

LE CONCEPT D'INSULINOSENSIBILITÉ

A.J. SCHEEN

SUMMARY – Insulin resistance was already suspected in the thirties from clinical observations in diabetic patients, then better appreciated in the early sixties with the development of insulin radioimmunoassay, and finally confirmed in the last 20 years by using various sophisticated methods able to quantify insulin action. First demonstrated in obese and/or type 2 diabetic patients, the diminution of insulin sensitivity may in fact concern a much larger population. The concept of insulin sensitivity gained a considerable importance when Reaven, in 1988, emphasized the role of insulin resistance in different human diseases. The metabolic syndrome or syndrome X is characterized by the association of various cardiovascular risk factors (among which impaired glucose tolerance, arterial hypertension and dyslipidaemias), all closely linked to insulin resistance which is indeed the core of the syndrome. Even if insulin action signalling appears to be rather complex and the mechanisms leading to insulin resistance still largely unknown, it is essential to develop pharmacological or non pharmacological strategies to improve insulin sensitivity for treating insulin-resistant individuals. Such an approach should allow not only to provide a better blood glucose control in patients with type 2 diabetes, but also to improve the cardiovascular prognosis of numerous patients, with or without diabetes mellitus, who have the metabolic syndrome.

Key-words: Atherosclerosis - Insulin resistance - Obesity - Thiazolidinediones - Type 2 diabetes

RÉSUMÉ – Suspectée depuis les années 30 à partir d'observations cliniques chez des patients diabétiques puis approchée, dans les années 60, avec le développement du dosage radioimmunologique de l'insuline, la présence d'une insulino-résistance a été confirmée au cours des 20 dernières années par différentes méthodes d'évaluation plus ou moins performantes. D'abord objectivée chez le sujet obèse et/ou diabétique de type 2, la diminution de la sensibilité à l'insuline peut, en fait, toucher une population beaucoup plus large. Le concept d'insulinosensibilité a pris une importance considérable lorsque Reaven, en 1988, attira l'attention sur le rôle de l'insulino-résistance dans différentes pathologies. Ainsi naquit la notion de syndrome métabolique ou syndrome X caractérisé par l'association de différents facteurs de risque cardio-vasculaire (dont la diminution de tolérance au glucose, l'hypertension artérielle et les dyslipidémies), tous en relation avec une insulino-résistance qui constitue le fondement même du syndrome. Même si la voie de signalisation de l'action de l'insuline paraît particulièrement complexe et le déterminisme de l'insulino-résistance encore largement méconnu, il est important de développer des stratégies, pharmacologiques ou non, pour améliorer l'insulinosensibilité en cas de résistance à l'action de l'hormone. Cette approche devrait permettre, non seulement d'assurer un meilleur contrôle glycémique en cas de diabète de type 2, mais encore d'améliorer le pronostic cardio-vasculaire des patients de plus en plus nombreux, diabétiques ou non, porteurs du syndrome métabolique.

Mots-clés : Athérosclérose - Diabète de type 2 - Insulino-résistance - Obésité - Thiazolidinediones



La première démonstration expérimentale de l'existence de deux types de diabète sucré, l'un insulinosensible, l'autre non insulinosensible, remonte à 1936. Himsworth (1) propose alors un test simple de charge orale en glucose réalisé avec ou sans injection préalable d'insuline : les sujets dits insulinosensibles voient leur tolérance au glucose remarquablement améliorée par l'administration d'insuline, contrairement aux sujets dits non insulinosensibles chez lesquels l'amélioration n'est que marginale.

Ce n'est qu'au début des années 60 que la mise au point du dosage radioimmunologique de l'insuline a permis de démontrer que certains sujets diabétiques étaient caractérisés par des concentrations effondrées d'insuline alors que d'autres avaient une hyperglycémie chronique en dépit de concentrations circulantes élevées d'insuline (2). Ces derniers sujets devaient donc présenter une résistance à l'action hypoglycémisante de l'hormone, compensée par un état d'hyperinsulinisme visant à rétablir, sans succès, l'homéostasie glycémique.

L'objectif d'évaluer, de façon quantitative, précise et reproductible, la sensibilité à l'insuline a conduit à la mise au point de divers tests dynamiques (revue dans 3-6). Les approches les plus importantes sont le test de suppression insulinique mis au point par Reaven, le clamp euglycémique hyperinsulinémique popularisé par DeFronzo, l'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse avec modélisation mathématique ("minimal model") proposée par Bergman et la modélisation du couple glucose-insuline à jeun ("HOMA") ou lors d'une perfusion intraveineuse de glucose ("CIGMA") mise en avant par Turner et son équipe (revue in 3-6). Ces différentes approches ont donné des résultats concordants et démontré une diminution de la sensibilité à l'insuline, d'abord chez le sujet obèse et/ou diabétique de type 2, puis chez des sujets présentant d'autres entités nosologiques (hypertension artérielle, ...) ou même indemnes de toute pathologie apparente. Le concept d'insulinorésistance était donc consacré et a gagné ses lettres de noblesse depuis lors (7). Le rôle pathogène de l'insulinorésistance, non seulement dans l'histoire naturelle du diabète de type 2 mais aussi en tant que facteur de risque cardio-vasculaire, a été brillamment mis en exergue par Reaven dans sa Banting lecture à l'American Diabetes Association en 1988, ce qui a conduit à la notion de syndrome d'insulinorésistance, syndrome métabolique ou encore syndrome X (8). Depuis lors, d'innombrables travaux ont été consacrés à l'insulinorésistance visant à mieux comprendre les mécanismes biochimiques et physiopathologiques sous-jacents, à analyser les déterminismes génétiques ou environnementaux, à mieux connaître les conséquences cliniques et à évaluer les diverses approches thérapeutiques potentielles (9-11).

■ DÉFINITION DU CONCEPT D'INSULINOSENSIBILITÉ

Bien que l'insuline exerce de nombreuses actions au niveau cellulaire, sur le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines, ou encore comme facteur de croissance, la notion d'insulinorésistance repose essentiellement sur son incapacité relative à régler normalement le métabolisme du glucose (12).

Chez le sujet à jeun, la production hépatique (et, dans une moindre mesure, rénale, organe où une gluconéogenèse est également présente) est la seule source d'entrée de glucose dans la circulation sanguine tandis que le glucose est consommé par des tissus à la fois non insulinosensibles (cerveau) et insulinosensibles (muscles, tissu adipeux). Après un repas (période post-prandiale), l'augmentation conjointe de la glycémie et de l'insulinémie contribue à freiner la production endogène (hépatique et rénale) du glucose et à augmenter considérablement l'utilisation du glucose par les tissus splanchniques (foie) et par les tissus périphériques insulinosensibles (essentiellement le muscle squelettique) (13).

Chez le sujet insulinorésistant, des anomalies ont été démontrées aussi bien dans l'inhibition de la production hépatique du glucose que dans la stimulation de l'utilisation du glucose par les muscles squelettiques (13). Chez le sujet à jeun, ces déficits de l'action de l'insuline consistent surtout en une production hépatique accrue de glucose (essentiellement via la gluconéogenèse) et en une diminution de l'utilisation musculaire du glucose. Chez le sujet en état post-prandial, l'insulinorésistance conduit à une moindre inhibition de la production hépatique du glucose et en une moindre captation du glucose par les tissus insulinosensibles (déficit de l'oxydation et surtout du stockage du glucose sous forme de glycogène dans le muscle squelettique). L'hyperglycémie modérée qui en résulte, à jeun ou après un repas, stimule la sécrétion d'insuline ; ceci aboutit à un hyperinsulinisme réactionnel, mécanisme compensateur dans une boucle de rétrocontrôle homéostatique. Si la cellule β des îlots de Langerhans du pancréas est déficiente (pour une raison génétique ou acquise), la réponse insulinique devient insuffisante pour compenser l'insulinorésistance et une diminution de la tolérance au glucose, voire un diabète de type 2 avéré, apparaît.

Diverses études ont montré que, dans bien des cas, la diminution de la sensibilité à l'insuline ne se limite pas aux deux mécanismes-clés que sont la production hépatique et l'utilisation musculaire du glucose. Ainsi, par exemple, dans les états d'insulinorésistance, la lipolyse dans le tissu adipeux est moins sensible à l'action inhibitrice de l'insuline, la production de lipoprotéines VLDL par le foie est moins freinée par l'insuline, la vasodilatation musculaire médiée par l'insuline est réduite, le

passage transmembranaire sous l'effet de l'insuline de différents cations, dont le magnésium, est limité, etc... (9,10). Si la diminution de la sensibilité à l'insuline paraît donc être ubiquitaire, son importance semble bien varier d'un tissu à l'autre et d'une personne à l'autre.

■ L'INSULINOSENSIBILITÉ À L'ÉCHELLE DE LA CELLULE

Les mécanismes cellulaires responsables d'une diminution de l'action de l'insuline peuvent se situer dès avant que l'insuline n'entre en contact avec son récepteur, au niveau de la liaison de l'hormone à son récepteur ou encore à une étape plus distale, dite de post-liaison au récepteur (Figure 1) (12,14,15).

Etape pré-récepteur

Avant d'atteindre son récepteur membranaire, l'insuline doit d'abord diffuser du compartiment plasmatique vers le milieu interstitiel. En comparant l'action de l'insuline pour différentes concentrations plasmatiques et lymphatiques (meilleur reflet de celles de l'interstitium), il a été proposé qu'un ralentissement du passage de l'insuline à travers l'endothélium capillaire pouvait déjà représenter une première étape limitante contribuant à l'état d'insulinorésistance (16).

Etape récepteur

Dans quelques cas exceptionnels, une mutation du récepteur à l'insuline a été décrite conduisant à une résistance massive à l'action de l'hormone et à des besoins souvent considérables en insuline (acanthosis nigricans, lépréchaunisme).

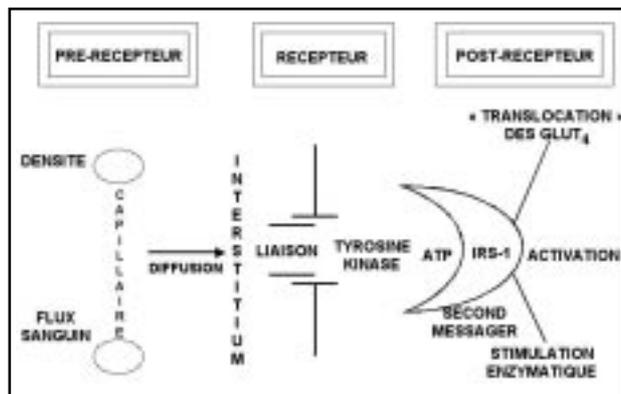


Figure 1 : Sites d'une diminution de l'action de l'insuline au niveau pré-récepteur, récepteur et post-récepteur.

Chez le sujet obèse non diabétique, souvent caractérisé par des taux élevés d'insuline circulante, une diminution du nombre des récepteurs à la surface membranaire a été mise en évidence. Cette anomalie résulte d'une régulation négative ("down regulation") secondaire à l'hyperinsulinisme. Il s'en suit une diminution de la sensibilité à l'insuline plutôt qu'une véritable insulinorésistance (17). Ce type d'anomalie ne joue d'ailleurs qu'un rôle mineur dans l'insulinorésistance du sujet obèse diabétique.

Dans le diabète de type 2, l'anomalie principale touchant le récepteur proprement dit réside dans une anomalie fonctionnelle de ce dernier liée à un déficit de l'activation de la tyrosine kinase, enzyme-clé initiant la cascade des événements post-récepteurs (14).

Etape post-récepteur

Les événements qui surviennent après que l'insuline se soit liée à son récepteur sont nombreux, très régulés et spécifiques de l'hormone (Figure 1) (14,15). Plusieurs anomalies ont été décrites au niveau post-récepteur. Elles concernent, tout d'abord, la transmission du signal via l'activation de IRS-1 et IRS-2 et de différentes enzymes intracellulaires (PI 3-kinase notamment). Elles touchent, ensuite, le transport du glucose, via les transporteurs spécifiques GLUT 4, dont le nombre, la translocation (processus de migration du réticulum endoplasmique vers la surface membranaire) et la fonction peuvent être altérés. Enfin, elles atteignent le métabolisme intracellulaire du glucose, tant la voie oxydative que la voie non oxydative, et en particulier la synthèse de glycogène (dépendant de la glycogène synthase dont la fonction peut être diminuée).

■ L'INSULINOSENSIBILITÉ A L'ÉCHELLE DE L'ORGANISME

Une diminution de la sensibilité à l'insuline est généralement suspectée *in vivo* lorsque les concentrations plasmatiques d'insuline sont élevées par comparaison à la glycémie ambiante, cette dernière pouvant être normale ou accrue (diabète sucré). Cette situation peut être observée en présence d'une résistance propre à l'action de l'insuline, ou encore à la suite d'un taux anormalement élevé de certaines hormones dites de la contre-régulation (hormone de croissance en cas d'acromégalie, cortisol en cas de syndrome de Cushing, ...). Nous limiterons la suite de notre analyse au premier cas de figure, le plus fréquent.

Deux grandes hypothèses pathogéniques, non mutuellement exclusives, ont été proposées pour expliquer les états d'insulinorésistance les plus communs, associés à une obésité, un diabète de type 2, voire une hypertension artérielle (12).

Hypothèse métabolique

Depuis la démonstration d'un cycle entre le glucose et les acides gras (cycle de Randle), la notion de compétition de substrats a été largement développée et incriminée dans la pathogénie de l'insulinorésistance observée dans l'obésité et le diabète de type 2. Ce concept a conduit à une théorie métabolique de l'insulinorésistance (18-20). En effet, l'augmentation de la masse grasse, en particulier au niveau intra-abdominal, s'accompagne d'un accroissement de la lipolyse qui conduit à une élévation des concentrations circulantes des acides gras libres plasmatiques. Une oxydation accrue de ceux-ci dans le muscle squelettique entraîne une diminution de l'utilisation du glucose, en réduisant surtout son oxydation et, éventuellement, la synthèse de glycogène. Des travaux récents ont, par ailleurs, montré une excellente corrélation entre le contenu des fibres musculaires en triglycérides et le degré d'insulinorésistance (21). Dans le foie, l'afflux d'acides gras libres stimule la gluconéogenèse hépatique et accroît la production hépatique de glucose.

Il a été démontré récemment que les sujets obèses et diabétiques de type 2 surexpriment le gène du TNF- α dans le tissu adipeux et le muscle squelettique. Cette cytokine augmenterait l'afflux des acides gras dans le muscle et conduirait par cet effet, ou par un autre mécanisme paracrine (voire autocrine), à une diminution de la sensibilité musculaire à l'action de l'insuline. Certains voient dans ce processus un lien entre l'obésité et le diabète de type 2, ce qui pourrait laisser entrevoir de nouvelles perspectives thérapeutiques (22). En ce qui concerne la leptine, protéine produite par l'adipocyte proportionnellement à sa taille, son rôle éventuel dans la relation étroite entre obésité, insulinorésistance et diabète de type 2 reste encore imparfaitement connu (23).

Hypothèse hémodynamique

L'utilisation du glucose dépendant de l'insuline se situe essentiellement dans le muscle squelettique et ce dernier représente, avec le foie, le tissu principalement responsable de l'insulinorésistance observée dans le diabète de type 2. Comme déjà mentionné, le simple passage transcapillaire de l'insuline pourrait représenter un premier facteur limitant dans l'action de l'insuline et contribuer à l'insulinorésistance du patient obèse et diabétique de type 2 (16). Par ailleurs, il a été montré, chez des sujets obèses, qu'il existe une hypertrophie des fibres musculaires (en plus d'une modification du type de fibres) et une raréfaction de la densité des capillaires. Ces deux anomalies ralentiraient la diffusion de l'insuline vers les cellules-cibles et contribueraient ainsi à l'insulinorésistance. De plus, il existe, chez les sujets insulinorésistants, une dysfonction endothéliale ainsi qu'un défaut de vasodilatation normalement induite par l'insuline dans les territoires musculaires squelettiques (par exemple, en réponse à un repas ou lors d'un "glucose clamp" hyperinsulinémique). Ces anomalies pourraient, pour certains auteurs, largement contribuer à réduire la captation du glucose par les muscles et aggraver ainsi l'insulinorésistance, dans l'obésité, le diabète de type 2 ou l'hypertension artérielle (24,25).

■ L'INSULINOSENSIBILITÉ : FACTEURS GÉNÉTIQUES ET ACQUIS

Il apparaît que certaines des anomalies conduisant à une diminution de l'action de l'insuline sont déterminées génétiquement, d'autres peuvent être déterminées dès la vie *in utero*, d'autres, enfin, peuvent être induites par l'environnement métabolique ambiant (Figure 2) (12). Ces anomalies peuvent survenir par le biais de changement dans la séquence, le taux d'expression ou la fonction de chacune des nombreuses protéines impliquées dans le réseau intracellulaire de l'action de l'insuline (14,15).

Prédisposition génétique

Des études de ségrégation familiale ont montré que la sensibilité à l'insuline est, en partie, génétiquement déterminée. Cette observation a été confirmée dans des travaux réalisés sur des paires de jumeaux (26). Par ailleurs, chez des descendants de parents diabétiques de type 2, une résistance à l'action de l'insuline a pu être mise en évidence avant l'apparition de perturbations de l'environnement métabolique (revue in 27). Ces anomalies peuvent être considérées comme définitives, puisque génétiquement déterminées (28).

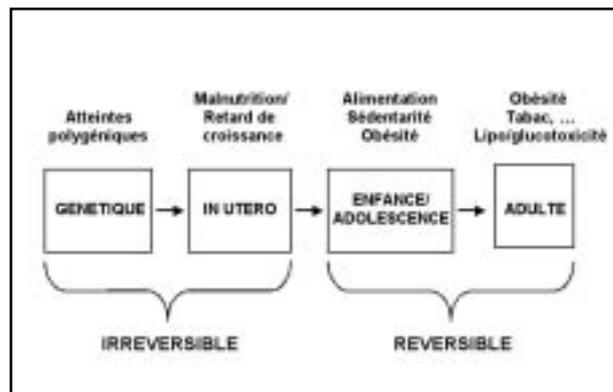


Figure 2 : Déterminants génétiques et acquis d'une diminution de la sensibilité à l'insuline.

Retard de croissance *in utero*

Plusieurs observations, chez l'animal et chez l'homme, suggèrent que des anomalies du développement foetal pourraient conditionner la survenue d'une insulino-résistance et/ou d'un diabète de type 2 à l'âge adulte. Ainsi, une malnutrition foetale (induite par une carence protéique maternelle ou par une hypovascularisation placentaire), objectivée par un retard de croissance *in utero* (nouveau-né de petit poids pour l'âge gestationnel) a été incriminée. Selon le concept du phénotype d'épargne ("thrifty phenotype"), la malnutrition *in utero* va entraîner une sélection de gènes favorables à la survie face à cette carence nutritionnelle (29). Ces enfants se caractérisent d'ailleurs par un gain pondéral rapide dans la petite enfance (phénomène de "rattrapage"), avec parfois déjà apparition d'un léger surpoids à l'adolescence. Malheureusement, les mêmes gènes aboutissent à l'expression d'un phénotype délétère lors des périodes de pléthore alimentaire, conduisant à la survenue d'une obésité, d'un syndrome d'insulino-résistance et d'un diabète de type 2 à l'âge adulte (30), tous facteurs susceptibles de favoriser les maladies cardio-vasculaires et, plus particulièrement, la coronaropathie (31).

Environnement métabolique

Il a bien été démontré que l'environnement hormonal et métabolique peut à lui seul influencer la sensibilité à l'insuline. Ainsi, un hyperinsulinisme entraîne une réduction du nombre de récepteurs membranaires à l'insuline par un phénomène de régulation négative. L'hyperglycémie chronique contribue également à désensibiliser le système conditionnant l'action de l'insuline (32). Les mécanismes sont probablement complexes et font intervenir, par exemple, une diminution du nombre de transporteurs du glucose à la surface membranaire ou la glycosylation de certaines protéines, notamment des enzymes, dont la fonction est alors altérée. Enfin, une augmentation des taux circulants des acides gras libres, spontanée comme chez le sujet obèse ou induite par une perfusion de substrats lipidiques, peut induire ou aggraver une insulino-résistance. Il est intéressant de noter que "glucotoxicité" (33) et "lipotoxicité" (34) peuvent agir aussi bien pour empêcher l'action de l'insuline que pour entraver la sécrétion de l'hormone par la cellule β , ce qui peut expliquer, au moins en partie, le cercle vicieux conduisant au diabète de type 2 (35). Contrairement à la composante résultant d'anomalies génétiques, cette composante acquise importante est potentiellement réversible en améliorant la qualité de l'environnement métabolique. Ainsi, l'insulino-résistance liée à une obésité morbide (36) et le syndrome métabolique qui l'accompagne (37) peu-

vent être corrigés par un amaigrissement important tel qu'observé dans les mois suivant une gastroplastie. Inversement, l'augmentation de la prévalence de l'obésité contribue à accroître la fréquence du syndrome métabolique, et cela parfois dès le plus jeune âge (38).

■ MISE EN PERSPECTIVE CLINIQUE

Rôle de l'insulino-résistance dans le diabète de type 2

La maladie qui a été la mieux étudiée en ce qui concerne d'éventuelles anomalies de l'action de l'insuline est sans conteste le diabète de type 2 (26,34,38-40). L'insulino-résistance y joue un rôle majeur, sans doute précocement dans l'histoire naturelle de la maladie, mais le diabète de type 2 ne s'exprime véritablement que s'il existe simultanément un déficit de la sécrétion insulino-génique. Il s'agit donc d'une pathologie bipolaire où diminution de l'insulino-sensibilité et réduction de l'insulino-sécrétion exercent de concert un rôle délétère, en proportion variable selon les individus et selon le moment de l'histoire naturelle de la maladie (41). D'une façon générale, plus le diabète survient sur un terrain d'obésité ou d'excès pondéral à distribution abdominale, plus la composante de l'insulino-résistance est importante. L'identification des patients particulièrement insulino-résistants devrait faire privilégier le recours à des approches visant à améliorer prioritairement la sensibilité à l'insuline (42,43). Il reste à démontrer que pareille stratégie, mise en route de façon précoce, est capable de ralentir l'épuisement progressif de la fonction insulino-sécrétoire de la cellule β qui s'observe inéluctablement avec le temps chez la majorité des patients diabétiques de type 2.

Rôle de l'insulino-résistance dans le syndrome métabolique

La démonstration que la diminution de la sensibilité à l'insuline représente le substratum d'un cortège d'anomalies métaboliques, facteurs de risque cardio-vasculaire conduisant à une athérosclérose accélérée, a suscité un engouement redoublé pour l'étude de l'insulino-résistance (8-11, 44-45). De nombreux travaux épidémiologiques et cliniques ont été consacrés dans la dernière décennie au syndrome d'insulino-résistance (syndrome métabolique ou syndrome X) (46,48). La diminution de la sensibilité à l'insuline, automatiquement associée à un hyperinsulinisme compensateur, contribue notamment à augmenter la pression artérielle, à perturber le métabolisme lipidique et à induire des troubles fibrinolytiques. L'augmentation de la pression artérielle résulte de plusieurs mécanismes,

principalement une augmentation de l'activité sympathique, une réabsorption accrue du sodium dans le rein et une activité de prolifération cellulaire dans la paroi artérielle (où l'insuline peut jouer le rôle de facteur de croissance). La perturbation du métabolisme lipidique est particulièrement complexe puisqu'elle associe généralement une hypertriglycéridémie à jeun, une diminution du taux de cholestérol HDL, une augmentation de la proportion de particules LDL petites et denses et une hyperlipidémie post-prandiale. Enfin, les troubles fibrinolytiques et hémostatiques associent généralement une augmentation des taux de PAI-1 ("Plasminogen Activator Inhibitor-1") et de fibrinogène, également deux facteurs de risque cardio-vasculaire.

Le syndrome d'insulinorésistance est plus fréquemment observé chez les sujets avec un excès pondéral, surtout si la distribution de l'adiposité est préférentiellement abdominale (49). Un phénomène récemment observé, et particulièrement inquiétant, est la survenue de plus en plus fréquente de ce syndrome chez des sujets jeunes avec excès pondéral, en Europe (50) et plus encore aux Etats-Unis (37). Il s'agit là d'un problème majeur de santé publique auquel il conviendra de s'attaquer rapidement sous peine d'être confronté, à moyen terme, à une recrudescence de l'épidémie de maladies cardio-vasculaires, et ce chez des sujets de plus en plus jeunes.

Il est bien connu que les patients avec un diabète de type 2 payent un lourd tribut à l'athérosclérose puisque près de deux tiers d'entre eux finiront par décéder d'une coronaropathie. Ce constat s'explique essentiellement par la coexistence d'un syndrome métabolique lié à l'insulinorésistance chez la plupart de ces patients, surtout s'ils sont obèses (43). Ainsi donc, améliorer la sensibilité à l'insuline chez les patients diabétiques de type 2 devrait non seulement contribuer à assurer un meilleur contrôle glycémique, mais aussi à améliorer le pronostic cardio-vasculaire (51,52).

Rôle de l'insulinorésistance dans d'autres pathologies

D'autres pathologies ont été également liées à un trouble de la sensibilité à l'insuline. C'est notamment le cas du syndrome des ovaires polymicrokystiques dans lequel une étroite relation a été démontrée entre la diminution de la sensibilité à l'insuline, et l'hyperinsulinisme réactionnel qui en résulte, d'une part, et la production accrue d'androgènes par les cellules thécales ovariennes, d'autre part (53). Quelques travaux prometteurs ont montré que des approches thérapeutiques visant spécifiquement à améliorer l'action de l'insuline peuvent corriger la dysfonction ovarienne et améliorer les troubles de fertilité observés chez les femmes présentant ce syndrome (54).

■ STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

Si la diminution de la sensibilité à l'insuline joue un rôle clé dans diverses pathologies, il paraît crucial de pouvoir améliorer ce paramètre. Les effets les plus spectaculaires sont obtenus en renforçant les mesures hygiéno-diététiques, comme le maintien ou la restauration d'un poids normal (35,36), la pratique régulière d'une activité physique d'endurance, la réduction des graisses saturées dans l'alimentation et l'arrêt du tabagisme (42). Si ces mesures échouent, des interventions pharmacologiques peuvent être tentées (Figure 3). Bien que la metformine soit souvent considérée comme un médicament susceptible d'améliorer l'action (surtout hépatique) de l'insuline, son mode d'action apparaît en fait plus complexe (55); il est cependant intéressant de noter que, dans l'étude "United Kingdom Prospective Diabetes Study" (UKPDS), la metformine a été la seule approche pharmacologique capable d'améliorer significativement le pronostic cardio-vasculaire des patients diabétiques de type 2, effet attribué, au moins en partie, à l'augmentation de la sensibilité à l'insuline (56). La classe des médicaments insulinosensibilisateurs développée récemment est celle des thiazolidinediones, encore appelées glitazones, dont l'action agoniste sur les récepteurs PPAR-gamma permet surtout d'améliorer la sensibilité du muscle squelettique vis-à-vis de l'insuline (57). Ces molécules ont déjà montré leur efficacité pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients avec diabète de type 2, en monothérapie, en association avec un sulfamide ou la metformine, ou encore en combinaison avec l'insuline (58,59). Compte tenu de leur action positive sur la diminution de la sensibilité à l'insuline, ces molécules devraient être capables de ralentir la progression vers un diabète de type 2 chez les sujets insulinorésistants (éventuellement avec diminution de la tolérance au glucose). Hélas, l'étude "Diabetes

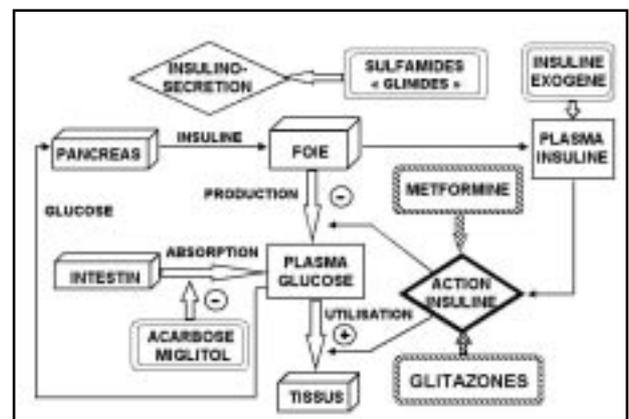


Figure 3 : Boucle de régulation homéostatique "glucose-insuline" et sites d'impact des médicaments susceptibles d'améliorer la sensibilité à l'insuline.

Prevention Program" (60), lancée aux Etats-Unis pour répondre à cette question importante, a dû être interrompue pour ce qui concerne le bras troglitazone en raison de l'hépatotoxicité de cette molécule (retirée du commerce depuis lors). Par ailleurs, les glitazones devraient également être en mesure d'améliorer le pronostic cardio-vasculaire des sujets présentant les stigmates du syndrome métabolique lié à l'insulinorésistance, qu'ils soient diabétiques ou non (51,52). Ces effets dont l'importance clinique apparaît évidente doivent cependant encore être démontrés avec les nouvelles molécules que sont la rosiglitazone et la pioglitazone dans des essais cliniques contrôlés de longue durée sur des populations de patients suffisamment importantes. Ces preuves sont attendues avec intérêt pour répondre aux attentes légitimes de la médecine factuelle.

■ CONCLUSION

L'insulinorésistance est devenue, en quelques années, un concept essentiel en médecine. Même si son déterminisme reste encore imparfaitement connu, la diminution de la sensibilité à l'insuline est manifestement associée à des pathologies importantes et en conditionne, au moins en partie, le pronostic. Celles-ci, comme l'obésité, le diabète de type 2 ou l'hypertension artérielle, sont des maladies en grande partie liées au mode de vie de la société moderne favorisant la sédentarité et les dérives alimentaires. Leur prévalence est d'ailleurs en nette augmentation dans tous les pays industrialisés de telle sorte que l'Organisation Mondiale de la Santé n'hésite pas à parler de véritable "épidémie". Si l'insulinorésistance joue un rôle clé dans cette problématique, il paraît essentiel de développer des stratégies, pharmacologiques ou non, pour améliorer la sensibilité à l'insuline. Définir les étapes qui conduisent à la signalisation de l'insuline constitue un défi majeur pour la recherche biochimique et représente un prérequis pour le développement de nouvelles approches thérapeutiques des patients présentant un diabète de type 2 ou un syndrome d'insulinorésistance.

RÉFÉRENCES

- Himsworth HP. Diabetes mellitus. Its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet*, 1936, 1, 127-130.
- Yalow RS, Berson SA. Plasma insulin concentrations in nondiabetic and early diabetic subjects. Determination by a new sensitive immunoassay technique. *Diabetes*, 1960, 9, 254-260.
- Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocr Rev*, 1985, 6, 45-86.
- Scheen AJ, Castillo MJ, Paquot N, Lefèbvre PJ. How to measure insulin action in vivo. *Diabetes Metab Rev*, 1994, 10, 151-188.
- Scheen AJ, Paquot N, Letiexhe MR, Castillo MJ, Lefèbvre PJ. Comment évaluer la sensibilité à l'insuline en pratique ? *Diab Metab*, 1994, 20, 556-561.
- Scheen AJ. Comment apprécier chez l'homme l'action de l'insuline en recherche et en pratique. *Ann Endocrinol (Paris)*, 1999, 60, 179-187.
- American Diabetes Association. Consensus Development Conference on insulin resistance. *Diabetes Care*, 1998, 21, 310-314.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988, 37, 1595-1607.
- Moller DE. *Insulin resistance*. John Wiley & Sons, Chichester, 1993, 425p.
- Ferrannini E. (Ed). Insulin resistance and disease. *Baillière's Clin Endocrinol Metab*, 1993, 7, 785-1105.
- Messing B, Billaux MS (Eds). *Insulinorésistance*. Arnette, Rueil-Malmaison, France, 1999, 122 pp.
- Scheen AJ, Lefèbvre PJ. Insulin action in man. *Diab Metab*, 1996, 22, 105-110.
- Gerich JE. Control of glycaemia. *Baillière's Clin Endocrinol Metab*, 1993, 7, 551-586.
- Combettes-Souverain M, Issad T. Molecular basis of insulin action. *Diab Metab*, 1998, 24, 477-489.
- Kahn CR. Signalisation de l'insuline et mécanismes moléculaires de l'insulinorésistance. In: *Journées de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu*, Flammarion Médecine-Sciences, 1999, 125-141.
- Bergman RN, Steil GM, Bradley DC, Watanabe RM. Modeling of insulin action in vivo. *Annu Rev Physiol*, 1992, 54, 861-883.
- Kahn CR. Insulin resistance, insulin sensitivity, and insulin unresponsiveness : a necessary distinction. *Metabolism*, 1978, 27, 1893-1902.
- Reaven G.M. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev*, 1997, 75, 473-486.
- Girard J. Role of free fatty acids in insulin resistance of subjects with non-insulin-dependent diabetes. *Diab Metab*, 1995, 21, 79-88.
- Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*, 1997, 45, 3-10.
- Perseghin G, Scifo P, De Cobelli F et al. Intramyocellular triglyceride content is a determinant of in vivo insulin resistance in humans : a ^1H - ^{13}C nuclear magnetic resonance spectroscopy assessment in offspring of type 2 diabetic parents. *Diabetes*, 1999, 48, 1600-1606.
- Hotamisligil GH, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor. A key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes*, 1994, 43, 1271-1278.
- Frühbeck G, Salvador J. Relation between leptin and the regulation of glucose metabolism. *Diabetologia*, 2000, 43, 3-12.
- Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest*, 1996, 97, 2601-2610.
- Wiernsperger N. Vascular defects in the aetiology of peripheral insulin resistance in diabetes. A critical review of hypotheses and facts. *Diabetes/Metab Rev*, 1994, 10, 287-307.
- Carmelli D, Cardon LR, Fabsitz R. Clustering of hypertension, diabetes, and obesity in adult male twins : same genes or same environments ? *Am J Hum Genet*, 1994, 55, 566-573.
- DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes : metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev*, 1997;5:177-269.
- Bouchard C. Genetics and the metabolic syndrome. *Int J Obesity*, 1995, 19 (Suppl 1), S52-S59.
- Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus : the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*, 1992, 35, 595-601.
- Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phillips K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X) : relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*, 1993, 36, 62-67.
- Barker DJP. Growth in utero and coronary heart disease. *Nutr Rev*, 1996, 54, S1-S7.
- Yki-Järvinen H. Glucose toxicity. *Endocr Rev*, 1992, 15, 415-431.
- Unger R.H. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and clinical implications. *Diabetes*, 1995, 44, 863-870.
- Scheen AJ, Lefèbvre PJ. Pathophysiology of Type 2 diabetes. In: Kuhlmann J, Puls W, editors). *Handbook of Experimental Pharmacology, Oral Antidiabetics*. Berlin: Springer Verlag, 1996, 7-42.
- Letiexhe MR, Scheen AJ, Gérard PL, et al. Post-gastroplasty recovery of ideal body weight normalizes glucose and insulin metabolism in obese women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80, 364-369.
- Luyckx FH, Scheen AJ, Desaive C, et al. Effects of gastroplasty on body weight and related biological abnormalities in morbid obesity. *Diab Metab*, 1998, 24, 355-361.
- Chen W, Bao W, Begum S, Elkasabany A, Srinivasan SR, Berenson GS. Age-related patterns of the clustering of cardiovascular risk variables of syndrome X from childhood to young adulthood in a population made up of black and white subjects : the Bogalusa Heart Study. *Diabetes*, 2000, 49, 1042-1048.

38. Scheen AJ, Lefèbvre PJ. Assessment of insulin resistance in vivo. Application to the study of type 2 diabetes. *Horm Res*, 1992, 38, 19-27.
39. Yki-Järvinen H. Role of insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM. *Diabetologia*, 1995, 38, 1378-1388.
40. Girard J. Insulinorésistance : quel rôle dans le diabète de type 2 ? *Diab Metab*, 1994, 20, 330-336.
41. Scheen AJ, Lefèbvre PJ. Insulin resistance versus insulin deficiency : which one comes first ? The old question revisited. In : *Diabetes in the New Millennium* (Eds Di Mario U, Leonetti F, Pugliese G, Sbraccia P, Signore A), J Wiley & Sons, New York, 2000, 101-113.
42. Lefèbvre PJ, Scheen AJ. Improving the action of insulin. *Clin Invest Med*, 1995, 18, 340-347.
43. Scheen AJ, Lefèbvre PJ. Management of the obese diabetic patient. *Diab Rev*, 1999, 7, 79-93.
44. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance : a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 1991, 14, 173-194.
45. Howard G, O'Leavy DH, Zaccaro D et al for the IRAS Investigators. Insulin sensitivity and atherosclerosis. *Circulation*, 1996, 93, 1809-1817.
46. Chen Y-DI, Reaven GM. Insulin resistance and atherosclerosis. *Diabetes Rev*, 1997, 5, 331-342.
47. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X) : an expanded definition. *Annu Rev Med*, 1993, 44, 121-131.
48. Mantzoros CS, Flier JS. Insulin resistance : the clinical spectrum. *Adv Endocrinol Metab*, 1995, 6, 193-232.
49. Després JP. Abdominal obesity as an important component of insulin-resistance syndrome. *Nutrition*, 1993, 9, 452-459.
50. Vanhala M, Vanhala P, Kumpusalo E, Halonen P, Takala J. Relation between obesity from childhood to adulthood and the metabolic syndrome : population based study. *BMJ*, 1998, 317, 319.
51. Henry RR. Type 2 diabetes care : the role of insulin-sensitizing agents and practical implications for cardiovascular disease prevention. *Am J Med*, 1998, 105, (Suppl 1A), 20S-26S.
52. Campbell IA. Antidiabetic drugs present and future : will improving insulin resistance benefit cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus ? *Drugs*, 2000, 60, 1017-1028.
53. Poretsky L. On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistant states. *Endocr Rev*, 1991, 12, 3-13.
54. Scheen AJ. Perspective in the treatment of insulin resistance. *Hum Reprod*, 1997, 12, 63-71.
55. Cusi K, DeFronzo RA. Metformin : a review of its metabolic effects. *Diabetes Rev*, 1998, 6, 89-131.
56. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 1998, 352, 854-865.
57. Saltiel AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes*, 1996, 45, 1661-1669.
58. Scheen AJ, Lefèbvre PJ. Troglitazone : antihyperglycemic activity and potential role in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 1999, 22, 1568-1577.
59. Saleh YM, Mudaliar SR, Henry RR. Metabolic and vascular effects of the thiazolidinedione troglitazone. *Diabetes Rev*, 1999, 7, 55-76.
60. The Diabetes Prevention Program Research Group. The Diabetes Prevention Program. Design and methods for a clinical trial in the prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 1999, 22, 623-634.