

## Fonction sécrétoire de l'adipocyte, insulino-résistance, pré diabète et syndrome métabolique

Pr. Sélim JAMBART

Faculté de Médecine de l'Université Saint-Joseph et Hôtel-Dieu de France.  
Beyrouth, LIBAN

-  
-  
La coexistence, chez un même individu, d'un certain nombre de désordres métaboliques : obésité d'allure androïde ; intolérance au glucose ; profil lipidique du type triade associant une hypertriglycémie, un taux bas du HDL-cholestérol et des LDL petits et denses ; tension artérielle diastolique élevée ; microalbuminurie ; hyperuricémie ; tendance à l'hypercoagulabilité ; a été rapportée depuis longtemps. Reaven a popularisé cette association sous le vocable de syndrome X, et l'a attribuée à un hyperinsulinisme, lui-même induit par une insulino-résistance relevant de facteurs génétiques et environnementaux. La base moléculaire sous-tendant ce syndrome demeure toutefois incomplètement élucidée. La récente mise en évidence de sécrétions peptidiques multiples par le tissu adipeux a permis d'affiner nos connaissances en plaçant l'adipocyte au centre du processus aboutissant à l'expression clinique des différents désordres du syndrome métabolique.

L'obésité est au centre du syndrome X. Le sujet obèse, de par sa plus grande masse adipeuse, sera évidemment le candidat privilégié pour manifester les conséquences d'une éventuelle dysfonction sécrétoire de l'adipocyte. Est candidat à être obèse tout individu chez qui une susceptibilité génétique favorisante (plusieurs gènes, dont une mutation est responsable de surpoids, ont été récemment isolés) est amplifiée par un comportement alimentaire riche en matières grasses et en calories, et par une activité physique insuffisante. Un trait génétique, appelé phénotype d'épargne, caractérisé par une sensibilité accrue à l'insuline, une capacité augmentée à utiliser le glucose, et un faible taux des dépenses énergétiques de base, confère aux individus qui l'expriment une meilleure efficacité métabolique et, a priori, un avantage pour une survie dans des conditions de grave déficit nutritionnel. A l'inverse, en présence d'une surabondance alimentaire, ce phénotype va favoriser l'apparition d'une obésité et de ses conséquences métaboliques. C'est ainsi que l'on explique la prévalence soudainement accrue de diabète de type 2 observée dans certaines populations (indiens Pima aux USA ou pays du Golfe) à l'occasion du passage rapide d'une société rurale vivant frugalement de l'agriculture à un mode de vie occidental (phénomène de « macdonaldisation »).

Ainsi donc, la sensibilité à l'insuline est un facteur favorisant le surpoids. Or, l'obésité est constamment associée à une insulino-résistance. Cette apparente contradiction s'explique si l'insulino-résistance est envisagée comme un mécanisme adaptatif permettant de limiter la prise de poids. Cette insulino-résistance de l'obésité s'exprime non seulement au niveau du tissu adipeux mais aussi de plusieurs organes, dont le foie et le muscle squelettique. D'où une production hépatique accrue de glucose, combinée à une diminution de son utilisation périphérique, résultant en une intolérance aux hydrates de carbone (pré-diabète), voire en une hyperglycémie. Autre conséquence de l'insulino-résistance, le sujet obèse présente une activité lipolytique accrue et donc un taux élevé d'acides gras libres, ce qui favorise une production hépatique augmentée de VLDL et une hypertriglycémie. Au niveau hépatique, ces acides gras libres réduisent la clairance de l'insuline, contribuant à un hyperinsulinisme, et au niveau musculaire, ils seront utilisés préférentiellement au glucose (cycle de Randle). A ce titre, l'adiposité viscérale est particulièrement impliquée à cause de sa grande activité lipolytique, en particulier en réponse aux stimulations adrénérgiques, et du drainage des acides gras libres directement vers le foie à travers la circulation portale. C'est ainsi que l'obésité liée au syndrome X est une obésité abdominale ou androïde, laquelle, contrairement à l'obésité des hanches ou gynoïde, est positivement corrélée aux accidents vasculaires.

De récentes études sur des souris génétiquement obèses et sur des adipocytes humains en culture ont montré que le tissu adipeux produit plusieurs peptides (cytokines, facteurs de croissance, hormones), dont beaucoup le sont également par l'endothélium vasculaire et par les cellules inflammatoires des espaces sous-endothéliaux. Ces peptides jouent un rôle local auto-paracrine ou sont sécrétés dans la circulation pour agir à distance. Un nouvel éclairage sur la physiopathologie du syndrome X est apporté par l'effet physiologique de certains d'entre eux, dont le TNF- $\alpha$ , l'interleukine

6, l'adiponectine, la résistine, l'angiotensinogène, le PAI 1 et le facteur tissulaire.

\* Le TNF- $\alpha$  et l'interleukine 6, dont l'expression par le tissu adipeux est positivement corrélée avec l'index de masse corporelle, l'insulinémie et la triglycéridémie, sont des médiateurs de l'insulino-résistance liée à l'obésité. Ils inhibent la transmission du signal de l'insuline au niveau de la phosphorylation de l'IRS-1 et de l'activation de la PI 3-kinase, bloquant ainsi la translocation et l'activation du Glut-4 et donc le transport du glucose induit par l'insuline. Ils stimulent la lipolyse et inhibent l'expression de l'ARN messager de la LPL, contribuant à générer le profil lipidique de la triade. Ils stimulent également l'expression de l'ARN messager du PAI 1.

\* L'adiponectine est la principale molécule insulino sensibilisatrice et son taux est abaissé dans le syndrome métabolique. A l'inverse, la résistine est une molécule favorisant l'insulinorésistance dont le taux plasmatique a été retrouvé élevé chez diverses souris génétiquement obèses et diabétiques. La production d'adiponectine est positivement régulée et celle de résistine est négativement régulée par les PPAR  $\gamma$ , ce qui explique l'effet insulino-sensibilisateur des thiazolidines diones.

\* L'angiotensinogène est également abondamment produit par le tissu adipeux et libéré dans la circulation, ce qui expliquerait l'activation du système rénine-angiotensine et l'hypertension observées chez les obèses, ainsi que les effets spécifiques constatés avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans le syndrome X.

\* Le facteur tissulaire et le PAI 1 sécrétés par le tissu adipeux contribuent respectivement à l'hypercoagulabilité et à la fibrinolyse déficiente observées dans le syndrome X. Des expériences ont montré que la sécrétion de PAI 1 induite par l'angiotensine II peut être bloquée par les inhibiteurs du récepteur 1 de l'angiotensine, laissant entrevoir un possible rôle de cette classe médicamenteuse dans la prévention des complications thrombogènes de l'obésité.

Loin de n'être qu'un simple lieu de stockage des graisses, le tissu adipeux est donc bel et bien un organe endocrine métaboliquement très actif, dont les sécrétions vont nécessairement être modifiées en cas d'obésité, entraînant une insulino-résistance ainsi que les différentes composantes cliniques du syndrome métabolique qui en découlent. Chacune d'elles possédant un grand potentiel athérogène, on peut dire de l'insulino-résistance que, si elle est un mécanisme adaptatif limitant la prise de poids, elle est manifestement mal adaptée quant au risque cardiovasculaire du sujet obèse.