

L'obésité, l'insulinorésistance et le diabète de type 2 : l'interaction entre les cellules adipeuses et les cellules musculaires

PAR M. CONSTANTINE SAMAAAN, M.D., MRCPI, MRCPC ET AMIRA KLIP, PH.D.

Le diabète sucré de type 2 (DT2) et l'obésité sont deux épidémies mondiales qui ne montrent aucun signe d'affaiblissement. On prévoit que le nombre d'adultes présentant une diminution de la tolérance au glucose (DTG) et atteints de DT2 continuera à augmenter au cours des prochaines décennies. Chez les enfants, en outre de l'augmentation régulière globale des taux de surpoids, d'obésité et de DT2, on a identifié chez certains groupes un risque particulièrement élevé de DTG et de DT2. Des progrès considérables ont été effectués dans la compréhension des mécanismes à la base du développement d'une DTG et du DT2. Récemment, ces travaux de recherche ont été axés sur les interrelations entre les organes et les « interférences » entre les différents tissus et cellules de l'organisme, et sur le rôle de ces interrelations dans le développement de l'insulinorésistance et du DT2. Dans ce numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques*, nous examinons les connaissances actuelles sur les interactions entre les adipocytes et les myocytes et leur rôle dans l'insulinorésistance liée à l'obésité et dans le développement d'une DTG et du DT2. Nous décrivons le processus de signalisation de l'insuline dans les cellules et expliquons les mécanismes intervenant dans le développement d'une insulinorésistance dans les adipocytes et les myocytes. Enfin, nous analysons les cytokines produites par ces deux types de cellules et par les macrophages recrutés, dont le rôle est de moduler les réponses cellulaires à l'insuline.

Le DT2 et l'obésité : deux épidémies mondiales

Le DT2 a atteint des proportions épidémiques dans le monde et l'on estime que 4,4 % de la population mondiale seront touchés dans les 30 années à venir¹. Les fondements de cette augmentation spectaculaire du taux de DT2 n'ont pas été totalement élucidés, mais on reconnaît que la surcharge alimentaire et la sédentarité ainsi que des facteurs génétiques jouent un rôle important dans cette crise en évolution. En outre, de multiples facteurs se conjuguent pour déclencher l'apparition et la progression de cette maladie. D'un point de vue étiologique, les deux phénomènes clés impliqués dans le développement d'une intolérance au glucose et du DT2 sont l'insulinorésistance et une anomalie de la sécrétion de l'insuline par les cellules des îlots bêta pancréatiques. L'obésité augmente également à un taux alarmant dans le monde, et dans les pays en voie de développement, les taux approchent rapidement ceux observés dans les pays développés. Dans la population pédiatrique, l'augmentation significative de la prévalence de l'obésité est principalement liée à la sédentarité et au régime alimentaire. En outre, plusieurs groupes pédiatriques sont exposés à un risque plus élevé de devenir obèses et d'être atteints de DT2, y compris les enfants qui sont petits et grands pour leur âge gestationnel, les enfants prématurés et les enfants nés de mère diabétique. Des recherches récentes ont démontré que les enfants nés de mère obèse présentent un risque accru d'intolérance au glucose²⁻⁷. Les complications de l'obésité sont multiples, et la DTG et le DT2 sont des complications importantes qui auront des effets sociétaux, économiques et individuels dévastateurs dans toutes les sociétés touchées.

Les données acquises au cours de ces dernières années révèlent que l'interaction ou l'interférence entre les cellules de différents organes joue un rôle essentiel dans le développement de l'insulinorésistance et du DT2. Les événements cellulaires interactifs sont modifiés avec le temps par de multiples facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux, compromettant finalement l'action de l'insuline et sa production. Ultérieurement, lorsqu'un seuil critique est atteint, l'insulinorésistance et le DT2 apparaissent. Des travaux de recherche importants ont été axés sur la compréhension de la signalisation de l'insuline dans divers tissus et des mécanismes par lesquels ces anomalies dans ce processus entraînent une intolérance au glucose.

Les voies de signalisation de l'insuline dans le tissu adipeux et le tissu musculaire

L'insuline est une hormone anabolique dont la principale fonction est de contrôler l'homéostasie énergétique dans l'organisme. L'insuline agit sur les tissus hépatiques, musculaires



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL
A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



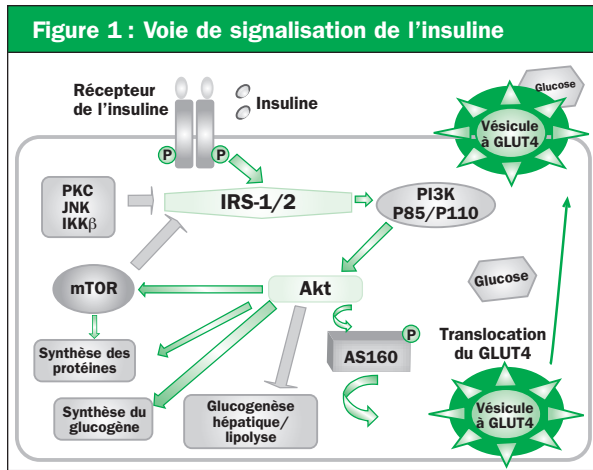
Membres de la Division d'endocrinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael

LAWRENCE LEITER, MD (CHEF)
RÉDACTEUR, ENDOCRINOLOGIE
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES

GILLIAN BOOTH, MD
ALICE CHENG, MD
PHILIP CONNELLY, PHD
CHRISTINE DERZKO, MD
RICHARD GILBERT, MD
JEANNETTE GOGUEN, MD
LOREN GROSSMAN, MD
AMIR HANNA, MD
SOPHIE JAMAL, MD
DAVID JENKINS, MD, PHD
ROBERT JOSSE, MD
MARIA KRAW, MD
TIM MURRAY, MD
DOMINIC NG, PHD, MD
JOEL RAY, MD
WILLIAM SINGER, MD
VLAD VUKSAN, PHD
QINGHUA WANG, MD, PHD
TOM WOLEVER, MD, PHD
MINNA WOO, MD, PHD
CATHERINE YU, MD

Hôpital St. Michael
6121-61, rue Queen
Toronto (Ontario) M5C 2T2
Fax : (416) 867-3696

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.



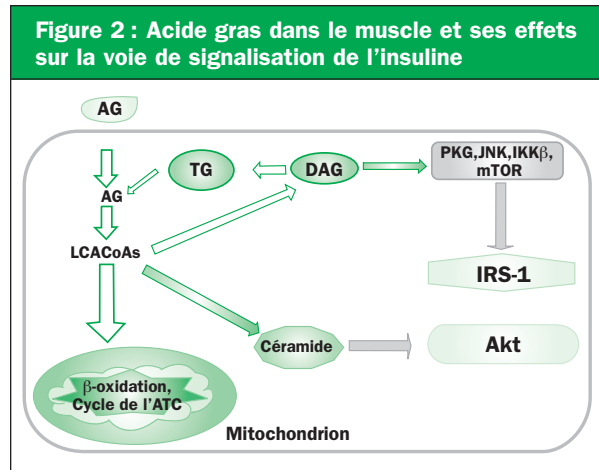
La liaison de l'insuline à son récepteur sur les hépatocytes, les myocytes et les adipocytes entraîne la phosphorylation de la tyrosine des substrats 1 et 2 du récepteur de l'insuline (IRS-1/2). La phosphorylation (P) permet le recrutement de la sous-unité régulatrice p85 de la phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K) avec sa sous-unité p110 catalytique associée, qui devient ainsi activée. PI3K recrute et active la kinase Akt. L'Akt régule l'inhibition insuline-dépendante de la gluconéogenèse et de la production de glucose dans le foie et inhibe la lipolyse dans le tissu adipeux. L'Akt est également importante dans la synthèse des protéines et la synthèse du glucogène. Dans le tissu musculaire et le tissu adipeux, l'Akt phosphoryle la protéine AS160 et cette étape est essentielle pour mobiliser le transporteur 4 du glucose (GLUT4) vers la membrane cellulaire. Le glucose est ensuite facilement capté via le GLUT4 dans la cellule. La cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR) fournit une boucle de rétroaction qui régule l'activité de l'IRS-1/2. Lorsque les voies inflammatoires (PKC, JNK, IKK β) sont activées, elles entravent la signalisation de l'insuline.

Akt = protéine kinase; AS160 = protéine substrat de l'Akt; GLUT = transporteur du glucose; JNK = Jun N-terminal kinase; IKK β = inhibiteur de kinase β ; mTOR = cible de la rapamycine chez des mammifères; P = phosphorylation; IRS = substrat du récepteur de l'insuline; PKC = protéine kinase C; PI3K = phosphatidylinositol 3 kinase; P85/P110 = sous-unités régulatrices/catalytiques de PI3K.

et adipeux par le biais de multiples voies de signalisation du récepteur de l'insuline (figure 1). L'insuline se lie au récepteur à la surface des hépatocytes, des myocytes et des adipocytes, entraînant la phosphorylation de la tyrosine (i.e. ajoutant un groupe phosphate aux résidus de tyrosine d'une molécule) des substrats du récepteur de l'insuline (IRS)-1 et IRS-2. La phosphorylation permet le recrutement de la sous-unité régulatrice p85 de l'enzyme phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K) avec sa sous-unité p110 catalytique associée qui devient ensuite activée. Le produit de cet enzyme, le phosphatidylinositol 3-phosphate (PIP₃), recrute et active la kinase Akt. Dans le foie, cette voie régule l'inhibition insuline-dépendante de la gluconéogenèse et de la production de glucose. Dans le tissu musculaire et adipeux, l'Akt phosphoryle le substrat de la protéine Akt (AS160), une étape essentielle dans la mobilisation du transporteur 4 du glucose (GLUT 4) vers la membrane cellulaire⁸. Le glucose est facilement transporté dans la cellule par le biais du GLUT 4 et canalisé dans des voies oxydatives (production d'énergie) et non oxydatives (stockage) dans la cellule (figure 1). On a proposé plusieurs mécanismes qui interfèrent avec ce processus et entraînent l'altération de la capture et du métabolisme du glucose, causant ainsi une insulino-résistance.

Les changements dans le tissu adipeux avec l'obésité entraînent une insulino-résistance

L'insulino-résistance dans le tissu adipeux, le muscle squelettique et le foie précède le développement du DT2⁹. L'obésité est un déterminant majeur de l'insulino-résistance et le risque d'insulino-résistance et de DT2 augmente lorsque l'indice de masse corporelle (IMC) augmente, leur apparition étant quasiment sûre lorsque l'IMC est > 40 kg/m²¹⁰. Chez les animaux et les êtres humains, le tissu adipeux (TA) est



Les acides gras (AG) entrent dans les cellules par le biais de transporteurs membranaires et se conjuguent à l'acyl-coenzyme A à chaîne longue (LCACoAs). Normalement, les LCACoAs se déplacent dans les mitochondries et sont recyclés par bêta-oxydation et le cycle de l'acide tricarboxylique (ATC), ou seront métabolisés en diacylglycérol (DAG) et en céramides en cas d'excès d'AG. Les métabolites intermédiaires des lipides tels que le DAG, seront utilisés pour synthétiser les triglycérides (TG), augmentant ainsi le taux de TG intracellulaires et maintenant la sensibilité à l'insuline. Si ce processus n'a pas lieu, ils activeront les voies pro-inflammatoires dans les cellules entraînant une interférence dans la signalisation de l'insuline au niveau des protéines IRS. Les céramides interfèrent directement avec la signalisation de l'insuline au niveau de l'Akt.

FA = acides gras; TG = triglycérides; LCACoAs = Coenzyme As des acides gras à longue chaîne; DAG = diacylglycérol; TCA = acide tricarboxylique

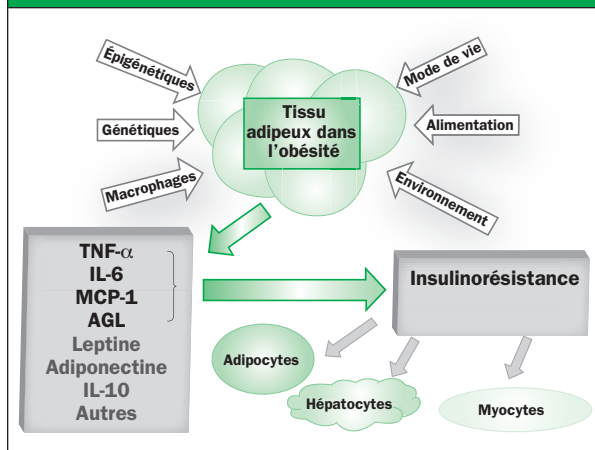
composé de multiples compartiments de stockage des graisses répartis dans des dépôts sous-cutanés et viscéraux¹¹. Le TA blanc est le principal site de stockage des graisses et joue un rôle important dans le stockage de l'excès d'énergie provenant des aliments sous la forme d'acides gras (AG)¹². Dans l'obésité, une masse accrue de TA, en particulier le tissu adipeux viscéral, se forme par l'hypertrophie et l'hyperplasie des adipocytes et est associée à un débit sanguin réduit, à la capture réduite du glucose et des AG, et à une lipolyse accrue chez les animaux et les êtres humains^{9,13,14}.

Inflammation induite par l'obésité : attraction des macrophages dans le tissu adipeux et activation des voies inflammatoires

Une surcharge lipidique soutenue dans le TA entraîne un état inflammatoire chronique de bas grade par la production de cytokines pro-inflammatoires (appelées adipokines), incluant le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) causant une insulino-résistance au niveau du TA, ainsi que la protéine-1 chemoattractrice pour les monocytes (MCP-1) qui attire les macrophages vers le TA. Ces macrophages sont ultérieurement activés pour initier un certain nombre de voies de stress, incluant l'inhibiteur du facteur nucléaire (NF)-kappa B (IkB) kinase- β -NFk β (IKK β -NFk β) et la protéine-1 activatrice de la Jun N-terminal kinase (JNK-API), ce qui active la sécrétion du TNF- α par les macrophages. Le TNF- α réduit la synthèse et le stockage des triglycérides (TG) et accroît la lipolyse dans les adipocytes, entraînant une augmentation de libération des acides gras libres (AGL)⁹. Ainsi, durant la première phase de l'insulino-résistance induite par l'obésité, les adipocytes sont la cible d'un processus inflammatoire.

La production continue de cytokines augmente leur taux dans la circulation sanguine, et de paire avec l'abondance des AG, les cytokines contribuent au développement d'une insulino-résistance dans le tissu musculaire et hépatique. Il s'agit du deuxième stade de l'insulino-résistance induite par l'obésité, et c'est celui qui entraîne une insulino-résistance dans tout l'organisme. Les mécanismes moléculaires par

Figure 3 : L'effet de l'obésité sur le tissu adipeux est produit par des facteurs génétiques, épigénétiques, liés au mode de vie et environnementaux



Lorsque les macrophages atteignent le tissu adipeux, ils deviennent activés et produisent davantage de cytokines pro-inflammatoires, qui entraînent une insulinorésistance. Cela cause à son tour une réduction du taux ou de l'activité d'autres adipokines, ce qui aggrave l'insulinorésistance.

TNF- α = Facteur de nécrose tumorale- α ; IL = interleukine; MCP-1 = protéine-1 chimioattractrice pour les monocytes; AGL = acides gras libres

lesquels les cytokines et les AG causent une insulinorésistance dans les myocytes et les hépatocytes sont divers, mais la plupart incluent la réduction à divers niveaux de la cascade signalant l'insuline. En particulier, les AGL circulants qui entrent dans les myocytes et les hépatocytes sont convertis en TG et en céramides, lesquels ont une action inhibitrice sur l'IRS-1 et l'Akt, respectivement (figure 2). Les AG contribuent également à l'activation des enzymes de stress, qui modifient l'expression génique et l'état d'oxydoréduction d'un certain nombre de voies, entraînant une altération mitochondriale et la perte de la capacité oxydative des tissus.

Chez des souris nourries avec des aliments à haute teneur en graisses¹⁵ et dans les principales cellules musculaires squelettiques de patients atteints de DT2¹⁶, la série d'événements précités affecte un certain nombre de réponses insuliniques : la translocation du GLUT 4 et la capture du glucose dans les tissus musculaires et adipeux ; la production de glucose hépatique ; le freinage de la lipolyse dans les adipocytes ; et l'oxydation des graisses dans les 3 tissus^{9,15-17}. Les cellules musculaires squelettiques de sujets obèses montrent une capture réduite de glucose médiée par l'insuline *in vivo* avec une réduction de la signalisation de l'insuline le long de l'axe entier de l'IRS-1 à l'AS160¹⁸. Ce phénomène semble être principalement un élément acquis avec le gain pondéral, étant donné que lorsque les cellules de sujets obèses insulinorésistants sont cultivées *in vitro*, elles ne montrent aucune altération de la réponse à l'insuline¹⁹.

Lorsque l'on examine ce processus, on observe que le TA chez les sujets obèses produit des cytokines et des facteurs qui attirent les macrophages, produisant davantage de cytokines. Ces événements rendent les adipocytes insulinorésistants, ceux-ci libérant des AGL dans la circulation. Ces AGL et les cytokines atteignent finalement le muscle et le foie, où ils suscitent une insulinorésistance par des programmes métaboliques et de stress (figure 3). Lorsqu'une insulinorésistance s'est développée dans tout l'organisme, les cellules des îlots β pancréatiques sont très sollicitées pour contrecarrer ce processus. C'est le troisième stade qui cause l'hyperinsulinémie. Finalement, un quatrième stade dans le processus, l'épuisement des capacités sécrétoires et de survie des cellules

β , est exacerbé par les effets négatifs des AGL circulants et des cytokines, et un DT2 manifeste se développe.

Changements au niveau des muscles squelettiques dans l'obésité entraînant une insulinorésistance

Le muscle squelettique est le principal site d'élimination du glucose alimentaire et il est un déterminant majeur de la glycémie. Des études chez l'être humain et l'animal révèlent que les AGL causent une insulinorésistance du muscle squelettique en perturbant la cascade de signalisation de l'insuline à partir de ses étapes initiales²⁰⁻²². Ce processus est provoqué en partie par l'activation des protéines kinases, telles que la JNK, l'IKK β , la protéine kinase C, la cible du complexe-1 de la rapamycine chez les mammifères [mTORC1] et la protéine kinase ribosomale p70 S6 [P70S6K], qui entraînent la phosphorylation de divers résidus sérines des protéines IRS et régulent négativement la fonction de l'IRS, ainsi que les effets de l'insuline en aval²³⁻²⁶.

Plusieurs facteurs contribuent à l'accumulation des graisses dans les myocytes chez les sujets obèses :

- Capture accrue des AGL par le biais des transporteurs membranaires spécifiques due à une action de masse
- Les mécanismes de la capture des AGL peuvent être régulés positivement
- L'importante masse musculaire fournit un mécanisme de clairance des lipides circulants.

Quel est le sort des AGL qui entrent dans le tissu musculaire chez les sujets obèses ? Selon une opinion prévalente, les AGL ne sont pas transportés de façon appropriée dans les mitochondries pour qu'ils subissent une oxydation complète en raison de la biosynthèse réduite des enzymes dans cette organelle et de la capacité réduite à activer le système qui transporte les AG dans les mitochondries. La toxicité associée à la surcharge mitochondriale (par les radicaux libres oxydatifs) ainsi que l'insuffisance mitochondriale (par l'expression génétique réduite de ces composants) résultent de l'action accrue des lipides et des cytokines, réduisant effectivement la capacité musculaire d'oxydation des AG²⁷⁻²⁸. Il est possible qu'une association de ces mécanismes contribue à l'accumulation des lipides et des produits lipidiques dans les myocytes.

Métabolites lipidiques dans les myocytes et insulinorésistance musculaire

Une corrélation négative entre le taux des triglycérides dans les myocytes (TGM) et la sensibilité à l'insuline a été rapportée. Par conséquent, il est concevable que la prévention de la conversion des TGM en métabolites intermédiaires puisse contrecarrer l'insulinorésistance du tissu musculaire. De fait, chez des souris transgéniques surexprimant des enzymes qui augmentent la synthèse des TG dans le tissu musculaire, on note l'augmentation prévue du taux de TGM et un taux réduit de métabolites intermédiaires des lipides, incluant la coenzyme A de l'acide gras à longue chaîne [LCCoAs], les céramides et le diacyl-glycérol [DAG]), ainsi qu'une amélioration de la sensibilité à l'insuline²⁹.

Chez des patients obèses atteints de DT2 participant à un programme d'amaigrissement à l'aide d'un régime alimentaire faiblement calorique, la spectroscopie à résonance magnétique a révélé que les TGM ont baissé parallèlement à l'augmentation de la sensibilité à l'insuline. En outre, les interventions qui réduisaient le taux d'AGL circulants, mais ne modifiaient pas les TGM, n'ont pas combattu l'insulinorésistance³⁰. Cependant, le taux de TGM est élevé chez les sujets qui font de l'exercice, et même une activité physique

limitée, améliore la sensibilité à l'insuline³¹. Cela indique que bien que les TGM soient un corrélât utile de l'accumulation des lipides dans le tissu musculaire et de l'insulinorésistance au niveau du tissu musculaire dans certaines conditions, il est peu probable qu'ils soient le facteur responsable. Les produits intermédiaires du métabolisme lipidique incluant les LCACoAs, les céramides et le DAG pourraient plutôt être les facteurs importants à l'origine de l'insulinorésistance, soit directement soit par l'activation de voies pro-inflammatoires dans les myocytes (figure 2). En fait, on pense que le DAG agit en réduisant l'activité de l'IRS-1, alors que les céramides entravent la signalisation de l'insuline au niveau de l'Akt^{27,28}. En résumé, le détournement des métabolites lipidiques intermédiaires toxiques vers la synthèse des TG semble être un mécanisme par lequel les muscles peuvent maintenir la sensibilité à l'insuline face à la production élevée d'AG.

La voie de la protéine kinase activée par l'AMP [AMPK] : le régulateur du métabolisme énergétique dans l'insulinorésistance du tissu musculaire

L'oxydation des AG est une fonction majeure du muscle squelettique, régulée par l'enzyme protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK), qui est activée dans des conditions nécessitant un apport en énergie (p. ex. exercice), et en réponse aux adipokines – l'adiponectine et la leptine. L'activation de l'AMPK réduit le taux cellulaire de malonyl-CoA, le métabolite qui inhibe l'enzyme carnitine palmitoyl-transférase-1 (CPT-1), qui déplace les AG dans les mitochondries. En inhibant la production de l'inhibiteur (malonyl-CoA), l'AMPK favorise la fonction de la CPT-1 et détourne les lipides de leur lieu de stockage vers un processus d'oxydation³². Bien qu'il existe des données contradictoires sur la dysrégulation de l'AMPK contribuant à l'accumulation des lipides dans le tissu musculaire et à l'insulinorésistance, l'action bénéfique de l'AMPK dans l'oxydation des AG est documentée par de nombreuses études³³. En outre de favoriser l'oxydation des AG, l'AMPK réduit la synthèse des céramides, l'activation induite par les AG de la voie inflammatoire NFκB et l'activité de la mTOR dans le muscle. Ce dernier est un intermédiaire dans une boucle de rétroaction négative modérée pour la signalisation de l'insuline (figure 1). En inhibant la mTOR, l'AMPK devrait éliminer la faible inhibition de l'action de l'insuline incorporée dans la voie de signalisation, améliorant effectivement l'action de l'insuline.

Les données provenant de ces études suggèrent que l'accumulation des lipides dans le tissu musculaire et l'altération de l'oxydation des AG par les mitochondries sont responsables de l'insulinorésistance dans l'obésité³⁴. Cependant, des travaux récents chez des rongeurs et sur des cultures de myocytes remettent en question cette conclusion en démontrant une oxydation importante des AG. En fait, une activité oxydative excessive a été observée ainsi qu'une réduction des produits intermédiaires de l'acide organique produits au cours du cycle de l'acide tricarboxylique (TCA) et une perte de la capacité à utiliser les glucides au cours de la transition du jeûne à la prise d'aliments. D'après ces observations, on propose que la surcharge en AG dans les mitochondries musculaires et l'oxydation musculaire accrue entraînent une insulinorésistance²⁷.

Le rôle des adipokines et des myokines dans l'insulinorésistance

L'une des découvertes les plus importantes faite durant la dernière décennie est que le TA est un organe endocrinien³⁵. Il sécrète de nombreuses cytokines appelées « adipokines » qui ont diverses fonctions, incluant la régulation du comportement alimentaire, l'homéostasie énergétique et la sensibilité à l'insuline. Les muscles produisent également une série de cytokines appelées « myokines » qui affectent de multiples processus dans le muscle. Les adipokines et les myokines qui sont produites par les adipocytes ou les myocytes pour réguler le métabolisme des AG et des TG présentent un intérêt particulier. Certains de ces peptides sont exclusifs à l'un ou l'autre de ces types de cellules, alors que d'autres sont produits par les deux. Deux cytokines, la leptine et l'adiponectine, ne seront pas examinées étant donné qu'il existe de nombreuses revues à ce sujet^{34,36,37}.

TNF-α : Le TNF-α est produit par les adipocytes chez les sujets obèses, entraînant le recrutement et l'activation des macrophages. Ultérieurement, les macrophages activés initient les voies IKKβ-NF-κB et JNK-AP, favorisant davantage la production de TNF-α, cette fois-ci par les macrophages. L'une des nombreuses actions du TNF-α sur le TA est la régulation négative du récepteur activé par les proliférateurs de peroxisomes-γ (PPARγ), un régulateur transcriptionnel majeur de l'adipogenèse. Cette action du TNF-α est causée par l'activation de la voie NFκB qui induit également la dégradation de l'ARNm du PPARγ et active les caspases qui dégradent la protéine PPARγ. La perte du PPARγ altère le stockage des TG et augmente la lipolyse dans le TA. Elle augmente également les AGL circulants et le dépôt de TG dans le muscle^{9,38,39}.

On observe des taux élevés de TNF-α dans les cellules musculaires squelettiques et dans des cultures de muscles squelettiques humains et animaux avec une insulinorésistance et le DT2. Le TNF-α agit par l'intermédiaire de l'activation des signaux apoptotiques et de l'activation des voies JNK et NFκB. Tous ces processus altèrent les étapes clés dans la voie de signalisation de l'insuline. En causant de multiples phosphorylations sur sérine, la phosphorylation sur tyrosine de l'IRS-1 par le récepteur de l'insuline est réduite et en outre, l'IRS-1 est dégradé. Les deux actions réduisent effectivement la signalisation P13K et Akt. Le TNF-α réduit également la phosphorylation de l'Akt, ce qui cause une réduction de la phosphorylation de l'AS160 et de la capture du glucose stimulée par l'insuline dans le tissu musculaire. En outre, le TNF-α supprime la voie AMPK, ce qui entraîne une réduction de l'oxydation des AG dans le tissu musculaire et une augmentation du taux de DAG.

Interleukine (IL)-6 : l'IL-6 est produit par les adipocytes et les myocytes et leur taux est accru dans l'insulinorésistance et le DT2. Bien qu'à première vue son rôle dans la signalisation de l'insuline dans les myocytes soit litigieux - certaines études démontrant une insulinorésistance chez des patients obèses atteints de DT2⁴⁰ et une sensibilité accrue à l'insuline après un traitement avec de l'IL-6^{41,42}, il apparaît que l'IL-6 peut provoquer une insulinorésistance dans le foie et le TA, mais cause une sensibilité à l'insuline dans le muscle. L'équilibre de ces actions peut différer selon les concentrations de cytokines et la durée de l'exposition

aux cytokines, mais on a observé certaines différences entre les souris et les êtres humains. De plus, les muscles libèrent de grandes quantités d'IL-6 durant l'exercice, ce qui suggère qu'elle joue un rôle dans le maintien de l'homéostasie du glucose durant l'exercice et a des effets possibles sur la lipolyse induite par l'exercice⁴³. De fait, des cultures de cellules musculaires humaines exposées à l'IL-6 montrent une amélioration de la signalisation de l'insuline et de la capture du glucose⁴⁴. À l'appui de ces données, on a observé que des souris transgéniques sur-exprimant l'IL-6 sont protégées de l'obésité induite par une alimentation à haute teneur en graisses et de l'insulinorésistance³⁸. Cependant, certaines études ont rapporté que l'IL-6 avait des effets indésirables. Par exemple, une étude indique qu'un traitement de courte durée avec l'IL-6 a réduit la capture du glucose dans les muscles squelettiques de souris et a augmenté le taux d'acyl Co-A⁴⁵. Dans une autre étude, l'IL-6 a recruté l'IRS-1 vers le récepteur de l'IL-6 dans des cultures de muscle squelettique, et la phosphorylation sur sérine de l'IRS-1 induite transitoirement a entraîné l'ubiquitination (dégradation) de l'IRS-1 dans les muscles⁴⁶. Par conséquent, l'action tissulaire et les conséquences d'un taux élevé d'IL-6 pour tout l'organisme nécessitent un examen plus approfondi, en prenant en considération la dynamique de l'IL-6 dans la circulation.

IL-10 : L'IL10 est une cytokine anti-inflammatoire qui réduit également l'insulinorésistance dans le muscle squelettique et le foie. Chez des souris maigres, elle est exprimée et excrétée par les macrophages présents dans le muscle et le TA et protège les adipocytes de l'insulinorésistance induite par le TNF- α ⁴⁶. L'IL-10 offre également une protection contre la stéatose hépatique chez les souris. Lorsqu'elle est utilisée conjointement avec l'IL-6, l'IL-10 prévient les anomalies de l'action de l'insuline et de la signalisation de l'insuline hépatique induites par l'IL-6⁴⁵.

IL-15 : L'IL-15, à l'instar de l'IL-10, a une action positive sur l'homéostasie du glucose. Elle est exprimée dans le muscle squelettique et a des effets anaboliques sur la dynamique des protéines des muscles squelettiques *in vivo* et *in vitro*. Par conséquent, cette myokine joue un rôle dans la maîtrise pondérale et la sensibilité à l'insuline. L'IL-15 inhibe le dépôt de TA blanc lorsqu'elle est administrée à des rats et des souris. Elle augmente également l'expression du GLUT4 et la capture du glucose dans les cellules musculaires cultivées de souris C2C12. L'administration d'IL-15 inhibe l'accumulation des lipides et stimule la sécrétion de l'adiponectine par les adipocytes murins 3T3-L1 dans des cultures cellulaires. En résumé, l'IL-15 agit en vue d'améliorer la communication entre le muscle et le tissu adipeux, ce qui module la distribution de la graisse dans l'organisme et la sensibilité à l'insuline^{38,47}.

L'IL-1 et l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (AR-IL-1) : L'AR-IL-1 est une cytokine anti-inflammatoire qui antagonise la liaison de la cytokine pro-inflammatoire, l'IL-1, à son récepteur. Dans une étude clinique récente chez des patients atteints de DT2, le blocage de l'IL-1 avec le peptide recombinant, l'aR-IL-1, a amélioré la glycémie, a réduit le taux de l'HbA_{1c}, a amélioré les fonctions sécrétoires des cellules bêta et a réduit le taux des marqueurs de l'inflammation systémique⁴⁸. Des observations antérieures ont documenté que le taux circulant d'aR-IL-1 est chroniquement et notablement

élevé chez les patients obèses. Chez les rongeurs, la glycémie et l'insulinémie basales étaient similaires chez les rats témoins et chez les animaux à qui l'on avait injecté de l'aR-IL-1 humain recombinant. Cependant, le taux de perfusion du glucose nécessaire pour maintenir une glycémie stable au cours du clamp euglycémique hyper-insulinémique était significativement réduit, ce qui suggère que le taux excessif d'aR-IL-1 a réduit la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline⁴⁹.

Protéine-1 chimioattractrice pour les monocytes (MCP-1) : La chimiokine, MCP-1, est produite par les adipocytes et les myocytes. Elle est l'une des substances attractives les plus importantes pour le TA et potentiellement pour le muscle, présentes dans les cellules inflammatoires. Les grands adipocytes sécrètent de très grandes quantités de MCP-1, attirant les macrophages vers le TA chez les souris et les êtres humains, et cette population plus importante de macrophages dans le TA sécrète un plus grand nombre de cytokines pro-inflammatoires, comme nous l'avons décrit précédemment. Les cytokines provenant des macrophages perturbent la fonction des adipocytes entraînant une lipolyse accrue et une adipogenèse réduite⁵⁰⁻⁵². Cependant, des études récentes chez des souris suggèrent que d'autres substances chimioattractives pour les macrophages sont libérées par l'AT, étant donné qu'au moins chez les souris MCP-1^{-/-} (déficientes en MCP-1), les macrophages ont continué à coloniser le TA⁵³.

Conclusions et perspectives

Dans l'obésité, les interactions entre de multiples cellules et leurs produits sont à l'origine d'un état d'insulinorésistance et entraînent une diminution de la tolérance au glucose et le DT2. Les adipocytes dans l'obésité sont non seulement plus grands et plus nombreux, mais ils démontrent également un profil métabolique plus robuste indiquant une insulinorésistance, avec la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires multiples, entraînant une inflammation de faible grade dans le TA. À son tour, ce processus attire les macrophages vers le TA qui sécrètent davantage de cytokines pro-inflammatoires et ensemble perturbent la lipogenèse et augmentent la lipolyse dans le TA. Cela entraîne une augmentation des AG circulants qui se déposent dans le tissu musculaire, provoquant une insulinorésistance dans le muscle par divers métabolites des lipides qui ont un impact sur les signaux provenant de l'insuline. À l'avenir, les recherches devraient s'orienter vers une meilleure compréhension des détails mécanistiques par lesquels ces cellules interagissent les unes avec les autres, avec d'autres tissus et organes (p. ex. le foie, le cerveau) et du processus qui entraîne une insulinorésistance. Cela pourrait aider également à mettre au point des stratégies préventives et thérapeutiques pour lutter contre l'épidémie de DT2.

Le D^r Samaan et le D^r Klip sont des chercheurs dans le Programme de biologie cellulaire au Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario.

Références

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27(5):1047-1053.
2. Mericq V, Ong KK, Bazaes R, et coll. Longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion from birth to age three years in small- and appropriate-for-gestational-age children. *Diabetologia*. 2005;48(12):2609-2614.

3. Ibañez L, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2153-2158.
4. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, et coll. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ.* 1991;303(6809):1019-1022.
5. Dabelea D, Pettitt DJ, Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Birth weight, type 2 diabetes, and insulin resistance in Pima Indian children and young adults. *Diabetes Care.* 1999;22(6):944-950.
6. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Lamichhane AP, et coll. Association of intrauterine exposure to maternal diabetes and obesity with type 2 diabetes in youth: the SEARCH Case-Control Study. *Diabetes Care.* 2008;31(7):1422-1426.
7. Dabelea D, Knowler WC, Pettitt DJ. Effect of diabetes in pregnancy on offspring: follow-up research in the Pima Indians. *J Matern Fetal Med.* 2000;9(1):83-88.
8. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature.* 2001;414(6865):799-806.
9. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech M. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9(5):367-377.
10. Anderson JW, Kendall CW, Jenkins DJ. Importance of weight management in type 2 diabetes: review with meta-analysis of clinical studies. *J Am Coll Nutr.* 2003;22(5):331-339.
11. Cinti S. Adipocyte differentiation and transdifferentiation: plasticity of the adipose organ. *J Endocrinol Invest.* 2002;25(10):823-835.
12. Cinti S. The adipose organ: morphological perspectives of adipose tissues. *Proc Nutr Soc.* 2001;60(3):319-328.
13. Coppack SW. Adipose tissue changes in obesity. *Biochem Soc Trans.* 2005;33(Pt 5):1049-1052.
14. Coppack SW, Chinkes DL, Miles JM, Patterson BW, Klein S. A multicompartmental model of *in vivo* adipose tissue glycerol kinetics and capillary permeability in lean and obese humans. *Diabetes.* 2005;54(7):1934-1941.
15. Stienstra R, Duval C, Keshtkar S, van der Laak J, Kersten S, Müller M. Peroxisome proliferator-activated receptor [gamma] activation promotes infiltration of alternatively activated macrophages into adipose tissue. *J Biol Chem.* 2008;283(33):22620-22627.
16. Bouzakri K, Zierath JR. MAP4K4 gene silencing in human skeletal muscle prevents tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance. *J Biol Chem.* 2007;282(11):7783-7789.
17. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 1995;95(5):2409-2415.
18. Brozinick JT Jr, Roberts BR, Dohm GL. Defective signaling through Akt-2 and -3 but not Akt-1 in insulin-resistant human skeletal muscle: potential role in insulin resistance. *Diabetes.* 2003;52(4):935-941.
19. Pender C, Goldfine ID, Kulp JL, et coll. Analysis of insulin-stimulated insulin receptor activation and glucose transport in cultured skeletal muscle cells from obese subjects. *Metabolism.* 2005;54(5):598-603.
20. Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiol Rev.* 2007;87(2):507-520.
21. Kelley DE, Mokan M, Simoneau JA, Mandarino LJ. Interaction between glucose and free fatty acid metabolism in human skeletal muscle. *J Clin Invest.* 1993;92(1):91-98.
22. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes.* 1997;46(1):3-10.
23. Aguirre V, Uchida T, Yenush L, Davis R, White MF. The c-Jun NH(2)-terminal kinase promotes insulin resistance during association with insulin receptor substrate-1 and phosphorylation of Ser(307). *J Biol Chem.* 2000;275(12):9047-9054.
24. Gao Z, Hwang D, Bataille F, et coll. Serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by inhibitor kappa B kinase complex. *J Biol Chem.* 2002;277(50):48115-48121.
25. Griffin ME, Marcucci MJ, Cline GW, et coll. Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes.* 1999;48(6):1270-1274.
26. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, et coll. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature.* 2002;420(6913):333-336.
27. Koves TR, Ussher JR, Noland RC, et coll. Mitochondrial overload and incomplete fatty acid oxidation contribute to skeletal muscle insulin resistance. *Cell Metab.* 2008;7(1):45-56.
28. Kraegen EW, Cooney GJ. Free fatty acids and skeletal muscle insulin resistance. *Curr Opin Lipidol.* 2008;19(3):235-241.
29. Liu L, Zhang Y, Chen N, Shi X, Tsang B, Yu YH. Upregulation of myocellular DGAT1 augments triglyceride synthesis in skeletal muscle and protects against fat-induced insulin resistance. *J Clin Invest.* 2007;117(6):1679-1689.
30. Jazet IM, Schaart G, Gastaldelli A, et coll. Loss of 50% of excess weight using a very low energy diet improves insulin-stimulated glucose disposal and skeletal muscle insulin signalling in obese insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetologia.* 2008;51(2):309-319.
31. Schenk S, Horowitz JF. Acute exercise increases triglyceride synthesis in skeletal muscle and prevents fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest.* 2007;117(6):1690-1698.
32. Bruce CR, Brolin C, Turner N, et coll. Overexpression of carnitine palmitoyltransferase I in skeletal muscle *in vivo* increases fatty acid oxidation and reduces triacylglycerol esterification. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;292(4):E1231-E1237.
33. Schimack G, Defronzo RA, Musi N. AMP-activated protein kinase: Role in metabolism and therapeutic implications. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8(6):591-602.
34. Dyck DJ, Heigenhauser GJ, Bruce CR. The role of adipokines as regulators of skeletal muscle fatty acid metabolism and insulin sensitivity. *Acta Physiol (Oxf).* 2006;186(1):5-16.
35. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2548-2556.
36. Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin—journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med.* 2005;257(2):167-175.
37. Zhang F, Chen Y, Heiman M, Dimarchi R. Leptin: structure, function and biology. *Vitam Horm.* 2005;71:345-372.
38. Wei Y, Chen K, Whaley-Connell AT, Stump CS, Ibdah JA, Sowers JR. Skeletal muscle insulin resistance: role of inflammatory cytokines and reactive oxygen species. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008;294(3):R673-680.
39. Tang X, Guilherme A, Chakladar A, et coll. An RNA interference-based screen identifies MAP4K4/NIK as a negative regulator of PPARgamma, adipogenesis, and insulin-responsive hexose transport. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(7):2087-2092.
40. Rieusset J, Bouzakri K, Chevillotte E, et coll. Suppressor of cytokine signaling 3 expression and insulin resistance in skeletal muscle of obese and type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 2004;53(9):2232-2241.
41. Weigert C, Hennige AM, Brodbeck K, Häring HU, Schleicher ED. Interleukin-6 acts as insulin sensitizer on glycogen synthesis in human skeletal muscle cells by phosphorylation of Ser473 of Akt. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;289(2):E251-257.
42. Carey AL, Steinberg GR, Macaulay SL, et coll. Interleukin-6 increases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation *in vitro* via AMP-activated protein kinase. *Diabetes.* 2006;55(10):2688-2697.
43. Pedersen BK, Steensberg A, Schjerling P. Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects. *J Physiol.* 2001;536(Pt 2):329-337.
44. Glund S, Krook A. Role of interleukin-6 signalling in glucose and lipid metabolism. *Acta Physiol (Oxf).* 2008;192(1):37-48.
45. Kim HJ, Higashimori T, Park SY, et coll. Differential effects of interleukin-6 and -10 on skeletal muscle and liver insulin action *in vivo*. *Diabetes.* 2004;53(4):1060-1067.
46. Weigert C, Hennige AM, Lehmann R, et coll. Direct cross-talk of interleukin-6 and insulin signal transduction via insulin receptor substrate-1 in skeletal muscle cells. *J Biol Chem.* 2006;281(11):7060-7067.
47. Quinn LS, Strait-Bodey L, Anderson BG, Argiles JM, Havel PJ. Interleukin-15 stimulates adiponectin secretion by 3T3-L1 adipocytes: evidence for a skeletal muscle-to-fat signaling pathway. *Cell Biol Int.* 2005;29(6):449-457.
48. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et coll. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2007;356(15):1517-1526.
49. Somm E, Cettour-Rose P, Asensio C, et coll. Interleukin-1 receptor antagonist is upregulated during diet-induced obesity and regulates insulin sensitivity in rodents. *Diabetologia.* 2006;49(2):387-393.
50. Xu H, Barnes GT, Yang Q, et coll. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1821-1830.
51. Sell H, Dietze-Schroeder D, Kaiser U, Eckel J. Monocyte chemotactic protein-1 is a potential player in the negative cross-talk between adipose tissue and skeletal muscle. *Endocrinology.* 2006;147(5):2458-2467.
52. Curat CA, Miranville A, Sengenès C, et coll. From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: induction of diapedesis by human mature adipocytes. *Diabetes.* 2004;53(5):1285-1292.
53. Kirk EA, Sagawa ZK, McDonald TO, O'Brien KD, Heinecke JW. Macrophage chemoattractant protein-1 deficiency fails to restrain macrophage infiltration into adipose tissue. *Diabetes.* 2008;57(5):1254-1261.

Réunions scientifiques à venir

15 au 18 octobre 2008

Conférence professionnelle et assemblées annuelles de l'Association canadienne du diabète (ACD)/Société canadienne d'endocrinologie et du métabolisme (CSEM)
Montréal, Québec

Renseignements : http://www.diabetes.ca/Section_Professionals/ConfIndex.asp

15 novembre 2008

Frontiers in Diabetes Research: Adipocyte Biology in Obesity and Diabetes
New York, NY

Renseignements : Rochelle Thomas
Tél. : 212-305-3334
Fax : 212-781-6047
Courriel : cme@columbia.edu

Les Drs Samaan et Klip déclarent qu'ils n'ont aucune divulgation à faire en association avec le contenu de cette publication.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement à *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Endocrinologie – Conférences scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le Dr George Honos, Montréal.

Fourni à titre de service à la médecine grâce à une subvention à l'éducation de

sanofi-aventis

© 2008 Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto.™ *Endocrinologie – Conférences scientifiques* est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.