperglycémie due à l'augmentation de la production du glucose hépatique et de la diminution de l'utilisation du glucose dans les tissus. Comme la capacité de réabsorption tissulaire du glucose est dépassée ; une glycosurie et une diurèse osmotique s'installent entraînant une perte excessive d'eau et d'électrolytes avec comme conséquence la déshydratation (Lapiduse et al., 2008 ; Berrebi, 2000).

Une acidose métabolique due à une hypersécrétion de l'hormone de croissance et du glucagon qui stimule la lipolyse (augmentation des acides gras libres) et la cétogenèse hépatique (cétonurie). Cette acidocétose peut se compliquer de : collapsus cardiovasculaire, de crises convulsives, d'insuffisance rénale fonctionnelle ou organique, une surinfection et une douleur abdominale (Lapiduse et al., 2008 ; Berrebi, 2000).

### **II.5.1.2. L'acidose lactique**

L'acidose lactique est une complication peu fréquente du diabète mais très grave, définie par des taux plasmatique de lactates  $\geq$  à 7 mmol/l, (Normes =0,5 mmol/l) associé à un pH artériel inférieur à 7,25 (Mimouni, 2008). On la rencontre surtout chez les patients traités par des antidiabétiques oraux, mais elle est actuellement plutôt associée aux pathologies systémiques sévères (Marshall et Bangert, 2005).

### **II.5.1.3. Le coma hyperosmolaire**

Le coma hyperosmolaire survient habituellement dans le diabète de type 2. Elle est caractérisée par une déshydratation majeure plus une hyperosmolarité plasmatique sans cétose. Ici on retrouve une insulinopénie moins importante que dans l'acidocétose (Fattorusse et Ritter, 2004 ; Berrebi, 2000).

### **II.5.1.4. L'hypoglycémie**

Elle se définit habituellement par une glycémie inférieure à 2,75 mmol/l correspondant au seuil de neuroglycopenie. Elle peut évoluer jusqu'au coma hypoglycémique qui est d'ailleurs le plus fréquent des comas chez le diabétique. Les accidents hypoglycémiques peuvent survenir au cours du traitement du diabète par l'insuline à la suite d'une erreur, et aussi lors du traitement par les sulfamides hypoglycémisants (Grimaldi, 1998).

Elle se manifeste habituellement par des signes neurovégétatifs : tachycardie, palpitations, transpirations profuses, tremblements, nausées, sensation de faim douloureuse, coma agité (Grimaldi, 1998).

## **II.5.2. Complications chroniques**

Les complications chroniques apparaissent généralement 10-15 ans après la maladie (Baughman et Hackley, 1997). Les facteurs favorisant les complications chroniques sont l'ancienneté du diabétique, de mauvais contrôle glycémiques, des antécédents familiaux de complication et la présence des autres facteurs de risque associés (alcool, tabac) (Permeteus et Mortin, 2002).

### **II.5.2.1. La macroangiopathie diabétique**

La macroangiopathie diabétique résulte de la formation de la plaque d'athérome.

Elle constitue le principal facteur de risque cardiovasculaire. La macroangiopathie diabétique se traduit cliniquement par des manifestations ischémiques au niveau du système cardiovasculaire : l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, l'insuffisance coronaire avec ischémie myocardique (angine de poitrine et infarctus du myocarde), des accidents vasculaires cérébraux et des sténoses des artères rénales, aggravant les lésions de macroangiopathie rénale. Trois patients diabétiques sur quatre meurent d'une complication cardiovasculaire (Vichova et al., 2009).

### **II.5.2.2. La microangiopathie diabétique**

#### **II.5.2.2.1. La rétinopathie diabétique**

La rétinopathie diabétique est la principale cause de cécité et de troubles visuels. Le diabète sucré provoque, au niveau des capillaires de la rétine, des lésions qui entraînent une baisse de l'acuité visuelle. Des observations répétées d'une étude à l'autre, conduisent à penser que, après un diabète de 15 ans, environ 2 % des malades perdent la vue et environ 10 % sont affectés d'un grave handicap visuel. La baisse de l'acuité visuelle attribuable à certains types de glaucome et de cataracte pourrait également être plus fréquente chez les diabétiques (OMS, 2002).

#### **II.5.2.2.2. La neuropathie diabétique**

Une des complications très fréquentes (80% des diabétiques dont la durée de la maladie est supérieure à 15 ans), caractérisée par une atteinte du système nerveux périphérique. Elle prédomine aux niveaux des membres inférieurs en raison de la plus grande fragilité des fibres longues sensibles peu myélinisées (Gourdi, 2011).

Les symptômes sensoriels prédominent habituellement et comprenant l'engourdissement, le fourmillement, la douleur ou la perte de sensibilité (Carpenito, 1997).

#### **II.5.2.2.3. La néphropathie diabétique**

La néphropathie diabétique est un problème majeur chez les patients diabétiques. Elle se définit par une atteinte glomérulaire spécifique du diabète (Collart, 2003).

La néphropathie diabétique est la principale cause d'insuffisance rénale dans les pays développés. La prévalence de la néphropathie est de l'ordre 30 % dans le cas de diabète de type 1, alors qu'elle est évaluée à 15-20% dans le cas diabète type 2, et ceci 35 ans après l'apparition de la maladie (Mounand, 2010).

### **II.5.3. Les complications infectieuses**

Les complications infectieuses sont plus fréquentes et plus graves chez les patients diabétiques que dans la population générale. Elles sont également plus difficiles à traiter. Le patient diabétique est considéré comme un patient immunodéprimé, prédisposé aux infections, qui sont elles-mêmes responsables d'un dés équilibre du diabète. Il a été démontré qu'un contrôle glycémique strict permet d'améliorer les fonctions immunitaires. Les sites les plus fréquemment atteints sont la peau et les tissus mous, la cavité buccale, le système génito-urinaire et les poumons (la tuberculose). Ces sites, particulièrement prédisposés aux complications infectieuses, doivent être surveillés de façon attentive à chaque bilan d'un patient diabétique, avec la réalisation, entre autres, d'un panoramique dentaire (Vichova *et al.*, 2009).

### **II.6. Le traitement**

Le patient diabétique a besoin d'une prise en charge thérapeutique adaptée. Le traitement vise à éliminer les signes cliniques liés à l'hyperglycémie et à la glycosurie (c'est-à-dire notamment la polyurie-polydipsie, la polyphagie) et à prévenir les complications liées au diabète sucré, au traitement ou à la survenue de maladies intercurrentes (de nature inflammatoire, infectieuse, néoplasique ou hormonale). Les modalités de traitement dépendent essentiellement du statut insulinique mais repose également sur une action diététique (régime adapté associé à un exercice physique) (Leroy, 1999).

#### **II.6.1. Traitement médicamenteux**

L'insuline est le seul traitement pour les diabétiques insulino-dépendant. Des mesures d'hygiène de vie associées à un traitement médicamenteuse sont mises en place : les biguanides (metformine), les sulfamides des hypoglycémiant, les inhibiteur des alphasglucosides (Lorial et Herve, 2008).

#### **II.6.2. Traitement par activité physique**

L'activité physique est essentielle, car elle abaisse le taux de glucose et réduit les risques de maladie cardiovasculaires. Aident le diabétique à perd du poids, à réduire le stress et sentir mieux, agite les lipides sanguins en augmentant les taux de lipoprotéines de haute densité (HDL) et en réduisant les taux de cholestérol total et de triglycérides et augmente l'affinité des récepteur de l'insuline et peut réduire le besoin en insuline ou en hypoglycémiant oraux chez les personnes atteintes de diabète type II (Carpenito, 1997).

### **II.3.3. Le régime alimentaire**

Le régime alimentaire doit permettre de prévenir les fluctuations quotidiennes. Il doit permettre de réduire les taux de lipides sanguines ils sont trop élevé et les patients qui ont besoin d'insuline pour corriger leur glycémie doivent consommer à chaque repas à peu près la même quantité d'énergies et de glucides, chez le patient obèse (et particulièrement ceux qui sont atteints de diabète type 2) (Carpenito, 1997). Les nutriments essentiels contribuent à empêcher les dérèglements du métabolisme diabétique par exemple la consommation optimale des vitamines C, E, B et les oligoéléments (chrome) (Rath, 2002).



# *Chapitre III*

## *Le Chrome*

### III.1. Généralités sur le chrome

Le chrome présent dans les milieux biologiques et pharmacologiquement actif de nombreuses espèces chimiques dont deux sont majoritaires : le chrome trivalent III ( $\text{Cr}^{3+}$ ), oligoélément essentiel et nutriment, et le chrome hexavalent VI ( $\text{Cr}^{6+}$ ), toxique mutagène, présent en particulier en milieu industriel. Plus de 30 ans de travaux ont abouti à la reconnaissance de l'importance du chrome trivalent (Bontemps, 2008).

### III.2. Chrome trivalent

Le chrome trivalent est considéré comme un oligoélément essentiel, nécessaire au métabolisme glucidique et lipidique (Anderson, 1997). C'est l'état le plus répandu dans la nature : on le trouve dans les minerais, tels que la chromite, qui contient de l'oxyde chromique. Il s'agit surtout d'un oligoélément essentiel ayant un rôle dans le métabolisme du glucose, des protéines, des lipides (Cotte et Duret, 2010) et de l'insuline qui est important lors des pathologies de la sénescence comme le diabète type 2 et les maladies cardiovasculaires (Hebuterne, 2009).

### III.3. Les propriétés physico-chimique du chrome

Le chrome appartient aux éléments de transition de première série (groupe VI B), sa configuration électronique est  $3d^5 4s^1$  et, comme tous les éléments de transition, il existe sous plusieurs états d'oxydation depuis Cr(0) la forme métallique, jusqu'à Cr(VI) (Chiffolleau, 1994) (tableau III).

**Le tableau III:** Les propriétés physico-chimique du chrome (Chiffolleau, 1994).

Symbole chimique	Cr
Aspect	Métal blanc ; brillant dur et cassant
Masse atomique	51.996
Numéro atomique	24
Point de fusion	1857°C
Point d'ébullition	2672°C
Densité	7.2

### III.4. Les sources et les apports alimentaires

Les aliments, les plus riches en chrome sont les épices, la levure et le foie. La plupart des autres aliments contiennent moins de 10 µg/100g. La biodisponibilité du chrome est très basse pour la viande, le lait et les légumes verts. Elle augmente pour les céréales mais le raffinage appauvrit considérablement la teneur en chrome (Benaraba R, 2007 ; Souci et *al.*, 2008) (tableau IV) (tableau V).

### III.5. Métabolisme

#### III.5.1. Absorption

Le chrome peuvent pénétrer dans l'organisme par tout les vois principalement respiratoire et cutané en milieu professionnelle, mais aussi digestive (défaut d'hygiène) (Moussa Moumouni Djermakoye, 2005 ; Lauwerys, 2001). Ils peuvent être rapidement absorbés dans une proportion d'environ 5% en l'espace de quelques heures, mais il leur faut ensuite des semaines ou des mois pour passer dans le courant sanguin. Dans le plasma sanguin le chrome (III) est lié à 95 % à des protéines de masse moléculaire élevés (par exemple transferrine), mais on le trouve également associées à la chromoduline. Après d'administration, une partie de chrome peut atteindre le tissu interstitiel testiculaire et il peut également s'accumuler dans le placenta, mais il ne peut traverser la barrière placentaire qu'en petite quantité (Kanerva, 2000).

**Tableau IV** : Les apports nutritionnels journaliers conseillés en chrome(Cr) (Leblanc-Verger, 2004).

	Périodes	Cr (µg)
Enfants	1-3ans	25
	4-6ans	35
	7-9ans	40
	10-12ans	45
Adolescents	13-15ans	50
Hommes	Adultes	65
	□65ans	70
Femmes	Adultes	55
	□55ans	60
	enceintes 3 <sup>e</sup> trimestre	60
	Allaitantes	55

**Le tableau V** : Les sources alimentaires du chrome (Souci et *al.*, 2008 ; Lauwerys, 2001).

Aliment	Teneur en chrome ( $\mu\text{g}/100\text{g}$ )
Moule	128
Noix du Brésil	100
Huître	57
Datte (séchée)	29
Poire	27
Crevette grise	26
Farine complète	21
Tomate	20
Champignon	17
Brocoli	16
Orge (complet)	13
Noisette	12
Maïs (complet)	9
Jaune d'œuf	6
Bœuf	3

### III.5.2. Répartition

Le chrome se répartit inégalement et en faibles quantités dans les tissus et les muscles où sa concentration décroît avec l'âge sauf dans le tissu pulmonaire (Moussa Moumouni Djermakoye, 2005). Le chrome VI se distribue dans le foie, les reins, la rate et le poumon, il peut traverser la membrane biologique et être ensuite réduit en chrome V très réactionnels et finalement en chrome III dans tous les tissus, il pénétré en particulier dans les hématies où il est retenu pendant toute la durée de vie de celles-ci sous forme de chrome III (Lauwerys, 2001). Les plus fortes accumulations chez l'homme, se trouvent dans la peau, le foie, les reins et les graisses (Moussa Moumouni Djermakoye, 2005). Véhiculé par le sang, le  $\text{Cr}^{3+}$  est largement distribué dans tout l'organisme (Cotte et Duret, 2010).

### III.5.3. Excrétion

Chez l'homme, l'excrétion est essentiellement urinaire (> 80 %) et faiblement fécale. L'élimination urinaire est triphasique (demi-vies d'élimination : 7 heures, 15 à 30 jours, 4 ans). Il y a accumulation du chrome au cours de la semaine et tout au long de l'année chez les personnes les plus exposées. Le Cr (VI) peut également être éliminé de façon mineure dans les cheveux, les ongles, le lait et la sueur (Edouard Bastarache, 2002 ; Bonnard *et al.*, 2006).

### III.6. Rôle physiologique

L'organisme contient 6,5mg de chrome dont les  $\frac{3}{4}$  dans le squelette. Le chrome participe à la tolérance au glucose en augmentant la synthèse des récepteurs à l'insuline, localisés en particulier dans les coronaires, le chrome favorise l'entrée du glucose et des AA dans les cellules par l'insuline, le chrome tend améliorer les dyslipidémies et le diabète type 2, il intervient dans le métabolisme du cristallin, c'est un cofacteur de la trypsine et le plus impliqué dans le métabolisme des hormones corticoïdes en particulier en régulant le cortisol (Roussel et Hininger-Favier, 2009 ; Frénot et Vierling, 2001).

### III.7. Statut

Le statut en chrome diminue avec l'âge en relation avec un apport calorique diminué, un changement dans les habitudes alimentaires et déficit d'absorption associé à une augmentation des pertes (Hebuterne, 2009).

#### III.7.1. Valeurs normales de la chromémie et de la chromurie

##### III.7.1.1. Chromémie

Les valeurs usuelles dans le plasma ou le sérum sont de 0,1 à 0,2  $\mu\text{g/l}$  mais ne sont pas un bon marqueur du statut car il n'existe pas d'équilibre démontré entre chrome sérique et chrome tissulaire (Cotte et Duret, 2010).

##### III.7.1.2. Chromurie

Chez un sujet sain recevant une alimentation équilibrée, l'excrétion urinaire de chrome est de l'ordre de 0,1 à 0,3  $\mu\text{g/j}$ , avec un rapport Cr/créatinine d'environ 0,1 à 0,2 ng de Cr/mg de créatinine. L'excrétion urinaire du Cr ne semble pas être un indicateur fiable du statut en Cr, elle

est seulement considérée comme un reflet de l'ingestion récente de chrome (Cotte et Duret, 2010).

### III.8. Carence en chrome

Chez l'homme, les signes cliniques associés à une déficience en chrome sont multiples : glycémie et taux d'insuline élevés, hypertriglycémie et hypercholestérolémie, mais aussi troubles nerveux. Des patients diabétiques présentent des taux de chrome dans le sang inférieurs de 33 % à ceux des sujets sains, avec des taux d'excrétion urinaire plus élevés (Morris et al., 1999).

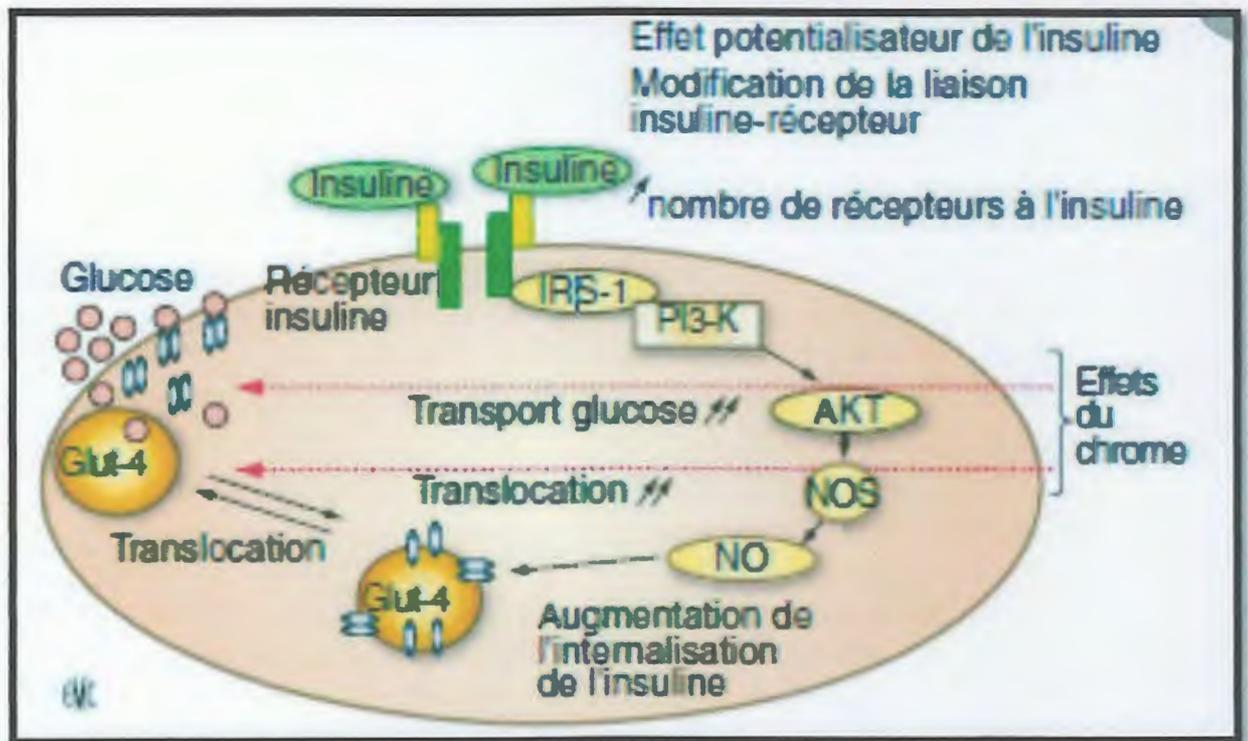
### III.9. Effets toxiques

Les effets toxiques connus du chrome chez l'homme sont attribuables surtout au chrome hexavalent; on considère le chrome trivalent comme un métal non toxique. Une seule dose orale de 10 mg de chrome hexavalent par kilogramme de poids corporel entraîne, chez l'homme, une nécrose du foie, une néphrite et la mort. Une dose plus faible produit une irritation et une ulcération de la muqueuse gastro-intestinale et, occasionnellement, une encéphalite ainsi qu'un grossissement du foie. On n'attribue aucun effet local ou généralisé à l'ingestion de chrome trivalent (David, 1951).

### III.10. La relation chrome- l'insuline

Le chrome trivalent est un potentialisateur de l'insuline. Son mode d'action passe par une augmentation du nombre de récepteurs de l'insuline, une modification de la liaison insuline/récepteur, une augmentation de l'internalisation de l'insuline et une activation de la translocation des transporteurs du glucose GLUT 4 et GLUT 1. La liaison de l'insuline à la sous-unité  $\alpha$  de son récepteur est induite par une cascade de réactions de phosphorylation catalysées par la tyrosine kinase qui est activée par le chrome, alors que la phosphotyrosine phosphatase, qui, elle, inactive le récepteur de l'insuline, est inhibée (Figure 1). Un oligopeptide de bas poids moléculaire, la chromoduline, le vecteur du chrome et l'activateur de la tyrosine kinase dont le récepteur à l'insuline est le substrat. Plusieurs études d'intervention ont, de plus, rapporté un effet antioxydant de la supplémentation en chrome chez le diabétique de type II. Ces résultats suggèrent un effet antioxydant indirect qui passerait par la régulation des cytokines

proinflammatoires et par celle de l'insulinémie, marqueurs biologiques dont l'élévation dans le sang est associée à l'élévation du stress oxydant (Roussel, Hininger-Favier, 2009).



**Figure 9** : Mécanisme d'action du chrome dans la signalisation de l'insuline (Roussel, Hininger-Favier, 2009).

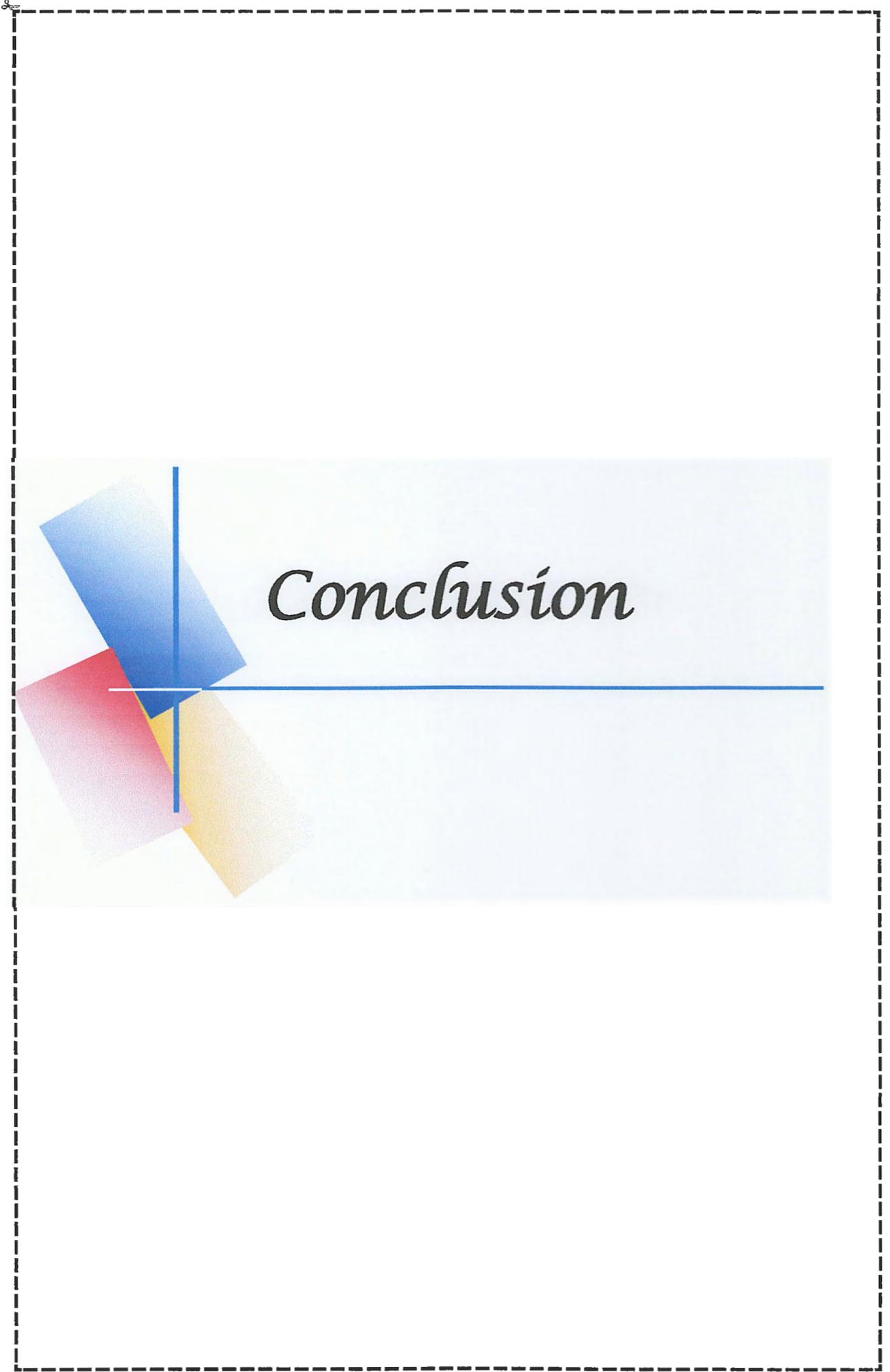
### III.11. Etudes expérimentales montrant les effets de chrome trivalent sur le diabète sucré

La plupart des études concernant la supplémentation en chrome chez les humains ont été faites chez un petit nombre de patients et un grand nombre d'entre elles, n'étaient pas contrôlées. Chez les patients atteints de diabète, quelques études ont montré une augmentation de la sensibilité à l'insuline et une amélioration du contrôle glycémique avec du picolinate de chrome (Cefalu et Hu, 2004).

- Un groupe de chercheurs a étudié l'effet d'administré 200 mg de chrome trivalent à 243 patients afin d'en étudier les effets sur l'équilibre du glucose. Résultat : le chrome a réduit les besoins en insuline chez 115 des 243 patients. L'amélioration était plus marquée chez les patients qui souffraient de diabète de type 2 que de type 1 (Ravina et Slezack, 1993).

- Une supplémentation en chrome a également démontré son efficacité à améliorer le métabolisme du glucose et de l'insuline chez des femmes souffrant d'un diabète gestationnel. Une étude contrôlée contre placebo portant sur 30 femmes dans cette situation a montré qu'un traitement avec 4 ou 8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de chrome pendant 8 semaines diminuait de façon significative la glycémie à jeun et l'insuline par rapport au placebo (Jovanovic et al., 1999).
- Une étude a été réalisée sur 59 volontaires séropositifs (4 femmes et 55 hommes) qui présentaient au moins une des anomalies suivantes : glycémie élevée (sucre sanguin) – plus de 6 mmol/l, taux de triglycérides modérément élevé - 2 mmol/l ou plus, taux de cholestérol total élevé -5,5 mmol/l ou plus, faible taux du bon cholestérol (HDL-c)-moins de 0,9 mmol/l, redistribution anormale de la graisse corporelle. Sur les 59 volontaires, les 50 qui souffraient d'insulinorésistance ont été inscrits à l'étude et affectés au hasard à l'un des volets (ou groupes) suivants : nicotinate de chrome, 400 microgrammes (mcg) par jour et chrome factice (placebo).

Les résultats obtenus montrent un changement significatif dans les analyses suivantes : chez les participants recevant du chrome : une réduction du taux d'insuline dans le sang, réduction de l'insulinorésistance et réduction du taux de triglycérides (Mac Donald, 2008).



*Conclusion*

Le maintien de l'homéostasie glucidique est primordial au bon fonctionnement de l'organisme, il est assuré par différents signaux nerveux ou endocrines. Certains signaux endocrines sont sécrétés par le pancréas, qui joue un rôle dans la régulation du glucose sanguin.

Le diabète est une conséquence de la maladie de pancréas, pour traiter le diabète sucré on utilise principalement l'insuline et d'autre traitement secondaire tel que le chrome trivalent qui se trouve dans les aliments nutritifs.

Notre étude nous a permis de constater que : l'homéostasie glucidique responsable à tout les mécanismes qui maintiennent la glycémie entre 0,8 et 1,2 g/l, l'insuline est la première protéine essentielle pour maintenir l'homéostasie du glucose et réguler le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines, le diabète sucré est une affection chronique causée par l'incapacité du corps de produire suffisamment d'insuline ou de l'utiliser et le chrome trivalent, oligoélément essentiel, joue un rôle clef dans l'homéostasie glucidique via un effet potentialisateur de l'insuline.

Enfin, des recherches sont en cours pour démontrer le grand rôle du chrome trivalent dans l'amélioration et la lutte contre l'hyperglycémie chez les diabétiques.



*Références*

---

*Bibliographiques*

- Anderson R.A. (1997).** Chromium as an essential nutrient for humans. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 26: 41.
- Advanced Orthomolecular Reserch (AOR). (2011).** Chromium Picolinate favorise le maintien d'un bon équilibre glycémique. P: 1.
- Baughman D.C. et Hackley J.C. (1997).** Soins infirmiers médecin et chirurgie : Guid. Boeck université. Edition Québec. PP : 249-254.
- Benaraba R. (2007).** Insulinorésistance et stress oxydant dans le syndrome métabolique : étude expérimentale des effets protecteurs de micro constituant nutritionnels (polyphénols thé de la cannelle et chrome III). Thesedoctorat. UniversitéJosephFourier. PP: 50 -53.
- Bergman R.N. and Ader M. (2000).** Free Fattyacids and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus.*Trends.Endocrinol.metab.* 11: 351-356.
- Berrebi W. (2000).** Diagnostique thérapeutique. Edition Masson. Paris. P: 537.
- Bonnard N., BrondeauM.T., Falcy M., Jargot D. et Schneider O. (2006).** Chromates et dichromatesde sodium et de potassium. *Toxicologique.* 180 : 3.
- Bontemps F. (2008).** Comprendre l'oligothérapie. *Le Moniteur des pharmacies.* 11: 9-10.
- Burcelin R., Dolci W. and Thorens B. (2000).** Glucose sensing by the hepatoportal sensoris GLUT2- dependent: in vivo analysis in GLUT2-null mice. *Diabetes.*49: 1643-1648.
- Burcelin R., Cani P.D. and Knauf C. (2007).** Glucagon-like peptide-1 and energyhomeostasis. *J Nutr.* 137: 534-535.
- Buyschaert M. (2006).**Diabétologie clinique. 3<sup>ème</sup> édition. Boeck larcier. P : 28.
- Cabrol D. et Coffinet F. (2005).** Protocoles clinique en obstétrique. 3<sup>ème</sup> édition. Masson. Paris.PP : 15-23.
- Capeau J. (2003).** Voies de signalisation de l'insuline : mécanismes affectés dans l'insulinorésistance. *Médecine science.* 19 (8-9): 834-835.
- Carpenito L. J. (1997).** Plans de soins et dossier infirmière, Diagnostic infirmière et problèmes traité en collaboration. Edition de Boeck université. Paris. P: 139-140.
- CefaluW.T. and Hu F.B. (2004).** Role of chromium in humanhealth and in diabetes. *Diabetes.Care.* 27:2741-2751.

- Cezard J.P. (1992).** Les glucides dans l'alimentation de l'enfant. *Multon.Tec. Doc-Lavoisier Apria*.Paris.PP : 703-710.
- Chiffolleau J .F. (1994).** Le chrome en milieu marin. Edition Ifremer. France. P : 7.
- Claude A. et Pfistre A. (2008).** Situation d'urgence. Amarre.France. PP : 18-63.
- Collart F. (2003).** Insuffisance rénale protéinurie et néphropathie diabétique. *Rev. Med. Brux.* 4: 260.
- Cotte A. et Duret A. (2010).** Le chrome trivalent : Intérêts et limites des supplémentassions. Thésedoctorat.Université Joseph Fourier Grenoble 1. PP: 16-72.
- Cowett R. M. and Chwartz R. (1979).** The role of hepatic control of glucose homeostasis in the etiology of neonatal hypo- and hyperglycemia.*Semin.Perinatol.* 3(327): 40.
- Dadoun F. (2012).** Digestion et métabolisme des glucides. Collection Sucre et santé. *Centre d'études et de documentation du sucre.* 11: 9-10.
- Dauids H.W. and Lieber M. (1951).** Underground water contamination by chromium wastes. *Water.Sewage.Works.* 98:528.
- Doyle M. E. and Egan J. M. (2003).** Pharmacological agents that directly modulate insulin secretion. *Pharmacological.* 55: 125.
- Duparc T. (2012).** Communication inter-organes dans le contrôle du métabolisme glucidique : Mise en évidence de l'implication du monoxyde d'azote et de l'apelinédans l'hypothalamus. Thèse Doctorat. Université Toulouse III. P : 1-2.
- Edouard Bastarache M .D. (2002).** Le chrome et conséquence, toxicologie. Edition Québec. P: 21.
- Fattorusse V. and Ritter O. (2004).** Glomerulopathies secondaires in : vade-mecum clinique.16<sup>ème</sup> édition. Masson. Italie. P : 53.
- François M. (2007).** Insulinorésistance et transport du glucose. *Endocrinologie.* 68: 73.
- Frénot M. et VierlingE. (2001).** Biochimie des aliments diététique du sujet bien portant. 2<sup>ème</sup> édition. Doin. France. P : 44.
- Ferré P. (2005).** Action et sécrétion de l'insuline double jeu pour les canaux potassiques. *Medicine science.* 21(9): 294.

- Ganong W. (2005).** Biochimie médicale. 2<sup>ème</sup> édition. Pearson Education. Paris. PP: 318-324.
- Geloneze B. and Lamounier R. N. (2006).** Postprandial hyperglycemia: treating its atherogenic potential. *Arq. Bras. Cardiol.* 87(60): 70.
- Gerozissis K. (2000).** Braininsulin: regulation, mechanisms of action and functions. *Cell. Mol. Neurobiol.* 23:1–25.
- Gourdi P. (2011).** Diabète type 2 et insuffisance rénale : Une situation à haut risque cardiovasculaire. *Medicine de Maladies Métabolique.* 5(1): 34.
- Grimaldi H. (1998).** Guide pratique de diabètes. 3<sup>ème</sup> édition. Masson. PP : 18-19.
- Grosfeld A. (2013).** Régulation de la glycémie. Physiologie cellulaire et intégrée. *Endocrinologie.* 207 (872) : 7-10.
- Guenard H. (2001).** Physiologie humaine. 3<sup>ème</sup> édition. Masson. Prise. P: 469.
- Gunton J.E., Cheung N.W., Hitchman R., Hams G., O’Sullivan C. and Foster - Powell K. (2005).** Chromium supplementation does not improve glucose tolerance, insulin sensitivity or lipid profile: a randomized, placebocontrolled, double-blind trial of supplementation in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care.* 28 : 712-716.
- Hebuterne X. (2009).** Traite de nutrition de la personne âgé : (nourrir l’homme malade). Springer. France. P: 39.
- Heijboer A. C. and Pijl H. (2006).** Gutbrain axis: regulation of glucose metabolism. *J. Neuroendocrinol.* 18: 883-894.
- Horn F., Lindeermier G., Moc I., Grillhosl C., Berghold S., Schneider D. et Munster B. (2005).** Biochimie humaine. Flammarion. Medicine-science. Paris. PP: 357-469.
- Hua Q. (2010).** Insulin: a small protein with a long journey. *Protein.Cell* .1: 537- 551.
- Jeejee hoy K. N. and Anderson G.H. (1976).** Metabolic studies in total parenteral nutrition with lipid in man. Comparison with glucose. *J.Clin. Invest.* 57: 125-136.
- Jovanovic L., Gutierrez M. and Peterson C.M. (1999).** Chromium supplementation for women with gestational diabetes mellitus. *J. Trace. Elem. Exp. Med.* 12: 91-97.
- Khalfa S. (2001).** Le diabète sucré. Office des Publication Universitaire. Alger. P: 32.
- Kanerva L. (2000).** Hand book of occupational dermatology. *Diabetes.* 128(9): 5.

- Lapidus N., Coutant C., Brassier A. et Charlotte M. (2008).** Endocrinologie diabétologie nutrition. Edition skurnik. PP : 84-85.
- Lauwerys R. (2001).** Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles-Chrome. 3<sup>ème</sup> édition. Masson. P : 152.
- Leblanc -Verger J.C. (2004).** Les minéraux et oligoléments.Edition Cholé-Doc. 85: 86.
- Leroy J. (1999).** Diabète sucre in encyclopédie vétérinaire : Endocrinologie. Edition Masson. Paris. P : 900.
- Lorial M. et Herve N. (2008).** 100[cent] conseils de comptoir. 4<sup>ème</sup> édition. Edition Porphyre. P : 72-73.
- Mac Donald S. (2008).** Traitement Sida. *Catie Annonce*. 167: 1-2.
- Magnan C. et Ktorza A. (2005).** Production et sécrétion de l'insuline par la cellule  $\beta$  pancréatique, In : Encyclopédie Médico Chirurgicale : Endocrinologie Nutrition. Edition Masson. Paris.P: 16.
- Marsaudon E. (2004).** 200 Question-clés sur le diabète. Edition Ellebore. PP:71-74.
- Marshall W .J. et Bangert S. K. (2005).** Biochimie médicale : Physiologie et diagnostic. Edition Elsevier. Paris. P: 70.
- MigrenneS., Marsollier N., Cruciani-Guglielmacci C. and Magnan C. (2006).** Importance of the gutbrain axis in the control of glucose homeostasis.*Curr. Opin. Pharmacol.* 6:592-597
- Mimouni S. (2008).** Le diabète sucre. Office des publications Universitaires. Alger. P : 51.
- Mokong-Ondoua J. (2012).** Je me porte bien avec mon diabète. 3<sup>ème</sup> édition. Harmattan. Paris. PP : 34-36.
- Morris B.W., Macneil S., Hardisty C.A., Heller S, Burgin C. and Gray T.A. (1999).** Chromium homeostasis in patients with type II (NIDDM) diabetes. *Journa of Trace Elements in Medicine and Biology*. 13: 57-61.
- Motta P. M. and Macchiarelli G. (1997).**Histology of the exocrine pancreas. *Microsc. Res. Tech.* 37: 384.
- Mounand B. (2010).** Diabet 'infirmière en diabétologie. 3<sup>ème</sup> édition. Lamarre. P: 295.

- Moussa Moumouni Djermaakaye H. (2005).** Les eaux résiduaires des tanneries et des teintureries : caractéristique physico- chimique, bactériologies et impact sur les eaux de surface et les eaux souterraines. Thèse doctorat. Université de Bamako: Mali. P: 32.
- O'Connor M.D., Landahl H.D. and Grodsky G.M. (1977).** Role of rate of change of glucose concentration as a signal for insulin release. *Endocrinology*. 101: 85-88.
- O.M.S. (2002).** Aide-Mémoire. *WHO /O.M.S.* Genève. 138:1.
- Papin J. (2009).** Bases moléculaires des défauts sécrétoires des cellules  $\beta$ -pancréatiques lors de la glucotoxicité. Thèse doctorat. Université bordeaux1. P : 1.
- Perlemater L. et Thomas J. L. (2006).** Diabétologie infection métabolique soin infirmière. 9<sup>ème</sup> édition. Masson. Parise. P : 18.
- Permeteuse G. et Mortin N.H. (2002).** Endocrinologie diabétologie nutrition. 4<sup>ème</sup> édition. Masson. France. PP : 159-170.
- Pinget M. (1996).** Les voies de transmission du signal insulin. *Médecine sciences*. 12 (11). P: 1248-1249.
- Rath M. (2002).** Le diabète. OMS: Rapport sur la santé dans le monde. P: 150.
- Ravina A. and Sle Zack L. (1993).** Chromium in the treatment of clinical diabetes mellitus. *Harefuah*. 125(5): 142
- Raybould H.E., Glatzle J., Freeman S. L., Whited K., Darcel N., Liou A. and Bohan D. (2006).** Detection of macronutrients in the intestinal wall. *Auton. Neurosci*. 125: 28-33.
- Read M. L., Clark A.R. and Docherty K. (1993).** The helix-loop-helix transcription factor .USF (upstream stimulating factor) binds to a regulatory sequence of the human insulin gene enhancer. *Biochem J*. 295 : 233-237.
- Rodier M. (2001).** Imagerie fonctionnelle et métabolique. *Médecine nucléaire*. 25 (2): 92.
- Romijn J. A., Corssmit E. P. (2008).** Gutbrain axis. *Clin. Nutr. Metab. Care*. 11(518). P: 21.
- Roussel A. M. et Hininger-Favier I. (2009).** Éléments-trace essentiels en nutrition humaine : chrome, sélénium, zinc et fer .Endocrinologie. Masson. Paris. PP: 1-3.
- Schuit F.C., Huypens P., Heimberg H. and Pipeleers D.G. (2001).** Glucose sensing in pancreatic betacells: a model for the study of other glucose-regulated cells in gut, pancreas, and hypothalamus. *Diabetes*. 50: 1-11.

- Sherwood L. (2006).** Physiologie humaine : A human perspective. 2<sup>ème</sup> édition. Boeck. Paris. P: 564-565.
- Souci S.W., Fachmann W. and Kraut H. (2008).** Food Composition and Nutrition. 7<sup>ème</sup> édition. European Food Information Council. P: 2.
- Stora D. (2010).** Pharmacologie B. P. 4<sup>ème</sup> édition. Wolters Klurver. France. P: 224.
- Thorens B. (2008).** Glucose sensing and the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes. *Int.J.Obes.* 32(62): 71.
- Tortora G.J. et Parent J.C. (1995).** Biologie humaine : Cytogénétique, régulation, reproduction. Centre éducatif et cultural. Québec. P : 578.
- Truchon G., Tardif R., Lavoué J., Drolet D., Lévesque M. et Boucher J. (2012).** Guide de surveillance biologique de l'exposition Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 7<sup>ème</sup> édition. Québec. P:46.
- Vaubourdolle M. (2007a).** Médicament. Tom2. 3<sup>ème</sup> édition. CHU. Xavier. Bichat. Paris. P : 636.
- Vaubourdolle M. (2007b).** Biochimie hématologie. Tom2 .3<sup>ème</sup> édition. CHU. Xavier. Bichat. Paris.P: 501.
- Vichova Z., Delannoy B., Robert J-M., Lehot J-J. et Quadiri T. (2009).** Sujet à risque diabétique. Edition Masson. Paris. PP : 1-4.
- Wieczorek G., Pospischil A. and Perentes E. (1998).** A comparative immunohistochemical study of pancreatic islets in laboratory animals (rats, dogs, minipigs, and non-human primates). *Exp. Toxicol. Pathol.* 50 (151): 72.

Encadré par <b>M<sup>elle</sup> DERAIE.</b>	Présente par : <b>FENNOUREMadjeda</b> <b>ZAIMEN Nouria</b>	Date de soutenance <b>19/06/2013</b>
--	--	---

**Thème : Effet du chrome trivalent sur la signalisation de l'insuline et l'homéostasie glucidique chez les diabétiques**

**Résumé :**

Le chrome trivalent, oligoélément essentiel, joue un rôle clef dans l'homéostasie glucidique via un effet potentialisateur de l'insuline. Le mode d'action du chrome passe par une augmentation du nombre de récepteurs de l'insuline, une modification de la liaison insuline/récepteur et une augmentation de l'internalisation de l'insuline et à une baisse de la sensibilité à l'insuline. Le maintien d'un statut optimal en chrome apparaît essentiel pour réduire le risque du diabète sucré et les maladies cardiovasculaires.

Dans cette étude nous avons démontré le rôle du chrome trivalent dans l'amélioration et la lutte contre l'hyperglycémie chez les diabétiques.

**Mots Clés :** Chrome trivalent, Diabète, Insuline, Homéostasie glucidique.

**Abstract:**

Trivalent chromium, an essential element, plays a key role in glucidic homeostasis via a potentialisator effect of insulin. The mode of action of chromium by an increase insulin receptors number, a modification of the connection insulin/receptor and an increase in the internalisation of the insulin and with a fall of insulin sensitivity. The maintenance of an optimal chromium status appears essential to reduce the risk of the sweetened diabetes and the cardiovascular diseases.

In our work, showed the role of trivalent chromium in the improvement of hyperglycemia in the diabetics patients.

**Key words:** Trivalent chromium, Diabete, Insulin, Glucose homeostasis.

**ملخص**

الكروم ثلاثي التكافؤ عنصر أساسي ، يلعب دورا رئيسيا في توازن الجلوكوز من خلال آلية تأثيره على الأنسولين، التي تتمثل في: زيادة عدد مستقبلات الأنسولين، تغيير الرابطة أنسولين/مستقبل، زيادة عبور الأنسولين داخل الخلية. الحفاظ على القيمة الغذائية المثلى للكروم ضرورية لتجنب الإصابة بمرض السكري و الأوعية الدموية. لذلك في هذه الدراسة أبرزنا الدور الفعال الذي يلعبه الكروم ثلاثي التكافؤ في تحسين و مراقبة مستوى السكر في الدم عند مرضى السكري.

**الكلمات المفتاحية :** الكروم ثلاثي التكافؤ، داء السكري، الأنسولين، التوازن السكري.