

# Déceler et traiter l'insulino-résistance et ses conséquences

J. BRINGER,

Isabelle RAINGEARD,

E. RENARD (Montpellier)

Tirés à part : Jacques Bringer - Service des Maladies  
Endocriniennes, CHU Lapeyronie, 34295 Montpellier Cedex 5.

Le syndrome de résistance à l'insuline, ou syndrome polymétabolique (X) réunit un ensemble de signes cliniques et d'anomalies métaboliques qui sont des facteurs de risque cardiovasculaire [13, 15]. Ce syndrome s'observe avec prédilection chez les sujets sédentaires, en excès pondéral, avec répartition androïde-abdominale, du tissu adipeux. Résultat de la rencontre d'une prédisposition génétique individuelle ou ethnique et du mode de vie et d'alimentation «occidentalisées», il représente le tronc commun reliant l'environnement à l'éclosion de pathologies telles que le diabète de type 2, le risque coronarien et certaines hépatopathies non alcooliques (stéatose...). Les habitudes alimentaires et de vie actuelles favorisent l'épidémie d'insulinorésistance, et maintenir sa sensibilité à l'insuline avec l'âge n'est pas si simple! [13]

## Reconnaître le syndrome polymétabolique

Le diagnostic de syndrome de résistance à l'insuline [8, 9, 17] peut être évoqué lorsque coexistent au moins 3 des éléments cliniques ou anomalies métaboliques suivantes:

- un excès de poids, parfois modéré, avec répartition abdominale dominante de la graisse qui caractérise le profil androïde. Le rapport de la circonférence de la taille sur celle de la hanche (rapport T/H) supérieur à 0,85 et à 0,95 chez l'homme ou tout simplement la mesure du tour de taille (supérieur à 95 cm chez la femme et à 100 cm chez l'homme) est évocateur de ce morphotype androïde caractéristique du syndrome plurimétabolique. En fait, cette silhouette s'accompagne d'une accumulation de la graisse périviscérale intra-abdominale qui s'accroît avec l'âge et la sédentarité, comme l'objective l'évaluation par tomодensitométrie (Fig. 1);
  - l'hypertension artérielle, le plus souvent modérée, est fréquente, plus encore à partir de la quarantaine;
  - les anomalies de la tolérance au glucose peuvent se caractériser simplement par une glycémie à jeun comprise entre 1,10 et 1,25 g/l avant d'évoluer vers un diabète de type 2 dont la prévalence et l'intensité dépendent aussi de la capacité sécrétoire insulinaire pancréatique. Plus précocement encore, une évaluation de l'insulinémie peut objectiver l'hyperinsulinisme, témoin de l'insulinorésistance. Cette hyperinsulinémie ( $> 15$  mUI/l) ne peut être interprétée que lorsque la glycémie est inférieure à 1,10 g/l car au-dessus de ce seuil, le déficit insulinaire pancréatique associé ne permet plus à l'insulinorésistance de se traduire par une élévation de l'insulinémie. Ce marqueur s'efface donc avec l'émergence de l'hyperglycémie;
  - une dyslipidémie avec élévation modérée des triglycérides et diminution du HDL-cholestérol est un élément biologique d'orientation assez précoce. Le LDL-cholestérol peut être normal et seules des analyses très sophistiquées et non utilisées en pratique courante, permettraient de retrouver des particules LDL petites et denses et, par là, plus athérogènes [3, 17];
  - certains facteurs de l'hémostase sont modifiés: en particulier l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) qui est élevé. L'excès de ce régulateur essentiel de la fibrinolyse altère ce processus et favorise le risque de thrombose. Il existe aussi une élévation du fibrinogène, du facteur von Willebrand, et du facteur VII [4, 18];
  - une élévation de certaines protéines de l'inflammation, en particulier protéine C réactive et ferritine, accompagne celle du fibrinogène citée précédemment [4, 17, 18]. Si bien qu'un syndrome d'insulinorésistance avec excès pondéral peut être apparenté à un état inflammatoire pouvant jouer un rôle dans le déterminisme des complications vasculaires: la production de cytokines par les adipocytes [3, 16] concourt à ce processus inflammatoire et favorise la résistance à l'insuline;
  - l'élévation des gamma-glutamyl transférases (gamma GT) avec ou sans élévation des transaminases (ALAT) est en général le premier témoin biologique hépatique du syndrome polymétabolique et de stéatose associée;
  - d'autres paramètres s'ajoutent à cet ensemble avec une moindre constance, la liste n'étant pas close: une micro albuminurie est plus fréquente dans les états d'obésité franche avec insulinorésistance [18]. Une élévation de l'homocystéine peut aussi participer à l'élévation du risque vasculaire dans ces états d'insulinorésistance. La baisse de la protéine de transport des stéroïdes sexuels (Sex Hormone Binding Globulin: SHBG) explique l'élévation concomitante, en particulier chez la femme, de la fraction libre biologiquement active de la testostérone. Le syndrome d'hyperandrogénie fonctionnelle ovarienne, encore appelé ovaires polykystiques, se caractérise fréquemment par des troubles de l'ovulation et du cycle, une hyperandrogénie et une insulinorésistance avec excès pondéral. Il mérite d'être reconnu dans le cadre de ce syndrome polymétabolique [2].
- En pratique, il convient de retenir que certains éléments cliniques et examens simples confirment l'orientation en faveur du syndrome plurimétabolique:
- un antécédent familial de diabète de type 2 et, chez la femme, la naissance d'un enfant avec macrosomie;
  - l'indice de masse corporelle (IMC: rapport du poids en kilos sur la taille exprimée en mètre et portée au carré). L'excès pondéral est reconnu au-dessus de 25 et l'obésité est définie par une valeur supérieure à  $30 \text{ kg/m}^2$ ;

- le tour de taille à mi-distance entre les fausses côtes et l'épine iliaque est un paramètre simple d'orientation;
- une glycémie à jeun supérieure à 1,10 g/l et/ou supérieure à 1,40 g/l à la 2<sup>e</sup> heure de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée orale (HGPO). En cas de normalité glycémique, une élévation de l'insulinémie à jeun supérieure à 15  $\mu$ UI/ml. Des triglycérides supérieurs à 1,5 g/l chez la femme et 1,7 g/l chez l'homme, un HDL cholestérol abaissé au-dessous de 0,45 g/l chez la femme et 0,35 g/l chez l'homme;
- des Gamma GT élevées et l'évocation d'une stéatose hépatique non alcoolique.

De tels paramètres conduisent dans le même temps, à préciser le degré de sédentarité, à réaliser une enquête alimentaire minimale et à rechercher d'autres facteurs de risque de maladie coronaire ou d'atteinte hépatique.

## Mécanismes de l'insulinorésistance (Fig. 2)

La résistance à l'insuline se traduit d'abord par la réduction de la captation du glucose au niveau des tissus cibles, en particulier du muscle. La diminution de la sensibilité à l'insuline induit au niveau hépatique une augmentation de la production de glucose. Au niveau de l'adipocyte, l'insulinorésistance est plus difficile à objectiver et devrait de traduire par une accélération de la lipolyse qui ne se manifeste cependant pas clairement en raison de l'hyperinsulinisme compensatoire qui freine en retour la lipolyse. Cette élévation de l'insulinémie peut, lorsqu'elle est importante, favoriser la prolifération au niveau du derme sous la forme d'un acanthosis nigricans et de papillomes bénins fréquemment observés chez les obèses insulino-résistants. L'hyperinsulinémie, chez la femme, peut accroître la sécrétion d'androgènes ovariens et favoriser leur effet biologique réalisant le syndrome des ovaires micropolykystiques avec anovulation et hyperandrogénie.

La très grande fréquence des états d'insulinorésistance rend compte de la prépondérance des facteurs environnementaux dans un déterminisme influencé par le patrimoine génétique.

- La sédentarité est responsable d'une réduction de la sensibilité à l'insuline. En l'absence d'activité physique, le lit capillaire musculaire se réduit, gênant ainsi la diffusion de l'insuline. La sédentarité s'accompagne aussi d'une baisse des fibres musculaires lentes de type 1, grandes consommatrices de glucose et d'acides gras libres en raison de leur sensibilité particulière à l'action de l'insuline. Les efforts d'endurance favorisent le maintien de ce type de fibres et, par-là, la sensibilité à l'insuline.

- L'excès pondéral et plus particulièrement l'excès de tissu adipeux périviscéral intra abdominal est corrélé au degré de résistance à l'insuline. Le tissu adipeux sécrète de nombreux peptides appelés adipocytokines [1, 3, 18]. Ces peptides et hormones à effet local et général rendent compte de l'importance du rôle endocrine du tissu adipeux. Ainsi, la leptine produite par l'adipocyte participe à la régulation hypothalamique du comportement alimentaire et à la dépense d'énergie. La résistine, identifiée récemment, est excessive en cas d'obésité abdominale associée à une insulinorésistance qu'elle induit. L'adiponectine augmente la sensibilité à l'insuline et favorise l'oxydation des acides gras par les muscles. Sa production adipocytaire est réduite chez les sujets obèses. La liste de ces adipocytokines est longue et n'est pas close: parmi elles, l'angiotensinogène et l'angiotensine II peuvent participer à la genèse de l'hypertension artérielle chez l'obèse. L'expression excessive du PAI-1 par le tissu adipeux hypertrophié, en particulier périviscéral, peut expliquer un risque thrombotique accru [3, 4]. Le facteur de nécrose tumorale  $\Delta$  (TNF- $\Delta$ ) dans ce même tissu adipeux aggrave l'insulinorésistance, participe au processus inflammatoire et inhibe l'expression de l'adiponectine insulino-sensibilisatrice. Un excès pondéral abdominal et viscéral s'accompagne donc de multiples modifications sécrétoires adipocytaires qui concourent à l'insulinorésistance et à ses complications.

Ainsi, les mécanismes à l'origine de la dyslipidémie, de l'élévation de la pression artérielle, des anomalies de l'hémostase et de la fibrinolyse et des dysfonctions endothéliales peuvent trouver leur explication au niveau de ces troubles de la production des adipocytokines [16].

- L'hypertriglycéridémie résulte d'une synthèse hépatique accrue et d'une clairance ralentie des triglycérides qui peut se majorer plus encore en période post prandiale. La baisse de l'activité de la lipoprotéine lipase épuratrice des triglycérides est observée dans les états d'insulinorésistance. L'épuration ralentie s'associe à une production hépatique accrue sous l'influence d'un flux élevé d'acides gras libres en provenant du tissu adipeux périviscéral drainé par la veine porte. La stéatose hépatique résulte de ce mécanisme.

La baisse du HDL-cholestérol et l'augmentation des particules LDL petites et denses sont aussi secondaires au flux élevé d'acides gras libres et à l'intense activité de la triglycéride-lipase hépatique.

- L'hypertension artérielle peut résulter de l'angiotensine II produit par le tissu adipeux avec amplification par la rétention sodée et l'activation du système nerveux sympathique secondaire à l'hyperinsulinémie qui pourrait aussi favoriser l'épaississement à long terme des parois artérielles.
- Les anomalies de l'hémostase et de la fibrinolyse résultent de l'état inflammatoire et en particulier de la sécrétion des cytokines adipocytaires: élévation du fibrinogène, du taux de PAI-1, du facteur von Willebrand qui témoigne d'une dysfonction endothéliale, de même que l'élévation de la microalbuminurie.
- Les influences génétiques modulent l'expression clinique et biologique de l'insulinorésistance. Le déterminisme génétique intervient pour 50% dans la localisation, abdominale, du tissu adipeux. L'obésité, l'âge, la sédentarité, s'accompagnent d'un stockage des triglycérides qui se fait préférentiellement dans le tissu adipeux périviscéral ou sous-cutané, en fonction de la prédisposition génétique [17] (Fig. 3).

Le développement d'un diabète de type 2 dépend aussi de la prédisposition génétique à un épuisement de l'insulinosécrétion: les personnes avec insulinorésistance et déficit insulinosécrétoire programmé évoluent vers le diabète.

Les conséquences du syndrome d'insulinorésistance sont elles-mêmes influencées par les gènes. Ainsi, l'élévation des triglycérides est plus marquée chez les sujets porteurs de l'isoforme E2 de l'apoprotéine E. Les enfants avec antécédents parentaux de diabète de type 2 ont très tôt des témoins d'insulinorésistance avec réduction de l'utilisation des acides gras libres et du glucose par le muscle. Ces éléments et bien d'autres indiquent l'influence génétique sur l'expression symptomatique des facteurs acquis.

## Approche thérapeutique

La lutte contre le syndrome polymétabolique et la prévention de ses conséquences conduit à associer les mesures diététiques visant à obtenir une perte pondérale, un exercice physique régulier et, si nécessaire, certaines médications [5, 11, 12, 14, 17] (Fig. 4).

### Mesures nutritionnelles et perte de poids

Toute perte de poids, même modeste, se fait prioritairement aux dépens du tissu adipeux périviscéral, plus sensible à la lipolyse que les autres sites. Ainsi, un amaigrissement de quelques kilos suffit à améliorer considérablement la sensibilité à l'insuline et les facteurs de risque vasculaire et thrombogène. A ce titre, l'efficacité en terme de prévention est plus encourageante que la modification esthétique moins apparente. Le patient doit en être informé. En pratique, il convient de réduire les sucres rapides, les matières grasses (viandes grasses, charcuterie, beurre, crème, frites-chips, pizzas, feuilletés, fromages, gâteaux...), privilégier les glucides lents (légumes secs, riz, pâtes, pain complet, aux céréales...) et surtout les poissons et viandes maigres, fibres alimentaires, légumes verts, fruits, tout en limitant la consommation d'alcool.

### L'exercice physique régulier

Le maintien de la masse musculaire active caractérisé par une augmentation du débit sanguin musculaire et une défense des fibres musculaires sensibles à l'insuline facilite l'obtention de la stabilité pondérale obtenue par la diététique. Le glucose est mieux transporté et les acides gras libres plus aisément consommés au niveau des fibres musculaires pendant et après l'effort. Le syndrome polymétabolique et ses conséquences sont ainsi bien améliorés par un exercice pratiqué durant 30 minutes 3 à 5 fois par semaine en fonction des possibilités de chacun [5, 11, 12, 14].

### Traitements médicamenteux

Aucune médication n'a l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le syndrome polymétabolique. Cependant, la metformine, dans des essais cliniques randomisés contre placebo, a induit une diminution de l'insulinémie et de la glycémie. Son efficacité sur la pression artérielle, les triglycérides et les facteurs d'athérogénèse semblent retrouvés moins constamment. La sibutramine, l'orlistat et la metformine induisent de façon similaire une perte de poids, et une réduction de l'insulinorésistance chez les femmes obèses [7, 13]. Par comparaison au placebo, la sibutramine réduit l'index de masse corporelle de 13,5% contre 9% observés avec l'orlistat et la metformine. La baisse de l'insulinorésistance atteint de 32 à 40% avec ces prescriptions, Le benfluorex a lui aussi montré une augmentation de l'utilisation périphérique du glucose et paraît donc améliorer la sensibilité à l'insuline dans des études de clamp euglycémique hyperinsulinique. La leptine est apparue décevante dans les essais thérapeutiques de l'obésité en dehors des rares déficits de cette hormone adipocytaire. Cependant, la leptine entraîne une baisse du contenu en lipides de certains tissus dont le foie. La leptine réprime certains gènes dont celui d'une enzyme, la stéaroyl-CoA-désaturase-1, qui semble requise pour la synthèse des triglycérides hépatiques à partir des acides gras. Les inhibiteurs de SCD-1, dont la leptine, pourraient représenter une nouvelle approche thérapeutique de la stéatose hépatique. Parmi les médicaments insulino-sensibilisateurs, les thiazolidinediones (TZD) induisent une amélioration de l'utilisation musculaire du glucose en réponse à l'insuline [6, 10]. Elles ont obtenu l'AMM, pour le moment en bithérapie, dans le diabète de type 2. Leur mécanisme d'action reste discuté: ils diminuent la production d'adipocytokines (TNF $\alpha$ ) et réduisent les flux d'acides gras qui altèrent, par compétition, la consommation musculaire de glucose. Les stocks adipeux se déplacent du secteur abdominal périviscéral vers des sites périphériques sous-cutanés. Le recul n'est cependant pas suffisant pour déterminer si ce traitement permet à long terme la prévention des complications vasculaires, d'autant qu'il existe une prise de poids, chez certains patients, qui traduit le stockage adipocytaire périphérique.

Toute personne en état d'insulinorésistance doit bénéficier des mesures réduisant les autres facteurs de risque (tabac, traitement efficace de l'hypertension artérielle...).

## Conclusion

La reconnaissance et la prise en charge du syndrome plurimétabolique d'insulinorésistance représentent les moyens de lutte contre l'épidémie de diabète de type 2 et de prévention des risques cardiovasculaires et des stéatoses non alcooliques. Etre efficace sur l'excès de poids et l'adiposité viscérale, sortir de la sédentarité demandent un changement de mode de vie qu'il n'est pas aisé d'obtenir, rendant nécessaire le développement de médicaments aptes à réduire la résistance à l'insuline et à prévenir ses conséquences.

## RÉFÉRENCES

1. AILHAUD G. – Autocrines/paracrine effectors of adipogenesis. *Ann Endocrinol* 2002; 63: 83-85.
2. BRINGER J, RAINGEARD I, RENARD E, GRIGORESCU F, LEFEBVRE P. – Insulin sensitivity and polycystic ovarian syndrome. *Diabetes Metab* 2001; 27: 239-246.
3. BULLO M, GARCIA-LORDA P, PEINADO-ONSURBE J, HERNANDEZ M, DEL CASTI ARGILES JM, SALAS-SALVADO J. – TNF alpha expression of subcutaneous adipose tissue in obese and morbid obese females: relationship to adipocyte LPL activity and letin synthesis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 652-658.
4. FESTA A, d'AGOSTINO R, HOWARD G, et al. – Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42-47.
5. GAUTIER JF, MAUVAIS JARVIS F. – Physical exercise and insulin sensitivity. *Diabetes Metab* 2001; 27: 255-260.
6. GIRARD J. – PPAR $\gamma$  et insulino-résistance. *Ann Endocrinol* 2002; 63: 1S19-1S22.
7. GOKCEL A, GUMURDULU Y, KARAKOSE H, MELEK ERTORER E, TANACI N, BASCILTUTUNCU N, et al. – Evaluation of safety and efficacy of sibutramine, orlistat metformin in the treatment of obesity. *Diabetes Obes Metab* 2002; 4: 49-55.
8. HAUNER H. – Insulin resistance and the metabolic syndrome. A challenge of the new millenium. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: S25-S29.
9. KAHN BB, FLIER JS. – Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 473-781.

10. PARULKAR AA, PENDERGRASS ML, GRANDA-ALAYA R et al. – Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med* 2001; 134: 61-71.

11. PEREZ MARTIN A, RAYNAUD E, MERCIER J. – Insulin resistance and associated metabolic abnormalities in muscle: effects of exercise. *Obesity Rev* 2001; 2: 47-59.

12. REAVEN GM. – Insulin resistance: why is it important to treat? *Diabetes Metab* 2001; 27: 247-255.

13. REAVEN GM. – Why is it important to be insulin sensitive? *Diabetes Metab* 2001; 27: 189-192.

14. RIECHMAN SE, SCHOEN RE, WEISSFELD JL, THAETE FL, KRISKA AM. – Association of physical activity and visceral adipose tissue in older women and men. *Obes Res* 2002; 10: 1065-73.

15. SCHEEN AJ. – The insulin sensitivity concept. *Diabetes Metab* 2001; 193-200.

16. TSCHITTER O, FRITSCHÉ A, THAMER C, HAAP M, SHIRKAVAND F, RAHE S, et al. – Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity both glucose and lipid metabolism. *Diabetes* 2003; 52: 239-243.

17. VAGUE P. – Syndrome polymétabolique. In *Traité de nutrition clinique de l'adulte*; Eds: BASDEANT A, LAVILLE M, LEREBOURS E – Médecine-Sciences Flammarion Paris 2001; 451-456.

18. WEYER C, YUDKIN JS, STEHOUEWER CD, SCHALKWIJK CG, PRATLEY RE, TATA PA. – Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo action in Pima Indians. *Atherosclerosis* 2002; 161: 233-242.

Figure 1. – Syndrome polymétabolique.

Figure 2. – Causes et conséquences du syndrome polymétabolique.

Figure 3. – Déterminisme du syndrome polymétabolique.

Figure 4. – Mécanismes du surpoids.

