

Diabète et obésité

Un état qui progresse constamment

Dans nos sociétés industrielles, l'obésité, naguère exceptionnelle, puis plus courante, suit une telle progression qu'elle pourrait bien, à terme, constituer la norme de la population ! En moins de 10 ans, le nombre d'obèses a augmenté de 40 à 45 % en France, avec de nettes disparités selon les régions et une inquiétante progression chez les enfants où cet état s'est accru de 50 % pendant la même période. C'est à dessein que le mot "état" est employé pour parler de l'obésité: il ne s'agit pas toujours d'une pathologie! Certaines conséquences néfastes de l'obésité semblent en effet être davantage liées au statut social des personnes plutôt qu'à leur état métabolique!

Le diabète NID est associé à l'obésité, mais leurs rapports restent mal définis: bien que de nombreux diabétiques soient corpulents, tous les obèses ne sont pas atteints de DNID, et il existe également des diabétiques non-obèses! Cette diversité se retrouve également dans les différents modèles animaux de diabète NID. De toute évidence, l'obésité n'est pas directement liée à l'origine de l'état diabétique: elle accompagne le diabète plus qu'elle ne le provoque. Une diminution de l'embonpoint excessif, qu'elle soit obtenue par une modification du comportement alimentaire, de l'activité physique ou un traitement médicamenteux aboutit à une amélioration de l'état diabétique, particulièrement en ce qui concerne le contrôle de la glycémie.

L'origine de l'obésité est multifactorielle

L'accumulation par l'organisme d'une quantité déraisonnable de corps gras ne résulte pas uniquement d'un simple déséquilibre énergétique entre les gains d'origine alimentaire et les pertes résultant de l'activité physique. Bien d'autres facteurs entrent en jeu, expliquant la grande variabilité individuelle observée quant aux réactions de l'organisme vis-à-vis de l'apport énergétique alimentaire. Ainsi, l'accumulation de graisse viscérale peut avoir une origine centrale: elle est liée au fonctionnement de l'**axe adrénergique hypothalamo-hypophysaire**, dont l'altération progressive, révélée par la réduction de la production d'hormones de croissance et d'hormones sexuelles ainsi que par un taux élevé de cortisol, peut être à l'origine de l'obésité viscérale. Des altérations du mécanisme de rétrocontrôle de cet axe ont été mises en évidence au niveau des récepteurs aux glucocorticoïdes, qui présentent un fort polymorphisme génétique. Cette composante centrale de l'embonpoint viscéral permet de faire le lien entre les **conditions de vie** de l'individu (niveau de stress, situation psychologique, relations sociales...) et le développement de l'obésité. Ces données peuvent expliquer les variations observées chez des modèles animaux de diabète NID induits par l'alimentation et le milieu de vie (*Psammomys obesus*). En effet, un certain pourcentage d'animaux ne développent pas d'obésité malgré leur nourriture plus énergétique alors que d'autres deviennent très gras sans forcément développer un diabète NID.

Le rôle des adipocytes dans le diabète NID est fonction de leur localisation

Le plus souvent, l'obésité liée au diabète est de type androïde (rapport taille / hanche > 1 pour l'homme et $> 0,85$ pour la femme), correspondant à un volume accru des adipocytes situés principalement au niveau abdominal. Bien que le tissu adipeux abdominal représente moins de 20 % de la masse grasse totale du corps, son importance est prépondérante dans la gestion postprandiale des lipides, et ce à la fois à cause de sa physiologie (activité lipolytique) et de son anatomie (drainage par le système porte hépatique). La contribution à l'état diabétique de ce tissu grasseux résulte de l'activité de ses deux composantes, à savoir le tissu adipeux abdominal proprement dit mais aussi le tissu gras sous-cutané qui est présent dans cette zone de l'organisme et joue un rôle majeur dans la synthèse des acides gras non estérifiés. Ces différents tissus constituent également une source d'adipocytokines, comme le PAI-1(plasminogen activator inhibitor-1), qui agissent sur l'ensemble du métabolisme.

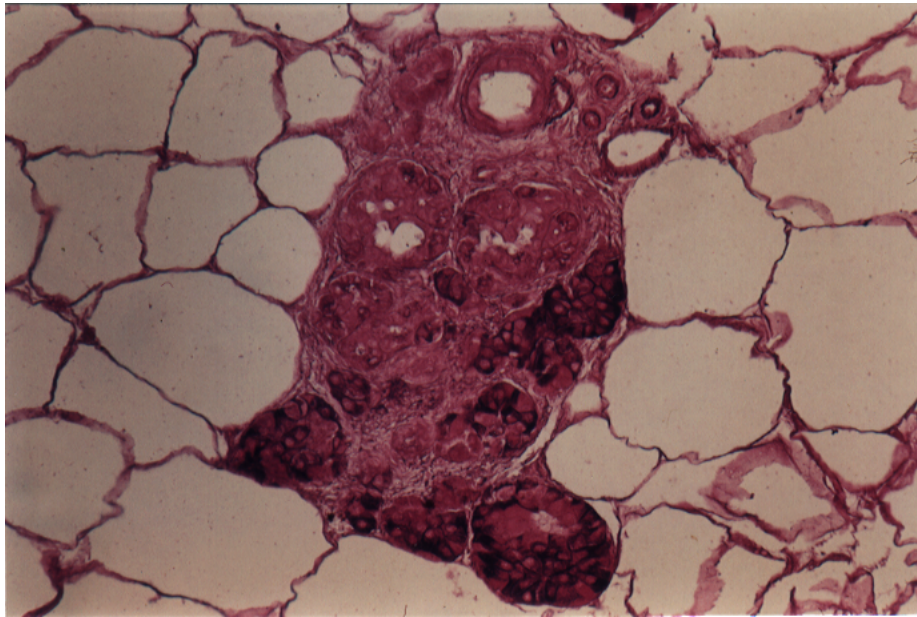
L'accumulation viscérale de graisse dans les adipocytes contribue à entretenir un **niveau élevé d'acides gras libres** impliqués par ailleurs dans le développement de l'insulino-résistance, particulièrement au niveau hépatique et musculaire, et dans les atteintes touchant les cellules B.

Gestion énergétique des lipides

La plupart des cellules peuvent utiliser les acides gras comme source d'énergie en provenance de stock de triglycérides. Les capacités de stockage de ces derniers étant très limitées dans les cellules non adipocytaires, cette source d'énergie n'est utilisable que si les acides gras sont disponibles dans le milieu extracellulaire sous l'influence de cellules spécialisées dans leur mise en réserve et leur libération: les adipocytes. Une augmentation **temporaire** du stock de triglycérides est importante pour permettre aux organismes de résister aux périodes de restriction alimentaire. Les problèmes surgissent lorsque l'on passe d'une obésité temporaire, que l'on peut appeler "physiologique", à une obésité permanente dite "sociale".

Bien que les sujets diabétiques obèses ne présentent pas toujours les mêmes réactions métaboliques que les sujets non obèses diabétiques, ce sont dans les deux cas les mêmes perturbations majeures affectant les cellules B et les organes insulino-sensibles que l'on retrouve, signalant bien que le diabète NID est une maladie unique ne se développant pas, dans ses stades précoces, de la même façon sur deux "terrains" différents. Ainsi, les sujets obèses présentant par ailleurs un contrôle glycémique satisfaisant ont une libération post prandiale de peptide-C supérieure à celle des sujets non obèses. Un taux sanguin élevé de peptide-C est d'ailleurs lié à l'obésité, à l'hypertension et à une hypertriglycéridémie chez le diabétique.

L'accumulation exagérée de graisse abdominale exerce donc son influence sur les deux "piliers" de l'état diabétique, à savoir l'**insulinorésistance** qu'elle contribue à développer et surtout la **détérioration des cellules B** qu'elle facilite.



Aspect d'un pancréas diabétique montrant des cellules B regroupées en pseudo-îlots dans un tissu fibreux dense entouré par un tissu adipeux compact prédominant. Les adipocytes sont de taille variable. (x 200).

L'obésité renforce et développe l'insulino-résistance

Les adipocytes produisent des cytokines, telles le TNF, qui modifient l'affinité du récepteur à l'insuline pour son ligand. De même, les taux circulants élevés de leptine, la production accrue de TNF α et d'acides gras non - estérifiés rencontrés dans l'obésité favorisent la résistance à l'insuline. Les acides gras sont relâchés directement dans la veine porte et disposent ainsi d'une voie royale vers le foie.

Les adipocytes sécrètent également une hormone, la résistine, qui agit sur les tissus adipeux et musculaires en augmentant leur insulino-résistance. Des molécules proches de cette hormone, les RELMS, ont été détectées au niveau adipeux mais aussi intestinal (duodénum et colon proximal) chez l'homme où elles pourraient jouer un rôle de facteur de croissance pour les tissus épithéliaux.

Parallèlement, d'autres travaux ont montré chez l'animal obèse ainsi que chez l'Homme une diminution de la sécrétion d'une autre hormone adipocytaire, l'adiponectine. Cette molécule diminue l'insulino-résistance développée par divers modèles animaux de diabète. Elle est également connue pour s'opposer à l'attachement des monocytes aux cellules endothéliales vasculaires, ce qui lui confère des propriétés anti-athérogéniques.

Influence des peptides intestinaux

Le GIP est libéré par les cellules endocrines intestinales, après un repas, au cours de la digestion. Il agit sur le tissu adipeux, les adipocytes possédant un récepteur au GIP. Ses effets sont:

- une stimulation de la synthèse d'acides gras libres
- une augmentation de l'effet de l'insuline sur l'incorporation des acides gras dans les triglycérides et le transport de glucose
- une augmentation de l'affinité du récepteur à l'insuline pour son ligand

Ce peptide pourrait également posséder des propriétés lipolytiques.

La lipotoxicité contribue à la détérioration des cellules B

L'hyperlipidémie accompagnant l'obésité est également liée à la **diminution des capacités de sécrétion insulinique** et à l'**intolérance au glucose**. Des études sur le mode d'action de l'hormone leptine ont montré qu'il existait dans l'organisme **un contrôle de la teneur cellulaire en triglycérides**. Si elle s'élève trop dans les cellules, les triglycérides excédentaires sont capables d'être à l'origine de **phénomènes apoptotiques**, révélant ainsi une action lipotoxique. Si les cellules sont "vidées" expérimentalement de leurs triglycérides, elles diminuent par exemple leurs fonctions sécrétoires, car le renouvellement de leur membrane ne peut plus être assuré. Seuls **les adipocytes sont capables de stocker de grandes quantités de triglycérides** et d'exporter des acides gras selon les besoins des autres cellules avec lesquelles, via la leptine qu'ils produisent, ils coopèrent.

Les cellules B de certains modèles de diabète NID (rat ZDF) ont une capacité accrue à estérifier les acides gras en provenance de la circulation. Cette accumulation de triglycérides peut causer leur destruction par apoptose et donc **participer à l'installation de l'état diabétique**. Il est fort possible que l'action lipo-apoptotique s'exerce également sur d'autres types cellulaires que les cellules B dans d'autres pathologies. Ainsi, les hépatocytes et les cellules musculaires squelettiques et cardiaques peuvent également souffrir de ces phénomènes de lipotoxicité.

Les cellules B réagissent tout d'abord à un accroissement de leur teneur en triglycérides en se multipliant activement, ce qui augmente transitoirement la production d'insuline. Lorsque le stock lipidique de l'îlot a dépassé de 50 fois sa valeur normale, **les cellules B entrent en apoptose** et un diabète peut en résulter. La cascade métabolique conduisant à la lipo-apoptose commence par la transformation des acides gras en acyl-CoA grâce à l'Acyl CoA Synthase (ACS). Ceci permet la synthèse de **céramide**, la condensation de palmitoyl CoA et de sérine étant catalysé par la SPT (Sérine Palmitoyl Transférase). Les céramides formés stimulent la production de l'enzyme NO synthase, et la production inadéquate de NO qui en résulte oriente la cellule vers l'apoptose. Il faut noter que la leptine inhibe normalement cette voie métabolique, mais le développement d'une leptino-résistance qui accompagne l'obésité expose davantage les cellules B à la lipotoxicité. Ainsi, le facteur de transcription **lipogénique** SREBP1 (Stérol Regulatory Element Binding Protein 1) est surexprimé au niveau **des cellules B et des hépatocytes** de rats obèses diabétiques ainsi que de rats rendus obèses par sur-nutrition.

Les fonctions et la viabilité des cellules B sont donc touchées par l'accumulation de lipides qui s'accompagne de modifications de la morphologie des îlots de Langerhans qui sont désorganisés, avec développement de tissu conjonctif séparant des cordons constitués de cellules B. L'expression du transporteur de glucose **GLUT2 est fortement réduite** sur

les cellules B (ce qui contribue à la résistance au glucose) et la **structure de leurs mitochondries est fortement perturbée**: elles sont dilatées et les crêtes mitochondriales régressent.

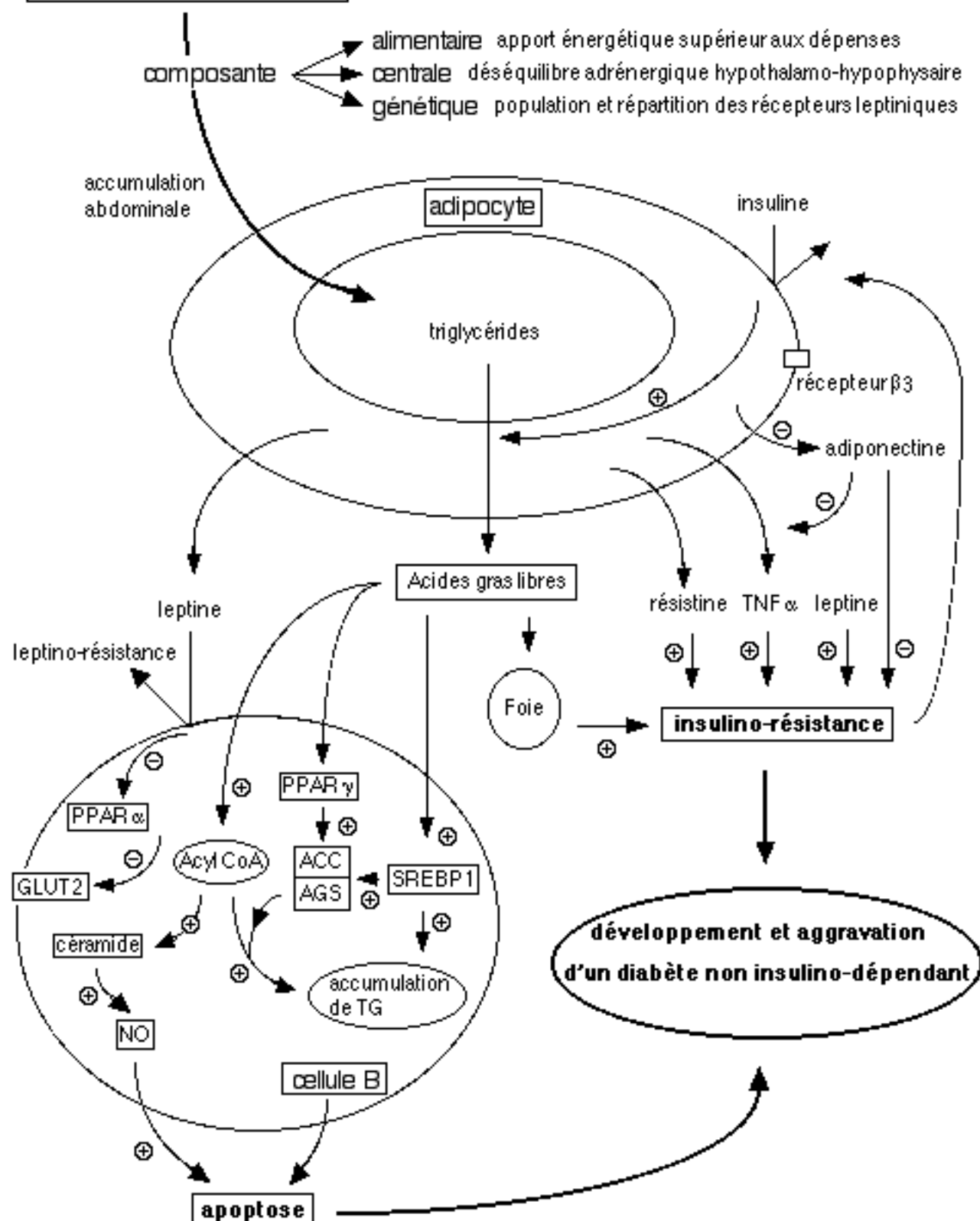
Les effets positifs de la leptine sur l'état diabétique indiquent qu'une protection des cellules B contre la toxicité induite par les lipides amène à une amélioration de l'état diabétique.

Les interactions complexes entre obésité et diabète semblent donc résulter des échanges entre les populations cellulaires adipocytaires abdominales et les cellules B. Les adipocytes produisant les molécules qui tendent à augmenter l'insulino-résistance et à détruire les cellules B alors que celles-ci, par leur sécrétion tout d'abord accrue d'insuline, visent à renforcer le stockage lipidique dans les adipocytes. Ce cercle vicieux aboutirait d'un côté à assurer la surcharge du tissu adipeux et de l'autre à favoriser la destruction des cellules B, participant ainsi à l'induction et/ou à l'aggravation de l'état diabétique. Ceci explique et motive encore le bénéfice réel apporté chez le diabétique obèse par une réduction, même modérée, de la masse grasse corporelle et particulièrement abdominale.

L'obésité donne là encore un excellent exemple de dysfonctionnement de la cellule B et accrédite son importance primaire dans le diabète non insulino-dépendant.

Installation et développement de l'obésité

Liens entre obésité et diabète



PPAR : Peroxisome Proliferator Activated Receptor

ACC Acyl CoA Carboxylase

AGS Acide Gras Synthase

SREBP1 protéine de liaison aux éléments régulateurs des stérols

TG Tri Glycérides