

Dysfonctionnement du système nerveux, obésité et résistance à l'insuline

Il existe des similitudes importantes entre l'évolution vers l'obésité, l'insulino-résistance et le diabète (type 2) de rats dont les noyaux hypothalamiques ont été lésés et de rats génétiquement obèses. Une perturbation du système nerveux autonome, caractérisée par une hyperactivité de certaines efférences vagues et une hypoactivité de certaines efférences sympathiques, joue probablement un rôle important dans la constitution et (ou) la pérennisation de certaines obésités.

Bernard Jeanrenaud

Professeur ordinaire à la faculté de médecine de Genève, médecin, chef des laboratoires de recherches métaboliques

L'obésité humaine et le diabète de type 2 (le diabète non insulino-dépendant, DNID) sont souvent associés. Ils constituent des désordres fréquents chez l'homme, désordres dont le traitement est décevant car leur étiologie est inconnue [1]. L'objectif de cet article est de suggérer, par le biais d'études réalisées chez le rongeur, que certaines obésités, associées à une tolérance anormale au glucose, pourraient avoir pour cause initiale un dysfonctionnement du système nerveux central. Ces études montrent aussi que la maladie de ces rongeurs est évolutive. Si les animaux étaient regroupés sans tenir compte de leur histoire naturelle individuelle, ils présenteraient aussi une hétérogénéité considérable, hétérogénéité qui existe dans l'affection humaine [1] mais qui est peut-être exagérée en raison de l'impossibilité pratique de réaliser des études longitudinales et d'affiner la définition du stade où se trouve cette affection.

Système nerveux central et homéostasie périphérique

Il a été démontré que des lésions cérébrales bilatérales faites au niveau de l'hypothalamus ventromédian (VMH) chez le rat nor-

mal anesthésié produisaient, en quelques minutes, une augmentation de la sécrétion d'insuline [2]. L'anomalie de l'insulino-sécrétion ainsi obtenue est due à une augmentation de l'activité des nerfs vagues efférents car elle disparaît après vagotomie bilatérale ou après administration d'atropine, un inhibiteur du système cholinergique. Les lésions du VMH sont suivies d'une augmentation de la sécrétion du glucagon, un effet qui a lui aussi pour médiateur le nerf vague [3,4]. Par ailleurs, des mesures électrophysiologiques de l'activité électrique spontanée de certains nerfs sympathiques efférents, mesures faites avant et après lésions du VMH, ont révélé que, quelques minutes après les lésions, l'activité du système sympathique était amputée de 80 % par rapport à l'animal normal sans lésion du VMH [5]. Ces expériences indiquent, comme schématisé dans la figure 1, que chez l'animal normal dont on lèse l'hypothalamus, la régulation du système nerveux autonome est perturbée. Ceci a pour conséquence d'une part une augmentation du tonus parasympathique efférent se rendant au pancréas endocrine, qui est responsable de l'augmentation de la sécrétion d'insuline (et du glucagon) et d'autre part une diminution de

ADRESSE

B. Jeanrenaud : laboratoires de recherches métaboliques, faculté et département de médecine, 64 avenue de la Roseraie, 1211 Genève 4, Suisse

RÉFÉRENCES

1. Tattersall R. Non insulin dependent diabetes mellitus (type II diabetes). *NIDDM, Proc 1st Internatl Novo Symp*, 1986 : 1-96.
2. Berthoud HR, Jeanrenaud B. Acute hyperinsulinemia and its reversal by vagotomy after lesions of the ventromedial hypothalamus in anesthetized rats. *Endocrinology* 1979 ; 105 : 146-51.
3. Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Possible involvement of the cholinergic system in hormonal secretion by the perfused pancreas from ventromedial-hypothalamic lesioned rats. *Diabetologia* 1981 ; 20 : 217-22.
4. Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Oversecretion of glucagon by pancreases of ventromedial hypothalamic (VMH)-lesioned rats : a reevaluation of a controversial topic. *Diabetologia* 1984 ; 27 : 535-9.
5. Nijijima A, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Electrophysiological studies on the role of the ventromedial hypothalamus on the sympathetic efferent nerve activity of brown adipose tissue in the rat. *Am J Physiol* 1984 ; 247 ; R650-4.
6. Jeanrenaud B, Halimi S, van de Werve G. Neuroendocrine disorders seen as triggers of the triad : obesity — insulin resistance — abnormal glucose tolerance. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1985 ; 1 : 261-91.
7. Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Involvement of the cholinergic system in insulin and glucagon oversecretion of genetic pre-obesity. *Endocrinology* 1985 ; 116 : 830-4.
8. Trayhurn P, Thurlby P, James WPT. Thermogenic defect in pre-obese *ob/ob* mice. *Nature* 1977 ; 266 : 60-2.
9. Planche E, Joliff M, De Gasquet P, Lebliepvre X. Evidence of a defect in energy expenditure in 7-day-old Zucker rat (*fa/fa*). *Am J Physiol* 1983 ; 245 : E107-13.
10. Levin BE, Triscari J, Sullivan AC. Defective catecholamine metabolism in peripheral organs of genetically obese Zucker rats. *Brain Res* 1981 ; 224 : 353-66.
11. Terretz J, Jeanrenaud B. In vivo hepatic and peripheral insulin resistance in genetically obese (*fa/fa*) rats. *Endocrinology* 1983 ; 112 : 1346-51.
12. Pénicaud L, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. In vivo metabolic changes as studies longitudinally after ventromedial hypothalamic lesions. *Am J Physiol* 1986 ; 250 : E662-8.

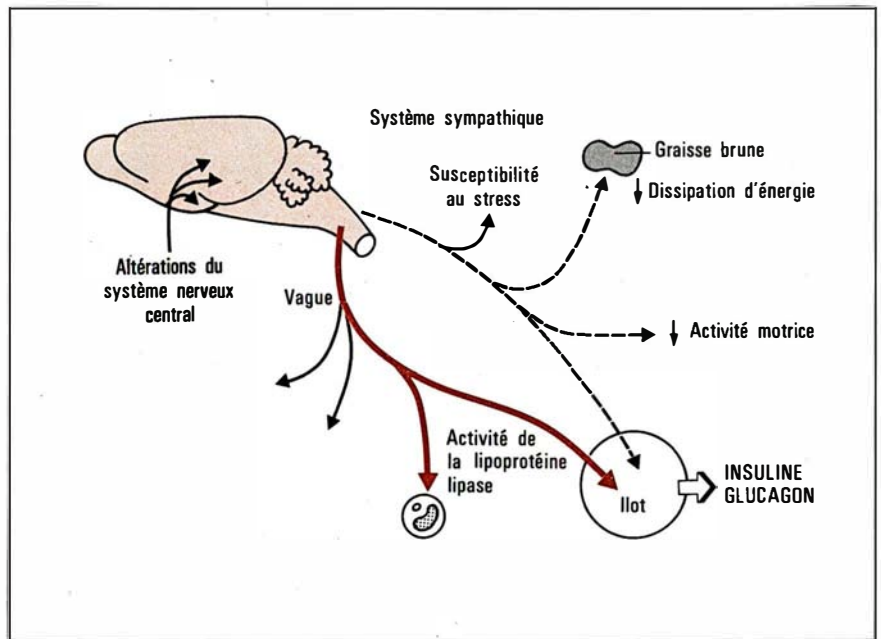


Figure 1. **Représentation schématique des altérations** produites, au niveau des efférences vagales ou sympathiques, par une lésion artificielle de l'hypothalamus ou par une perturbation possible de l'homéostasie du système nerveux central dans l'obésité génétique. Traits rouges épais : activité efférente augmentée ; traits fins noirs : activité normale ; lignes discontinues : activité diminuée. Lipoprotéine lipase = enzyme de captation des triglycérides circulants sous forme de VLDL (very low density lipoproteins) par la cellule adipeuse. Graisse brune = organe producteur de chaleur (dissipation d'énergie, E, sous la forme de chaleur) [2-10].

l'activité du système sympathique efférent se rendant vers certains tissus périphériques. Les altérations des deux axes du système nerveux autonome sont susceptibles de porter sur différents organes et, comme le montre la *figure 1*, leur symétrie n'est pas nécessairement absolue [6]. Les expériences impliquant la lésion du VMH auraient un caractère purement ésotérique si elles n'avaient leur équivalent potentiel dans une obésité et un diabète de type 2 déterminés génétiquement chez le rat par la présence d'un double gène récessif (*fa*). En effet, le rôle du nerf vague dans la pré-obésité génétique du rat (*fa/fa*) a été étudié et est résumé sur la *figure 2* [7]. Il a été observé que l'administration de glucose (ou d'un acide aminé tel que l'arginine) produisait des augmentations de l'insulinémie plus

importantes chez le raton pré-obèse que chez le raton témoin (c'est-à-dire chez l'animal qui, contrairement au raton pré-obèse, conserve un poids corporel normal une fois devenu adulte). L'augmentation de l'insulino-sécrétion du raton pré-obèse est abolie par l'administration aiguë d'atropine, signant par là son origine vagale [7]. Des résultats identiques ont été obtenus (après l'administration d'arginine) pour la sécrétion du glucagon chez le raton pré-obèse [7]. L'hypersécrétion d'insuline et de glucagon des ratons génétiquement prédisposés à devenir obèses et insulino-résistants pourrait être, par analogie avec les données obtenues après lésions du VMH, une anomalie spontanée de la régulation du système nerveux autonome. Ce concept est renforcé par le fait que, comme dans le cas des ani-

maux ayant le VMH lésé, de nombreuses efférences sympathiques sont diminuées dans la pré-obésité ou l'obésité génétique [8-10]. Ceci suggère que l'obésité et le diabète de type 2 spontanés (génétiques) pourraient avoir pour cause initiale une anomalie de la régulation du système autonome analogue à celle qui est schématisée sur la figure 1.

Lésions hypothalamiques et obésités génétiques

En utilisant la technique du *clamp* euglycémique (une technique permettant d'étudier le métabolisme du glucose *in vivo*), il est possible de mesurer l'utilisation totale du glucose, ainsi que sa production par le foie [11]. On peut aussi déterminer la sensibilité de ces deux processus à l'insuline. Si l'on considère tout d'abord l'utilisation du glucose par les tissus (principalement par la masse adipeuse et les muscles), on constate qu'une semaine après les lésions du VMH il n'y a pas, chez l'animal ayant le VMH lésé, de résistance à l'insuline mais au contraire une augmentation de la sensibilité à l'hormone ainsi que de son effet maximal [12]. La situation est toute autre six semaines après les lésions du VMH : l'utilisation du glucose (selon toute évidence au niveau des muscles) devient moins sensible à l'action de l'insuline que chez les animaux normaux [12]. Cette évolution métabolique est représentée sur la figure 3.

La production de glucose par le foie passe par une évolution analogue, que montre la figure 4. Ainsi, une semaine après la lésion du VMH, ce processus est plus sensible à l'action inhibitrice de l'insuline qu'il ne l'est chez l'animal témoin, alors que six semaines plus tard la production hépatique de glucose est clairement insulino-résistante, et des concentrations supramaximales d'hormone ne parviennent plus à l'inhiber [12]. La double anomalie observée chez les rats ayant le VMH lésé, d'un foie qui, en dépit d'une sécrétion insulini-

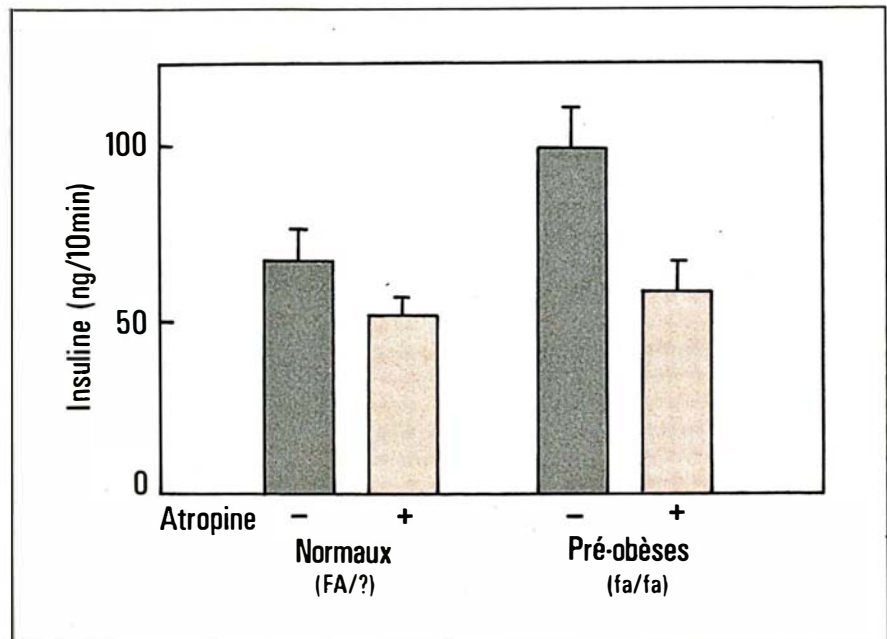


Figure 2. **Stimulation par un acide aminé (l'arginine) de l'insulino-sécrétion** chez des rats normaux ou génétiquement pré-obèses (*fa/fa*) non traités (colonnes grises) ou traités (en aigu) par l'inhibiteur du système cholinergique, l'atropine (colonnes roses). Le blocage du système vagal par l'atropine empêche l'hypersécrétion insulini- que du raton pré-obèse [7].

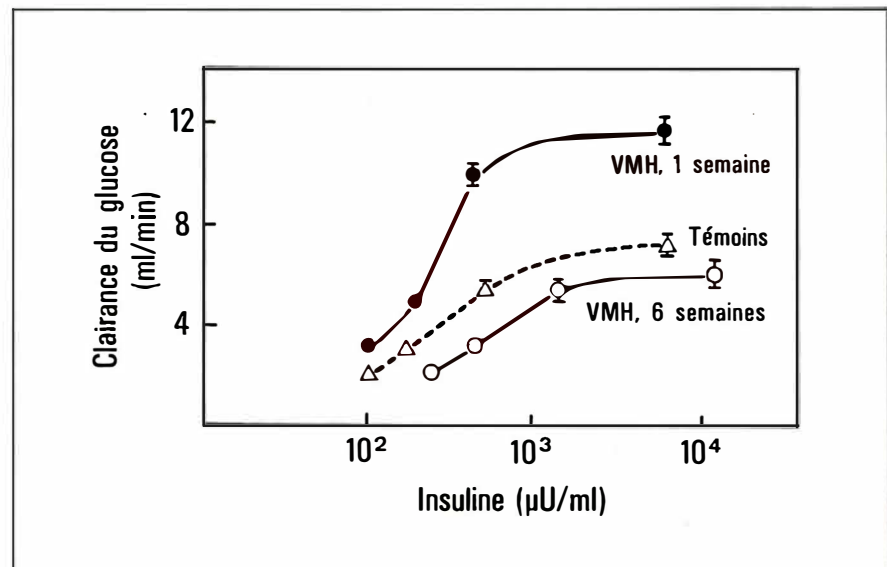


Figure 3. **Utilisation (clairance) du glucose étudiée *in vivo* en fonction de concentrations croissantes d'insuline** chez des rats normaux ou des rats dont l'hypothalamus ventromédian (VMH = ventromedial hypothalamus) a été lésé et qui sont testés une ou six semaines après la lésion. La lésion du VMH produit initialement une hyperstimulation de l'utilisation du glucose, suivie d'une insulino-résistance par rapport aux témoins non lésés [12].

RÉFÉRENCES

13. Grundleger ML, Godbole VY, Thenen SW. Age-dependent development of insulin resistance of soleus muscle in genetically obese (*ob/ob*) mice. *Am J Physiol* 1980 ; 239 : E363-71.

14. Guerre-Millo M, Lavau M, Horne JS, Wardzala LJ. Proposed mechanism for increased insulin-mediated glucose transport in adipose cells from young, obese Zucker rats *J Biol Chem* 1985 ; 260 : 2197-201.

15. Pénicaud L, Ferré P, Terretaz J, et al. Development of obesity in Zucker rats : early insulin resistance in muscles but normal sensitivity in white adipose tissue. *Diabetes* (sous presse).

16. Czech MP, Richardson DK, Becker SG, Walters CG, Gitomer W, Heinrich J. Insulin response in skeletal muscle and fat cells of the genetically obese Zucker rat. *Metabolism* 1978 ; 27 (suppl 2) : 1967-81.

17. Van de Werve G, Jeanrenaud B. The onset of liver glycogen synthesis in fasted-refed lean and genetically obese (*fa/fa*) rats. *Diabetologia* 1987 ; 30 : 169-74.

18. Terretaz J, Assimakopoulos-Jeannet F, Jeanrenaud B. Inhibition of hepatic glucose production by insulin in vivo in the rat : contribution of glycolysis. *Am J Physiol* 1986 ; 250 : E346-51.

19. Terretaz J, Assimakopoulos-Jeannet F, Jeanrenaud B. Severe hepatic and peripheral insulin resistance as evidenced by euglycemic clamps in genetically obese *fa/fa* rats. *Endocrinology* 1986 ; 118 : 674-8.

20. Ionescu E, Sauter JF, Jeanrenaud B. Abnormal oral glucose tolerance in genetically obese (*fa/fa*) rats. *Am J Physiol* 1985 ; 248 : E500-6.

21. Ionescu E, Rohner-Jeanrenaud F, Proietto J, Jeanrenaud B. Saccharin taste-induced changes in plasma insulin and glucose turnover in lean and genetically obese (*fa/fa*) rats. *Diabetes* (soumis pour publication).

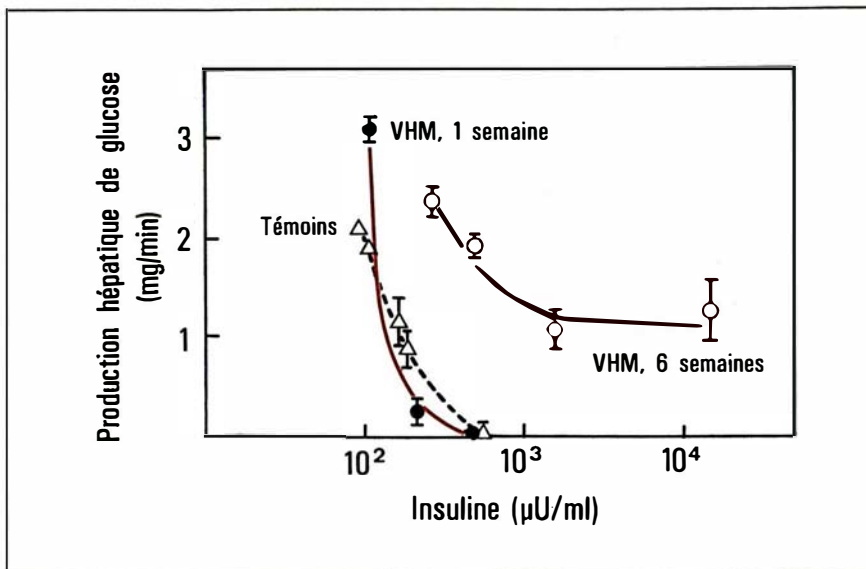


Figure 4. **Production hépatique de glucose étudiée in vivo en fonction de concentrations croissantes d'insuline chez des rats normaux ou des rats dont l'hypothalamus ventromédian (VMH = ventromedial hypothalamus) a été lésé et qui sont testés une ou six semaines après la lésion. La lésion du VMH produit initialement une plus grande sensibilité à l'action inhibitrice de l'insuline sur la production de glucose que chez les rats normaux. Ultérieurement, le processus de production de glucose par le foie devient insulino-résistant [12].**

toujours exagérée, produit trop de glucose et d'organes périphériques (muscles) qui en captent moins, explique l'évolution vers l'intolérance au glucose et le diabète de type 2.

L'augmentation du métabolisme du glucose illustrée dans la figure 3 et faisant suite aux lésions du VMH, se solde (en raison de l'excès d'insuline qui est une hormone lipogénique) par une augmentation de la lipogenèse au niveau du foie et du tissu adipeux, par une production excessive de VLDL* par le foie et par une capacité accrue du tissu adipeux à capter ces lipides circulants [6]. L'augmentation de ces voies lipogéniques est persistante car, à ce niveau là, aucune insulino-résistance ne s'installe. Ceci explique probablement pourquoi l'animal une fois devenu obèse, le reste : la majeure partie des voies lipogéniques demeure en effet

continuellement stimulée par l'hyperinsulinémie [6].

Chez le rat génétiquement obèse — en dépit des difficultés qui existent à l'étudier à des étapes extrêmement précoces du syndrome —, on note une évolution analogue à celle de l'animal ayant le VMH lésé : au début, sensibilité normale ou exagérée à l'insuline, puis insulino-résistance. Ainsi, le muscle isolé de la souris génétiquement obèse (*ob/ob*) n'est pas, à l'âge de trois semaines, insulino-résistant et ne le devient que plus tard [13]. Il semble, si l'on considère l'ensemble des tissus insulino-sensibles, que ce soient les muscles qui évoluent le plus rapidement vers la résistance à l'insuline [15]. L'adipocyte du jeune rat génétiquement obèse (*fa/fa*) est caractérisé par une augmentation de ses capacités lipogéniques et par une augmentation du nombre des « transporteurs » (molécules spécifiques) de glucose [14] ; le tissu adipeux de cet animal répond normalement à l'insuline, que l'animal soit jeune [15] ou qu'il soit plus âgé [16].

* VLDL : very low density lipoproteins ; lipoprotéines de très faible densité.

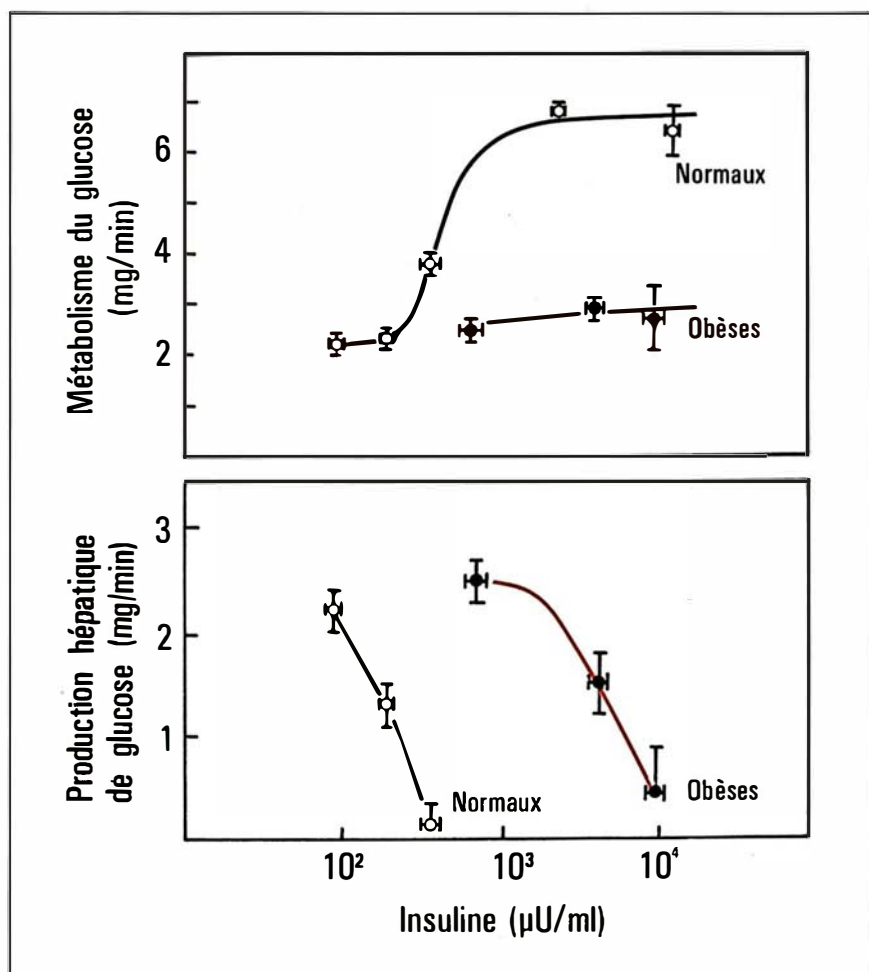


Figure 5. **Utilisation (métabolisme du glucose) et production hépatique de glucose étudiées in vivo en fonction de concentrations croissantes d'insuline** chez des rats normaux ou des rats génétiquement obèses à cause de la présence d'un double gène récessif. Chez les rats normaux, l'utilisation du glucose est stimulée par l'insuline et la production hépatique de glucose est inhibée normalement par l'hormone. Chez les rats génétiquement obèses, ces processus sont insulino-résistants [11,19].

Tout comme dans le cas des rats ayant le VMH lésé, les voies de la lipogénèse hépatique, la production hépatique de VLDL et la captation de VLDL par le tissu adipeux, sont augmentées dans l'obésité génétique [6] en raison de l'hyperinsulinémie continue (basale et/ou post-prandiale) de l'animal. Dans le foie, la concentration du fructose 2,6 bisphosphate, le puissant activateur de la glycolyse, est toujours plus élevée chez l'obèse que chez l'animal normal (en raison de l'insulinémie

élevée) [17]. En fait, lorsque l'on considère la glycolyse et la lipogénèse, le foie du rat génétiquement obèse est toujours hyperstimulé par sa propre hyperinsulinémie (laquelle favorise la formation du fructose 2,6 bisphosphate susmentionné, ainsi que l'activation des enzymes stimulant la glycolyse et la lipogénèse). Même après une période de jeûne, le foie de l'animal génétiquement obèse conserve une glycolyse et une lipogénèse (qui en est la conséquence) anormalement élevées, car l'insuliné-

mie demeure augmentée [17]. Ces situations sont très semblables à celles observées dans le foie d'animaux normaux stimulés artificiellement par des concentrations élevées d'insuline [6,18]. Tout comme pour les rats ayant le VMH lésé, l'animal devenu obèse en raison de son patrimoine génétique le reste, car ses voies lipogéniques sont en permanence stimulées par l'hyperinsulinémie et deviennent rarement insulino-résistantes [6].

L'étude de la production hépatique de glucose chez l'animal génétiquement obèse permet de constater qu'initialement ce processus reste normalement sensible à l'action inhibitrice de l'insuline [15] et que l'évolution vers l'insulino-résistance est relativement tardive [15,19]. Ceci est un autre point commun avec les rats ayant le VMH lésé. Comme l'illustre la figure 5, lorsque l'insulino-résistance s'établit, l'utilisation du glucose n'est plus stimulée par l'insuline (principalement au niveau de la masse musculaire) et la production hépatique de glucose n'est inhibée qu'à des concentrations pharmacologiques d'hormone, concentrations jamais atteintes in vivo chez l'animal obèse [19]. A ce stade de l'évolution du syndrome, l'insulino-résistance de l'animal génétiquement obèse se solde par une tolérance anormale au glucose et par une hyperglycémie à jeun [20].

Mécanismes de l'insulino-résistance

Si le traitement du diabète de type 2 est difficile c'est, en particulier, parce que la connaissance de la physiopathologie de l'insulino-résistance demeure insuffisante. En raison des troubles de la régulation du système nerveux autonome mentionnés ci-dessus (lesquels se compliquent durant l'évolution du syndrome), l'hypersecretion insulinaire persiste. Elle peut cependant devenir qualitativement anormale [21]. La vraie question qui subsiste est la suivante : quel(s) est(sont) le(s) facteur(s) qui mène(nt) à l'insu-

RÉFÉRENCES

22. Marangou AG, Weber KM, Boston RC, et al. Metabolic consequences of prolonged hyperinsulinemia in humans : evidence for induction of insulin insensitivity. *Diabetes* 1986 ; 35 : 1383-9.

23. Le Marchand-Brustel Y, Freychet P, Jeanrenaud B. Longitudinal study on the establishment of insulin resistance in hypothalamic obese mice. *Endocrinology* 1978 ; 102 : 74-85.

24. Le Marchand-Brustel Y, Jeanrenaud B, Freychet P. Insulin binding and effects in isolated soleus muscle of lean and obese mice. *Am J Physiol* 1978 ; 234 : E348-58.

25. Zaninetti D, Greco-Perotto R, Assimacopoulos-Jeannet F, Jeanrenaud B. The state of glucose transporters in the heart of genetically obese *fa/fa* rats (soumis pour publication).

26. Zaninetti D. The mechanisms of abnormal glucose uptake as studied in the heart of the insulin resistant genetically obese (*fa/fa*) rat. Thesis n°2232, Faculté des Sciences et de Médecine, 1986.

27. Karnieli E, Zarnowski MJ, Hissin PJ, Simpson IA, Salans LB, Cushman SW. Insulin-stimulated translocation of glucose transport systems in the isolated rat adipose cell. *J Biol Chem* 1981 ; 256 : 4772-7.

28. Suzuki K, Kono T. Evidence that insulin causes translocation of glucose transport activity to the plasma membrane from an intracellular storage site. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980 ; 77 : 2542-5.

29. Wardzala LW, Jeanrenaud B. Potential mechanism of insulin action on glucose transport in the isolated rat diaphragm. *J Biol Chem* 1981 ; 256 : 7090-3.

30. Greco-Perotto R, Zaninetti D, Assimacopoulos-Jeannet F, Jeanrenaud B. Stimulatory effect of cold adaptation on glucose utilization by brown adipose tissue. *J Biol Chem* 1987 ; 262 : 7732-6.

31. Greco-Perotto R, Assimacopoulos-Jeannet F, Jeanrenaud B. Insulin modifies the properties of the glucose transporters in rat brown adipose tissue. *Biochem J* (sous presse).

32. Rohner-Jeanrenaud F, Proietto J, Ionescu E, Jeanrenaud B. The mechanism of the abnormal oral glucose tolerance of genetically obese *fa/fa* rats. *Diabetes* 1986 ; 35 : 1350-5.

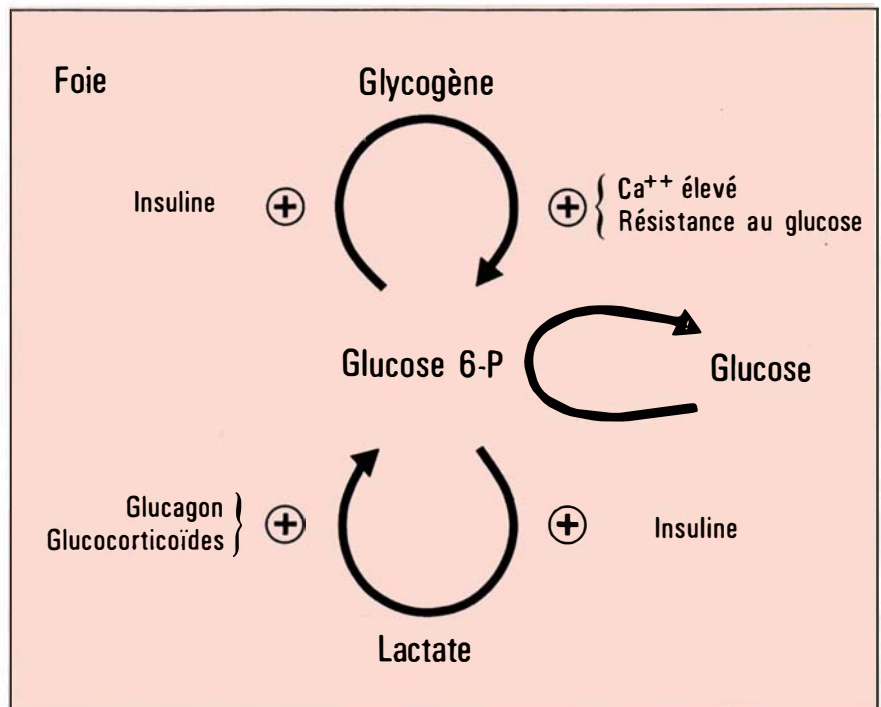


Figure 6. **Situation probable du métabolisme du glucose dans le foie de rats génétiquement obèses (présence d'un double gène récessif).** L'augmentation de la sécrétion d'insuline stimule la glycolyse et, par voie de conséquence, la lipogénèse et la production de VLDL (very low density lipoprotéine). Cependant, la gluconéogenèse reste active sous l'influence d'altérations de la régulation de la sécrétion des hormones de contre-régulation (glucagon, glucocorticoïdes). L'hyperinsulinémie favorise la synthèse de glycogène mais la glycogénolyse reste active (altération de la régulation de l'enzyme glycogénolytique, la phosphorylase). En conséquence, l'accumulation excessive de glycogène ne se produit pas et, surtout, la production hépatique de glucose demeure élevée contribuant ainsi à l'état diabétique [6,17].

lino-résistance ? Un candidat possible est l'hyperinsulinémie [6,22]. Ceci est certainement vrai en ce qui concerne les récepteurs à l'insuline des tissus « cibles » : leur nombre diminue parce que l'hyperinsulinémie augmente et la diminution du nombre de récepteurs est responsable de la diminution de la sensibilité à l'insuline des organes insulino-sensibles [6,23,24]. Pour les autres aspects de l'insulino-résistance (les défauts post-récepteurs), on reste dans le domaine des hypothèses. On sait que le foie insulino-résistant produit trop de glucose [6,11,12,19]. Les mécanismes responsables de ces défauts ne sont pas très clairs et sont, pour l'instant, de nature multifactorielle, donc peu accessibles au traitement médical. Ainsi,

comme l'indique la figure 6, bien que la glycolyse et la lipogénèse continuent à être hyperstimulées par l'insuline [6], cette hyperstimulation semble aller de pair avec une stimulation de la gluconéogenèse, probablement par le biais d'une augmentation (d'origine inconnue) de la production des hormones de contre-régulation (le glucagon et les glucocorticoïdes) [6]. En ce qui concerne la production exagérée de glucose par le foie, cette anomalie peut être attribuée à l'incapacité de l'animal obèse à inhiber l'enzyme régulatrice de la dégradation du glycogène, la phosphorylase. Cette enzyme semble demeurer continuellement sous sa forme active, « a ». Là encore, le problème est complexe : normalement, la phos-

phorylase est inactivée par le glucose. Dans l'insulino-résistance, cette enzyme devient « résistante » au glucose qui ne l'inhibe plus. Pourquoi ? On ne le sait pas; tout en soupçonnant que ce défaut pourrait être secondaire à une anomalie de l'homéostasie du calcium dans l'hépatocyte [6]. En ce qui concerne l'utilisation du glucose par les tissus périphériques (les muscles principalement), on note, ainsi que le schématise le *Tableau I*, des altérations du système des molécules spécifiques (les « transporteurs ») permettant le transport du glucose du sang vers l'intérieur de la cellule

[25,26]. Comme le décrit le *Tableau I*, on sait que dans le muscle et dans un tissu adipeux spécialisé, le tissu adipeux brun (le mécanisme a été décrit initialement dans le tissu adipeux blanc [27,28]), le transport du glucose se fait, sous l'effet de l'insuline, par une augmentation du nombre de « transporteurs » au niveau de la membrane plasmique [29]. Cette augmentation est réalisée par la translocation de « transporteurs » d'un pool intracellulaire vers la membrane plasmique, le nombre total de « transporteurs » (plasmique + intracellulaire) demeurant inchangé [25,26,29,30,

31]. Par ailleurs, l'insuline modifie les « transporteurs » une fois insérés sur la membrane plasmique : elle en augmente l'affinité pour le glucose et les rend plus efficaces (plus coopérants entre eux) [25,26,30,31].

Dans l'insulino-résistance musculaire de l'animal génétiquement obèse, le transport du glucose est défectueux (*Tableau I*). La translocation des « transporteurs » vers la membrane plasmique s'effectue normalement sous l'influence de l'insuline [25,26]. Cependant, leur nombre total (plasmique + intracellulaire) est bien moindre, ce qui fait que le nombre de « transporteurs » insérés dans la membrane plasmique sous l'effet de l'insuline est réduit de moitié ou davantage [25,26]. On suppose (et des expériences sont en cours pour le prouver) que la diminution du nombre total de « transporteurs » chez l'animal insulino-résistant est due (tout comme dans le cas des récepteurs à l'insuline) à l'effet de l'insuline elle-même. L'hyperinsulinémie chronique créerait ainsi un catabolisme accéléré de certaines protéines spécifiques tels les récepteurs et les « transporteurs ». De plus, dans le muscle insulino-résistant, l'insuline n'est plus capable d'augmenter l'affinité des « transporteurs » pour le glucose ni de les rendre plus coopérants. Les mécanismes qui sont à l'origine de ces anomalies fonctionnelles des « transporteurs » restent à définir [25,26]. Arrivant au terme de cette vue d'ensemble, on peut se poser la question suivante : quel est le facteur principal responsable de l'intolérance au glucose ? Est-ce l'augmentation de la production de glucose par le foie ; ou bien, est-ce la diminution de la captation du glucose par la périphérie (muscles) ?

Sur la base d'expériences réalisées chez l'animal conscient, insulino-résistant, étudié lors d'une prise alimentaire spontanée, on serait tenté de répondre : c'est l'anomalie de la production hépatique de glucose [32].

En effet lors d'une prise alimentaire (absorption de glucose), on

Tableau I

CARACTÉRISTIQUES DU SYSTÈME DE « TRANSPORTEURS »*
DU GLUCOSE DANS UNE CELLULE NORMALE INSULINO-SENSIBLE
OU DANS UNE CELLULE INSULINO-RÉSISTANTE

Cellule normale

- Non stimulée par l'insuline :
 - a) « Transporteurs »* localisés principalement dans un pool intracellulaire.
 - b) « Transporteurs »* peu nombreux dans la membrane plasmique.
- Stimulée par l'insuline :
 - a) « Transporteurs »* localisés principalement dans la membrane plasmique.
 - b) Diminution des « transporteurs »* dans le pool intracellulaire.
 - c) « Transporteurs »* dans la membrane plasmique : changement de propriétés augmentant la capacité de transport du glucose.
 - d) Ces phénomènes sont réversibles quand on enlève l'insuline.

Cellule insulino-résistante

- Non stimulée par l'insuline :
 - a) Nombre total de « transporteurs »* (intracellulaires + plasmiques) très diminué.
 - b) « Transporteurs »* dans le pool intracellulaire et la membrane plasmique : même répartition que dans la cellule normale.
- Stimulée par l'insuline :
 - a) et b) : comme dans la cellule normale (*voir ci-dessus*).
 - c) « Transporteurs »* localisés dans la membrane plasmique, peu nombreux en raison de la diminution de leur nombre total.
 - d) « Transporteurs »* dans la membrane plasmique, ne changent plus de propriétés et sont moins efficaces à transporter le glucose.

* « Transporteurs » = molécules spécifiques transportant le glucose [25-31].

constate qu'en dépit des altérations du système des « transporteurs » mentionnés ci-dessus, l'utilisation post-prandiale du glucose est normale et ne contribue pas à l'intolérance au glucose [32]. Ceci est très probablement dû à l'activité motrice liée à la prise alimentaire même et à l'hyperglycémie post-prandiale. En effet, des études préliminaires montrent que le travail musculaire, tout comme le glucose lui-même, ont la propriété d'augmenter (même chez l'animal insulino-résistant) l'affinité des « transporteurs » pour le glucose une fois transférés sur la membrane plasmique et de les rendre plus efficaces (coopérants) [25,26]. En fait, malgré le nombre réduit de « transporteurs » transférés dans la membrane plasmique du muscle insulino-résistant sous l'effet de l'insuline, l'effet conjoint de l'insuline (de l'hyperinsulinémie post-prandiale), du glucose (de l'hyperglycémie post-prandiale) et de l'activité motrice (« arousal ») modifie probablement les propriétés du nombre réduit de « transporteurs » présents dans la membrane plasmique et, augmentant leur affinité pour le glucose et leur coopérativité, les rend suffisamment efficaces pour obtenir une captation normale du glucose. Le prix à payer pour obtenir cet effet est l'hyperinsulinémie et l'hyperglycémie [32]. En revanche, il ne semble exister aucun mécanisme « compensatoire » dans le foie et, lors de la prise alimentaire chez un rongeur insulino-résistant, cet organe reste insensible à l'insuline et continue à déverser un excès de glucose dans la circulation, alors que cette production de glucose est inhibée chez l'animal normal [32]. Ainsi, la résistance à l'insuline existe aussi bien au niveau de la captation du glucose par le muscle qu'au niveau de la production hépatique de glucose. Dans les situations physiologiques (prise alimentaire), les anomalies du foie semblent avoir plus d'importance pour l'apparition d'une intolérance au glucose que celles du muscle [32]. ■

GLOSSAIRE

Glycolyse : voie métabolique de dégradation du glucose.

Gluconéogenèse : voie métabolique de production de glucose à partir du lactate et des acides aminés « glucoformateurs ».

Glycogénogenèse : voie métabolique de synthèse du glycogène.

Glycogénolyse : voie métabolique de dégradation du glycogène.

Lipogenèse : voie métabolique de synthèse des lipides.

Lipolyse : voie métabolique de dégradation des lipides.

Remerciements

Les travaux des laboratoires sont financés par le Département de l'Instruction publique de la République et Canton de Genève, par le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique (Berne) (Requête n° 3.822-086) et par Nestlé S.A. (Vevey, Suisse).

Summary

It is proposed that rats with ventromedial hypothalamic (VMH) lesions and rats with genetic obesities have common features: a series of disturbances in the regulation of the autonomic nervous system, resulting in increased parasympathetic efferences and decreased sympathetic ones. The main consequence of these disturbances is the establishment of obesity. The vagus nerve-mediated oversecretion of insulin produces an overstimulation of liver and adipose tissue lipogenic pathways, hence obesity. The latter is maintained by the decrease in some sympathetic efferences that result in a lesser motor activity and energy dissipation as heat. Both the hypothalamic (VMH lesions) and the genetic obesities have a similar evolution with regard to glucose metabolism. The latter is initially more sensitive to insulin, to subsequently become insulin resistant. The driving forces for bringing about insulin resistance are hyperinsulinemia *per se* which down regulates insulin receptors and (possibly) glucose transporter molecules, as well as an abnormal regulation of insulin counter-regulatory hormones. The final abnormalities brought about by insulin resistance are unsuppressed hepatic glucose production and decreased glucose utilization, hence glucose intolerance and type 2 diabetes.

TIRÉS A PART

B. Jeanrenaud: laboratoires de recherches métaboliques, faculté et département de médecine, 64 avenue de la Roseraie, 1211 Genève 4, Suisse