

Étiologie et physiopathologie du diabète de type 2

V. Rigalleau, J. Lang, H. Gin

Malgré son hétérogénéité, le diabète de type 2 présente des caractéristiques cliniques qui orientent l'étude de ses causes. Les patients ont une histoire familiale, un surpoids prédominant au niveau de l'abdomen, des antécédents obstétricaux pour les femmes. Longuement précédée par des troubles apparemment mineurs de la glycorégulation, la pathologie s'aggrave au fil des décennies, sous l'effet « toxique » du glucose et des lipides. Elle implique toujours une insulino-résistance, non spécifique, innée et acquise, partiellement réversible, dont le rôle est essentiel dans l'expansion épidémique et les complications macrovasculaires de la maladie. Les taux d'insulinémie, normaux en apparence, sont en fait insuffisants si on tient compte des niveaux glycémiques et de cette insulino-résistance : une insulino-déficience relative est indispensable pour que la glycémie s'élève, et déterminante pour l'aggravation progressive de la maladie. Les mécanismes moléculaires de l'action et de la sécrétion de l'insuline sont de mieux en mieux connus, ainsi que l'implication des principaux tissus en cause : le muscle qui utilise mal le glucose, le foie qui en produit trop, le tissu adipeux dont les produits de sécrétion influencent les autres acteurs, et la cellule β déficiente. Le défaut de chacune des enzymes ou transporteurs de l'homéostasie glucidique et lipidique peut jouer un rôle important, éventuellement variable selon les individus. Ceux qui sont impliqués à la fois dans la sécrétion et l'action de l'insuline, comme les mitochondries, sont particulièrement suspects.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Diabète de type 2 ; Étiologie ; Insulino-résistance ; Insulino-déficience ; Production endogène de glucose ; Utilisation du glucose

Plan

■ Introduction	1	■ Défaut d'utilisation du glucose	7	52
■ Facteurs apparents dès l'abord clinique	2	Il n'est pas synonyme d'insulino-résistance	7	53
Hérédité	2	Diabétiques de type 2 utilisant mal le glucose	7	54
Obésité	2	Transport et phosphorylation du glucose dans les cellules	7	55
Âge	2	Oxydation ou stockage du glucose-6-phosphate	8	56
Évolutivité	2	Oxydation du glucose	8	57
■ Insulino-résistance ET insulino-déficience	2	Synthèse de glycogène	8	58
Insulinémie apparemment normale	2	■ Production excessive de glucose : rôle du foie	9	59
Accroissement de l'insulinosécrétion en cas d'insulino-résistance	3	Production de glucose	9	60
Implication des hormones de contre-régulation	3	Utilisation du glucose par le foie	9	61
■ Insulino-résistance	4	Rôle des acides gras libres	9	62
Phénomène mesurable in vivo chez l'homme	4	■ Conclusion	10	63
Insulino-résistance non spécifique au diabète de type 2	4			64
Insulino-résistance des diabétiques de type 2	4	■ Introduction		65
Rôle du tissu adipeux	5	Le diabète sucré est défini par un état d'hyperglycémie chronique exposant à un risque de complications vasculaires. La forme la plus commune, représentant 90 % des cas, est le diabète de type 2, en pleine expansion. Même si elle est hétérogène, la présentation clinique de ces patients montre que le diabète de type 2 ne survient pas chez n'importe qui, n'importe quand et n'importe comment, et souligne l'importance de l'hérédité, de l'obésité, de l'âge, ainsi que l'évolutivité de la maladie. Ses mécanismes connus, insulino-résistance et insulino-déficience, qui entraînent une production excessive et un défaut d'utilisation du glucose circulant et donc l'hyperglycémie, échappent en revanche en grande part à cet abord clinique, et leur mise en évidence, a fortiori leur explication, nécessitent de mettre en œuvre des techniques de recherche.		66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79
■ Mécanismes moléculaires du défaut d'action de l'insuline	5			
Jusqu'au récepteur	5			
Au niveau de ses substrats « IRS »	5			
Au-delà	5			
Autres voies de signalisation importantes	5			
■ Insulino-déficience et cellules β pancréatiques	6			
Cellule β : un senseur de glucose	6			
Métabolisme, mitochondries et facteurs de couplage	6			
Couplage du métabolisme à la sécrétion de l'insuline par le canal K_{ATP} et l'influx calcique	6			
Synthèse, trafic et exocytose de l'insuline	7			
Gluco- et lipotoxicité et cellules β	7			

■ Facteurs apparents dès l'abord clinique

Hérédité

La majorité des patients ont un parent diabétique de type 2 : 20 % de leurs apparentés au premier degré auront au cours de leur vie un trouble de la glycorégulation [1], le risque augmente avec le nombre de parents affectés, et la concordance chez les jumeaux monozygotes approche 100 %. Les études génétiques ont permis de découvrir la cause de formes monogéniques particulières de diabète (*maturity onset diabetes of the young* [MODY]), et l'implication des gènes de *PPARγ*, *IRS1*, *KIR6.2*, la calpaïne [2] et plus récemment *TCF7L2* [3] dans les formes communes de diabète de type 2, mais elles sont complexes car plusieurs gènes sont probablement impliqués. Il faut noter qu'outre l'hérédité, l'environnement nutritionnel in utero joue un rôle très précoce : l'hyperglycémie maternelle pendant la grossesse, pourvoyeuse de macrosomie néonatale [4], ainsi qu'à l'inverse le petit poids de naissance [5], favorisent le diabète de type 2 à l'âge adulte.

“ Points essentiels

La majorité des patients diabétiques de type 2 :

- ont un parent au 1^{er} degré diabétique de type 2,
- sont (ou ont été) en surpoids,
- sont âgés de 50 à 75 ans.

Obésité

La majorité des patients sont, ou ont été, obèses, et l'épidémie actuelle d'obésité et de diabète souligne l'importance des facteurs environnementaux : abondance alimentaire et sédentarité. La prise de poids paraît un « accélérateur » crucial qui influence aussi la survenue d'un diabète de type 1, plus précoce chez les enfants qui ont préalablement présenté un indice de masse corporelle (BMI) élevé [6]. L'excès ou la prise de poids favorisent la survenue d'un trouble « mineur » de la glycorégulation, son évolution vers un diabète de type 2, et une élévation accrue de la glycémie une fois celui-ci établi, faisant du contrôle pondéral le premier objectif thérapeutique tout au long de la maladie. C'est l'accumulation de graisse dans le territoire abdominal, marquée cliniquement par un tour de taille excessif, qui entraîne une insulino-résistance. Les produits de sécrétion du tissu adipeux en excès sont donc largement étudiés. Même si l'organisme ne peut pas directement générer du glucose à partir des acides gras libres, ceux-ci ont des effets délétères sur la sensibilité à l'insuline, bien établis et détectables en quelques heures chez l'homme. Une sécrétion excessive d'adipokines comme le *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), l'interleukine 6, la résistine, joue peut-être aussi un rôle [2]. À l'inverse, le tissu adipeux sécrète moins d'adiponectine insulinosensibilisatrice au cours de l'obésité [7].

“ Points essentiels

Prendre du poids :

- favorise la survenue d'un état prédiabétique,
- favorise sa conversion au diabète,
- élève la glycémie une fois le diabète déclaré.

Chez les patients diabétiques de type 2, la simple intention de perdre du poids s'associe à un meilleur pronostic.

Âge

La majorité des patients ont entre 55 et 75 ans : au-delà la prévalence chute du fait de la surmortalité associée à la maladie. L'allongement de l'espérance de vie joue donc un rôle dans l'épidémie de diabète, mais son apparition récente chez l'enfant rappelle durement l'importance des autres facteurs déjà cités [8] : en cas d'obésité les hyperglycémies provoquées par voie orale (HGPO) systématiques révèlent une intolérance au glucose chez 25 % des enfants, et un diabète de type 2 chez 4 % des adolescents. L'âge s'accompagne physiologiquement d'une réduction progressive de la sécrétion d'insuline, d'une réduction de la masse maigre utilisatrice de glucose [9] et peut-être d'une diminution de sa sensibilité à l'insuline [10] qui favorisent toutes l'expression de la maladie. Le début tardif traduit aussi le retard diagnostique lié à son insidiosité, et son caractère progressif, longuement précédé d'une phase d'état « prédiabétique ».

Évolutivité

Ces troubles mineurs de la glycorégulation, comme l'hyperglycémie modérée à jeun et l'intolérance au glucose plus fréquente, exposent à un risque de diabète de type 2 évalué à environ 7 %/an [2]. Dans le cas des femmes, ils peuvent s'exprimer des dizaines d'années auparavant, sous la forme d'un diabète gestationnel : même si le diagnostic n'a pas été porté à l'époque, les patientes concernées se souviennent généralement avoir donné naissance à des enfants de poids élevé. Les stéato-hépatites non alcooliques exposent probablement aussi à ce risque : un taux de transaminases plus élevé de quelques unités est associé à une nette augmentation du risque de diabète de type 2 ultérieur [11].

Mais surtout l'aggravation ne s'arrête pas une fois le diagnostic de diabète de type 2 porté. L'étude de l'United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) a montré que, quel que soit le type et l'intensité du traitement, l'HbA1C tend alors à s'élever progressivement au fil des années [12], conduisant les cliniciens à une escalade thérapeutique qui fait finalement passer chaque année 5 à 10 % des patients sous insuline. Même si l'inobservance thérapeutique de patients lassés par leur régime et la prise de multiples antidiabétiques oraux existe, on ne doit plus considérer cette explication comme suffisante, particulièrement lorsque le contrôle pondéral est obtenu. Les taux élevés de glucose et d'acides gras libres jouent des rôles par leurs effets délétères sur les cellules sensibles à l'insuline et surtout sur les cellules β : il y a une « glucotoxicité » [13], et une « lipotoxicité » [14], responsables de troubles fonctionnels, mais aussi d'apoptose accélérée de ces cellules. Des dépôts pancréatiques amyloïdes formés à partir de l'amyline qu'elles cosécrètent avec l'insuline peuvent aussi favoriser cette aggravation [15].

“ Points essentiels

Les états qui prédisposent au diabète de type 2 sont :

- l'hyperglycémie modérée à jeun (> 1,10 g/l),
- l'intolérance au glucose (glycémie > 1,40 g/l 2 h après prise orale de 75 g de glucose à jeun),
- le diabète gestationnel,
- et probablement les stéato-hépatites non alcooliques (NASH).

Ils s'associent aussi à un risque accru d'accident cardiovasculaire.

■ Insulino-résistance ET insulino-déficience (Fig. 1)

Insulinémie apparemment normale

Le dosage d'insulinémie est aujourd'hui largement répandu, les valeurs retrouvées chez les diabétiques de type 2 sont

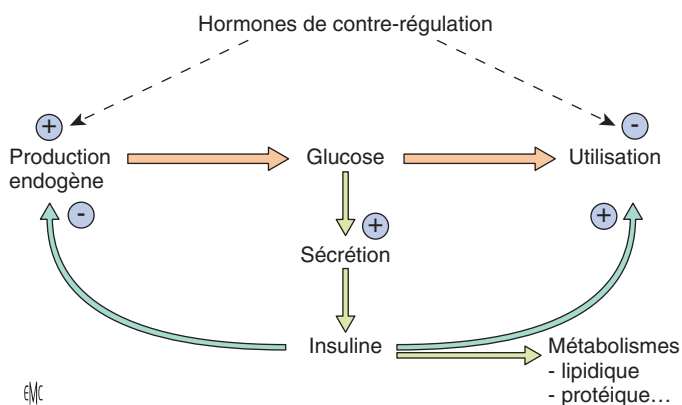


Figure 1. Homéostasie glucidique.

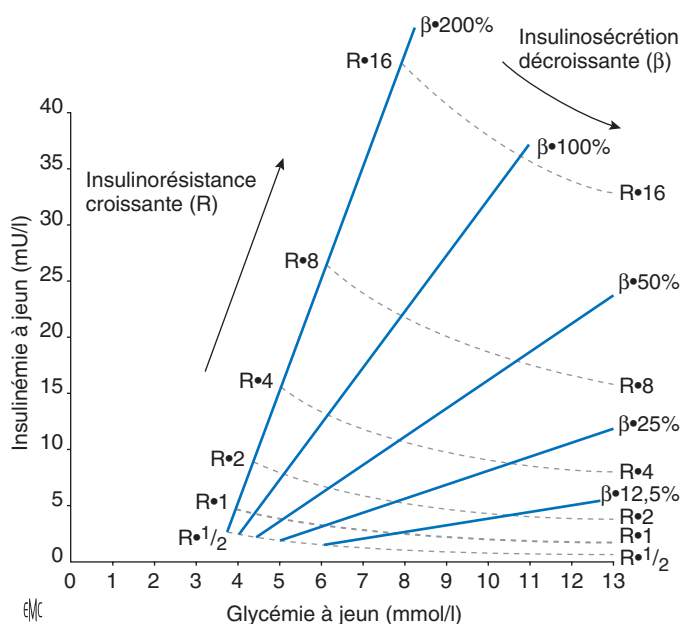


Figure 2. Le modèle HOMA (Homeostasis Model Assessment) [18].

normales (~10 $\mu\text{U/ml}$ comme dans la population générale), voire élevées, confirmant la persistance d'une sécrétion insulinoïque. Interpréter ces taux pour quantifier la sécrétion et la sensibilité à l'insuline est très délicat. L'insulinémie dépend de la sécrétion insulinoïque, dont la pulsatilité entretient des oscillations insulinémiques de 10-20 % à quelques minutes d'intervalle [16], mais aussi de la clairance de l'insuline, altérée au cours du diabète de type 2. La majorité de cette clairance se produit au niveau du foie, avant même que l'insuline ne puisse être dosée dans le sang périphérique : pour cette raison, doser le peptide-C, cosécrété avec l'insuline et très peu dégradé par le foie, peut offrir un meilleur reflet de la sécrétion insulinoïque. Les taux doivent être confrontés à la glycémie : chez un sujet normal l'insulinémie est multipliée par 2 ou 3 lorsque la glycémie est expérimentalement élevée à 120 mg/dl, et par 10 à une glycémie de 225 mg/dl [17]. Des indices rapportant l'insulinémie à la glycémie, comme le HOMA (Fig. 2), peuvent aider à cette confrontation [18]. Mais surtout la valeur de la sécrétion insulinoïque ne peut s'apprécier qu'en regard de celle de l'insulinosensibilité.

Accroissement de l'insulinosécrétion en cas d'insulinorésistance

Pour un niveau glycémique donné, le produit « sensibilité à l'insuline \times sécrétion insulinoïque » (*disposition index* des Anglo-Saxons) est constant, les deux paramètres sont liés par une relation hyperbolique comme le décrit la Fig. 3 [19]. Les mécanismes qui permettent cette adaptation de la sécrétion insulinoïque ne sont pas bien connus, on ne peut pas simplement

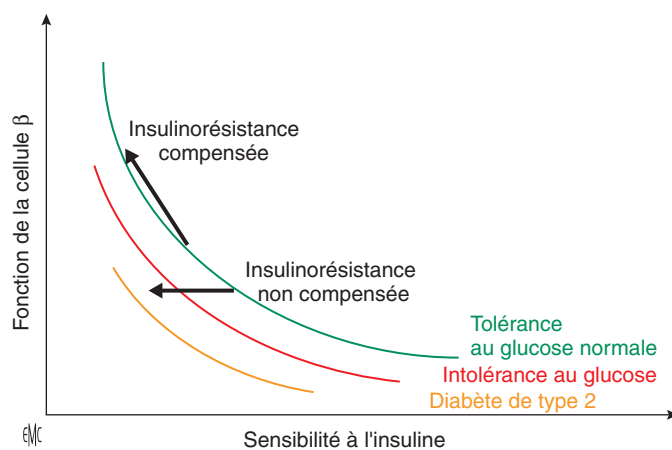


Figure 3. Relation entre insulinosécrétion et insulinosensibilité.

“ Points essentiels

Comment interpréter un résultat d'insulinémie chez un diabétique de type 2 ?

Le chiffre ne peut être interprété qu'en fonction de la glycémie, et de l'insulinosensibilité du sujet, notamment reflété par son tour de taille. Disposer de valeurs antérieures peut être une aide importante pour évaluer comment évoluent les capacités d'insulinosécrétion.

l'expliquer par des modifications de la glycémie : au cours d'insulinorésistances expérimentales (administration d'acide nicotinique), la réponse insulinosécrétoire augmente alors que la glycémie baisse, et à l'inverse au cours d'insulinosensibilisations expérimentales (activité physique), la sécrétion insulinoïque baisse alors que la glycémie monte [20]. En tout cas, cette adaptation physiologique de l'insulinosécrétion au niveau de sensibilité à l'insuline oblige à reconsidérer les conclusions de multiples travaux qui ont conclu au rôle fondateur d'une insulinorésistance précoce dans le diabète de type 2 : la résistance à l'insuline existe bien, mais les sécrétions insulinoïques de ces sujets n'étaient normales qu'en apparence [20]. L'application du HOMA chez les sujets inclus dans l'étude de l'UKPDS a montré que le défaut de sécrétion insulinoïque jouait un rôle majeur dans leur élévation glycémique progressive [21], mais cette sécrétion est déjà réduite de 50 % au moment du diagnostic de diabète de type 2, et anormale à des stades plus précoces [22]. L'insulinodéficience, bien que relative, est donc nécessaire au développement de l'hyperglycémie, et déterminante pour sa progression. Mais l'insulinorésistance est aussi nécessaire, jouant un rôle majeur dans l'impact des facteurs environnementaux responsables de l'épidémie de diabète de type 2, et dans le développement des complications macrovasculaires qui en font la gravité.

Implication des hormones de contre-régulation

Il est légitime d'envisager le rôle d'hormones (glucagon, catécholamines, cortisol, hormone de croissance) qui interviennent dans l'homéostasie glycémique normale, d'autant que leur influence hyperglycémisante rend compte des rares diabètes secondaires à des endocrinopathies : glucagonome, phéochromocytome, hypercorticisme surrénalien, acromégalie. Elles sont mises en jeu dans la réponse à l'agression, rendant compte de la majoration habituelle de l'hyperglycémie lorsque les patients présentent une pathologie intercurrente. Leur implication dans le diabète de type 2 commun est moins importante, mais elle existe.

Le glucagon stimule la production hépatique de glucose, permettant de l'adapter lors du jeûne. La glucagonémie diminue

242 donc normalement après les repas, mais cette réponse ne se
243 produit pas chez les diabétiques de type 2 [23]. Lorsque l'on
244 reproduit expérimentalement chez des sujets normaux ce défaut
245 de suppression de la glucagonémie (par la perfusion de
246 somatostatine-insuline-et glucagon à débit variable), la produc-
247 tion hépatique est moins bien freinée après prise orale de
248 glucose, et la glycémie s'élève si cet effet n'est pas compensé par
249 une perfusion d'insuline en quantité suffisante. Ce type d'expé-
250 rience entraîne une hyperglycémie marquée si on le réalise chez
251 des diabétiques de type 2, dont les capacités d'insulinosécré-
252 tion sont limitées [24]. Leur hyperglucagonémie contribue donc à leur
253 hyperglycémie post-prandiale, en limitant la suppression de la
254 production endogène de glucose après les repas.

255 L'hypercorticisme surrénalien partage beaucoup des aspects
256 cliniques rencontrés dans le diabète de type 2 : surcharge
257 adipeuse abdominale, hypertension artérielle, dyslipémie. Une
258 recherche systématique chez les diabétiques de type 2 fait
259 dépister une hypersécrétion autonome avérée de glucocorticoï-
260 des (maladie de Cushing ou adénome cortisolique) dans 2 %
261 des cas, et jusqu'à 3,5 % supplémentaires pourraient être liés à
262 des adénomes cortisoliques [25]. Le fait que ces diagnostics
263 influencent significativement la prise en charge en dehors de
264 quelques cas isolés reste cependant à démontrer, il faut donc
265 avoir des arguments cliniques supplémentaires pour réaliser des
266 explorations de l'axe surrénalien chez les diabétiques de
267 type 2 en routine clinique. Indépendamment d'hypersécrétions
268 autonomes, l'activation de la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogé-
269 nase de type 1 qui transforme la cortisone inactive en cortisol
270 actif, peut entraîner des productions excessives de cortisol au
271 niveau du tissu adipeux viscéral ou du muscle [26], avec une
272 influence sur la sensibilité à l'insuline de ces tissus.

“ Points essentiels

Toute pathologie intercurrente tend à élever la glycémie des patients diabétiques.

Les agressions (infectieuses, inflammatoires, vasculaires, tumorales, voire psychologiques) mettent en effet normalement en jeu les hormones de contre-régulation. Seul le traitement (diététique, activité physique, médicaments), et la résolution de l'épisode intercurrent, peuvent faire baisser la glycémie.

■ Insulinorésistance

Phénomène mesurable in vivo chez l'homme

276 La résistance à l'insuline est une diminution de son action,
277 inhibitrice de la production endogène et stimulatrice de
278 l'utilisation périphérique du glucose. La sensibilité à l'insuline
279 peut être étudiée par les biologistes sur les cellules cibles de son
280 action : hépatocytes, cellules musculaires, adipocytes. Pour
281 étudier l'action de l'insuline chez l'homme, il faut en adminis-
282 trer, mais cela entraîne une diminution de la glycémie, avec des
283 effets métaboliques propres, une réaction des hormones de
284 contre-régulation, voire un malaise hypoglycémique. Cette
285 difficulté a été résolue à la fin des années 1980, par la technique
286 du clamp hyperinsulinémique euglycémique [27]. L'insuline est
287 administrée à la seringue électrique pour entretenir un plateau
288 stable d'hyperinsulinémie, et la glycémie est maintenue au
289 niveau choisi par une perfusion de glucose adaptée (Fig. 4). Le
290 débit de cette perfusion correspond au glucose métabolisé par
291 l'organisme sous l'influence de l'hyperinsulinémie : plus il est
292 élevé, plus le sujet est sensible à l'insuline, ce qui permet une
293 approche quantitative.

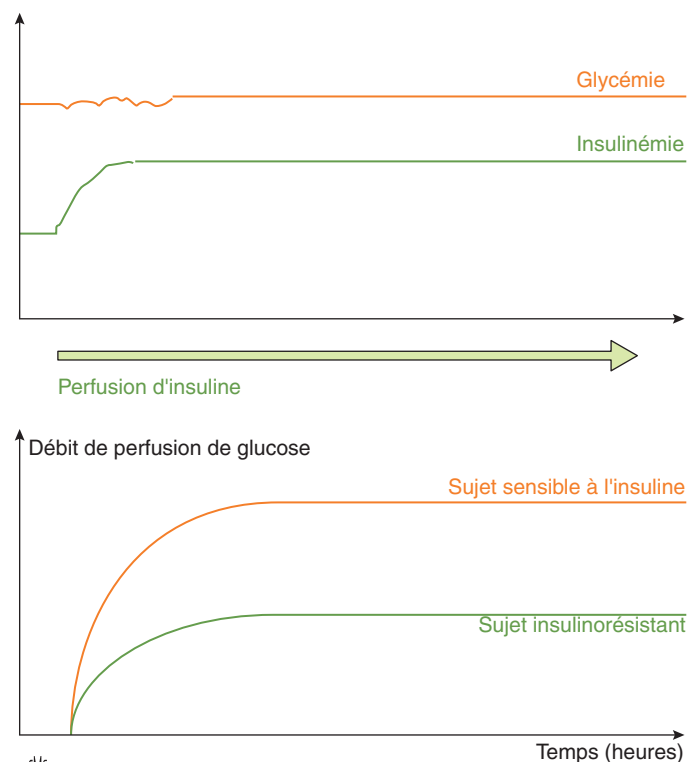


Figure 4. Le clamp hyperinsulinémique euglycémique : principe.

Insulinorésistance non spécifique au diabète de type 2

294 Le clamp a été très largement utilisé au cours des 25 dernières
295 années, permettant de confirmer l'existence d'une insulinorésis-
296 tance au cours du diabète de type 2, mais aussi au cours de
297 l'obésité, de l'hypertension artérielle, des dyslipémies. L'insuli-
298 norésistance est donc impliquée dans les cofacteurs de risque
299 cardiovasculaire fréquemment associés au diabète de type 2, et
300 que l'on tend à regrouper sous l'appellation de « syndrome
301 métabolique » : il est hautement probable qu'elle joue un rôle
302 déterminant dans les complications cardiovasculaires, et qu'elle
303 n'est pas anodine de ce point de vue même quand la glycémie
304 est normale. De multiples autres pathologies s'accompagnent
305 d'une résistance à l'insuline : insuffisance rénale, cirrhose
306 hépatique, insuffisance coronarienne et cardiaque, maladies de
307 système... celle-ci est même impliquée dans des changements
308 physiologiques comme la puberté et la grossesse normales, voire
309 le vieillissement [10]. C'est en fait un phénomène commun,
310 comme l'a montré Reaven : si on réalise des clamps chez
311 100 sujets tirés de la population générale, et dont la tolérance
312 au glucose est normale, 25 d'entre eux ont une sensibilité à
313 l'insuline faible, similaire à celle de diabétiques de type 2
314 établis [28]. Les conséquences de cette résistance à l'insuline
315 deviennent évidentes chez des sujets dont la sécrétion insulini-
316 que est défectueuse, avec alors une hyperglycémie.
317
318

Insulinorésistance des diabétiques de type 2

320 L'insulinorésistance concerne virtuellement tous les diabéti-
321 ques de type 2. Détectable 10 à 20 ans avant le diagnostic,
322 même en l'absence d'obésité [29], sa présence prédit la survenue
323 ultérieure de la maladie chez les sujets apparentés [30]. Les effets
324 (anaboliques et anticataboliques) de l'insuline en dehors du
325 métabolisme glucidique peuvent aussi être réduits, notamment
326 sa capacité à réduire la lipolyse au niveau du tissu adipeux [31],
327 ce qui est important car les acides gras ainsi libérés contribuent
328 aux perturbations de l'homéostasie glucidique. Le métabolisme
329 protéique a été moins étudié et paraît moins perturbé, mais un
330 défaut de synthèse de protéines mitochondriales pourrait jouer
331 un rôle clé dans les perturbations du métabolisme énergétique
332 de ces patients [32]. Le fait que l'insulinorésistance soit, au moins

partiellement, réversible sous l'influence de mesures hygiéno-diététiques ou de certains antidiabétiques oraux, renforce son intérêt pour le clinicien.

Rôle du tissu adipeux

Bien qu'il ne représente que quelques kilogrammes, c'est surtout le tissu adipeux viscéral qui influence la sensibilité à l'insuline : les acides gras qu'il libère dans la veine porte fournissent au foie l'énergie nécessaire à la néoglucogenèse. Les acyl-CoA issus d'acides gras libérés par le tissu adipeux, ou provenant de dépôt locaux (intramusculaires, intrahépatiques, voire présents au sein même des cellules β) peuvent aussi réduire la captation de glucose par les tissus concernés.

Le tissu adipeux des diabétiques de type 2 sécrète aussi davantage d'adipocytokines (TNF- α , interleukine 6, résistine) qui inhibent la voie de signalisation de l'insuline. Sa sécrétion d'adiponectine est en revanche réduite, or cette dernière stimule l'utilisation musculaire du glucose par la voie de l'adénosine monophosphate kinase (AMPK).

Le rôle fonctionnel du tissu adipeux est bien reflété par l'effet insulinosensibilisateur des glitazones, agonistes des récepteurs nucléaires PPAR γ qu'il exprime.

Mécanismes moléculaires du défaut d'action de l'insuline

Jusqu'au récepteur

L'insuline doit d'abord parvenir aux tissus cibles de son action, par la circulation : une augmentation du débit sanguin et un recrutement capillaire participent à l'action musculaire de l'insuline, moins efficacement en présence de TNF- α [33]. Son transport transcapillaire met encore en jeu la fonction endothéliale, altérée au cours du diabète de type 2 [34]. L'insuline accède ainsi à ses récepteurs musculaires, adipocytaires et hépatiques. Les souris transgéniques déficientes en récepteur à l'insuline au niveau du foie sont diabétiques [2]. Il faut noter que des récepteurs à l'insuline sont aussi présents sur les cellules β , où leur absence s'accompagne aussi d'un diabète [2]. Mais chez l'homme les mutations du récepteur de l'insuline sont exceptionnelles, responsables de syndromes d'insulinorésistance rares. Au cours du diabète de type 2, le nombre de récepteurs à l'insuline présents à la surface des cellules est suffisant, en occuper 10 % suffit pour entraîner une action maximale. Le fait que l'insuline soit glyquée peut gêner sa liaison à son récepteur, et jouer un rôle dans la « glucotoxicité » [35]. Mais les entraves à l'action de l'insuline ont essentiellement été localisées en aval de son récepteur, à l'intérieur des cellules-cibles (Fig. 5).

Au niveau de ses substrats « IRS »

Deux voies sont impliquées dans les événements intracellulaires suivant la fixation de l'insuline à son récepteur, et l'activation de la fonction tyrosine kinase de son domaine intracellulaire : les protéines SHC, qui activent la voie des MAP Kinases, aboutissant à la translocation des protéines ERK au noyau et aux effets mitogéniques de l'insuline, et d'autre part les protéines IRS (*insulin receptor substrate 1 et 2*), dont vont dépendre les effets métaboliques [36, 37]. IRS1 est nécessaire pour la transmission du message insulínique au muscle et au tissu adipeux, les souris transgéniques déficientes en IRS1 sont insulinorésistantes, mais pas diabétiques car elles développent une hyperplasie des cellules β compensatrices [38]. IRS2 intervient au niveau des hépatocytes et des cellules β , les souris transgéniques déficientes en IRS2 sont insulinorésistantes et insulinodéficientes, donc diabétiques [36]. Comme les autres protéines, les IRS se renouvellent et sont dégradés par le protéasome : sous l'influence de l'interleukine 6, une dégradation accrue pourrait diminuer l'action de l'insuline. Les IRS, comme le récepteur à l'insuline, sont activées par la phosphorylation de leurs résidus tyrosines, à l'inverse la phosphorylation sur des résidus sérines et thréonine les inactive. Les phospho-

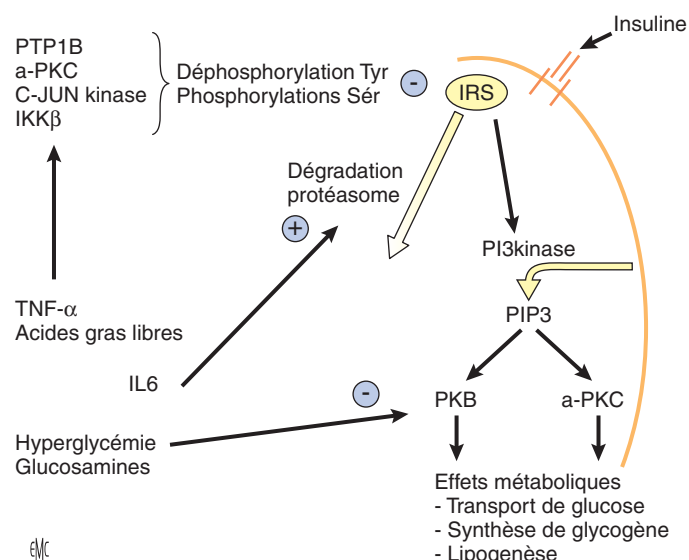


Figure 5. Mécanisme de la signalisation insulínique et de ses entraves.

rylations ou déphosphorylations des IRS (et du domaine intracellulaire du récepteur à l'insuline) peuvent expliquer d'importantes modulations du signal insulínique : des tyrosines phosphatases (PTP1B) et des sérine kinases (c-JUN kinase, protéines kinases C atypiques, IKK β) réduisent ainsi l'effet de l'insuline. Ces mécanismes peuvent rendre compte des insulinorésistances induites par le TNF- α , les acides gras libres, les glucocorticoïdes, donc en grande part du lien entre obésité et résistance à l'insuline, éventuellement par l'intermédiaire de l'accumulation intracellulaire de céramides, sphingolipides synthétisés en excès à partir d'acides gras saturés à longue chaîne [39].

Au-delà

Les IRS activés interagissent avec la sous-unité régulatrice p85 de la PI3Kinase, entraînant sa translocation à proximité de la membrane cellulaire où se trouvent les phosphoinositides substrats de sa sous-unité catalytique p110 : celle-ci les phosphoryle, générant du phosphatidylinositol triphosphate « PIP3 » qui active d'autres protéines kinases : PKB, PKC atypiques. Ces dernières vont mettre en jeu des voies métaboliques majeures : pénétration intracellulaire du glucose avec la translocation membranaire de ses transporteurs GLUT4, synthèse de glycogène et lipogénèse [30]. À ces niveaux encore, des influences négatives peuvent s'exercer : l'hyperglycémie ou la présence de glucosamine entravent l'activation de PKB, pouvant médier les effets « toxiques » du glucose sur la sensibilité à l'insuline [40].

Autres voies de signalisation importantes

L'étude de la voie de signalisation de l'insuline, et des influences auxquelles elle est soumise, est essentielle pour expliquer l'insulinorésistance ; le défaut de sécrétion d'insuline observé dans des modèles animaux transgéniques déficients en récepteur à l'insuline ou IRS2 montre qu'elle peut même être impliquée dans l'insulinodéfiance. D'autres voies de signalisation indépendantes, comme celles des hormones de contre-régulation, sont cependant mises en jeu dans l'homéostasie glucidique. L'activation de l'AMPKinase lorsque les besoins en énergie de la cellule augmentent, stimule les voies métaboliques productrices d'énergie (glycolyse, oxydation des acides gras) et inhibe celles qui en consomment (lipogénèse) [41] : elle rend probablement compte d'effets très importants en cliniques, comme ceux de l'exercice physique, de l'adiponectine ou de la metformine.

■ Insulinodéficience et cellules β pancréatiques

Cellule β : un senseur de glucose (Fig. 6)

La cellule β pancréatique assure la synthèse, le stockage et la libération de l'insuline et doit incorporer une multitude de signaux afin de libérer les quantités appropriées à un moment donné. Avant l'arrivée du glucose, les cellules sont préparées à la sécrétion au cours de la phase « céphalique » qui se traduit surtout par une activation parasympathique et l'activation des récepteurs de type M3, ainsi que par la phase « intestinale », médiée par le GLP-1 libéré par les cellules L de l'intestin [42, 43]. Ces mécanismes rendent compte pour environ un tiers de l'amplitude de la sécrétion. Cependant, la particularité majeure de la cellule β consiste dans ses facultés à analyser exactement la concentration du glucose sanguin et à traduire ceci dans une réponse adaptée grâce à l'architecture spécialisée de ses voies métaboliques [44]. Son activité faible en LDH et en gluconéogénèse permet d'introduire toutes les unités carbonées du sucre dans le cycle de Krebs et la phosphorylation oxydative afin que la concentration en glucose soit étroitement reflétée par la concentration de molécules de couplage générées (surtout adénosine triphosphate [ATP]). Ceci se traduit finalement dans une sécrétion de type biphasique avec une première phase rapide et une deuxième phase prolongée de moindre amplitude.

Métabolisme, mitochondries et facteurs de couplage

Le glucose, molécule polaire, est transporté par la cellule à l'aide du GLUT2. Ce transporteur, comme les enzymes clés de la glycolyse, possède un K_m correspondant à des glycémies supraphysiologiques ce qui permet une adaptation rapide de sa vitesse selon la concentration physiologique du substrat, le glucose. Cependant GLUT2 ne constitue en général pas une étape limitante en raison de son taux d'expression considérable et parce qu'il existe des mécanismes d'entrée de secours. Les observations de diabète MODY [45] au cours desquelles la régulation de son expression par *islet-brain-factor 1* est compromise sont exceptionnelles. En revanche, la phosphorylation du glucose par la glucokinase représente une étape clé et hautement régulée dont les nombreuses mutations connues résultent en diabète MODY 2 [46] : cette enzyme est une cible thérapeutique potentielle pour des activateurs allostériques. L'oxydation aérobie et complète du glucose permet la génération d'ATP ainsi que d'autres molécules de couplage, via le cycle de Krebs. Le rôle de ces autres facteurs, tels que le glutamate, est cependant incertain [47, 48]. C'est également surtout par ce cycle que certains acides aminés (leucine surtout) peuvent stimuler la

sécrétion d'insuline et que le métabolisme de glucose est lié au métabolisme ou à la synthèse de lipides. La majorité des facteurs de couplages sont générés au niveau des mitochondries : des cellules β déplétées de ces organites ne répondent plus à une stimulation glucosée même si la sécrétion peut encore être détectée par une dépolarisation directe. Le rôle des mitochondries est aussi souligné par la symptomatologie des MIDD (*mitochondrial inherited diabetes and deafness*), pathologies rares combinant surdité et diabète. Le MIDD est dû à des mutations du génome mitochondrial et accompagné d'une diminution considérable de la génération de l'ATP ainsi que d'une augmentation des ROS [49], dont le rôle pathogène a souvent été évoqué car les cellules β ont des défenses limitées face au stress oxydant, cependant la situation in situ est peu connue. En effet, certaines enzymes de protection contre le stress oxydatif semblent être surexprimées lors de l'exposition à des hautes concentrations de glucose et le glucose lui-même peut diminuer la génération des ROS dans la cellule β .

Couplage du métabolisme à la sécrétion de l'insuline par le canal K_{ATP} et l'influx calcique

Afin de mieux comprendre les mécanismes extrêmement complexes de la signalisation dans les cellules β qui déclenchent la sécrétion de l'insuline, une distinction entre facteurs de déclenchement et d'amplification a été proposée [50]. Clairement, le seul et unique facteur de déclenchement est, comme lors de la neurotransmission, une augmentation du taux intracellulaire de calcium libre passant de 100 nM à au moins 1 μ M dans le cas des cellules β . Le couplage entre métabolisme et sécrétion est achevé par le changement du ratio ATP/ADP, induit par le métabolisme, qui permet la fermeture d'un canal potassique de type « *outward rectifying* », le K_{ATP} . Celui-ci est constitué du canal proprement dit, Kir6.2, et d'une unité régulatrice, SUR1 [51-53]. Étant donné que le potentiel de repos des cellules β est surtout contrôlé par le K_{ATP} , sa fermeture induit une dépolarisation de la membrane plasmique, suivie par l'ouverture de canaux calciques dépendant du voltage de type L et l'influx du calcium extracellulaire dans le cytosol. Les différentes phases de sécrétion d'insuline sont probablement induites par l'influx calcique à travers des sous-types distincts de canaux L. D'autres canaux calciques, tels que ceux de type R, peuvent jouer un rôle qui reste cependant mineur. De même, le cycle de dépolarisation-repolarisation implique plusieurs types de canaux potassiques mais leur utilisation comme cible thérapeutique est actuellement entravée par l'absence d'isoformes spécifiques au niveau des cellules β et le K_{ATP} reste au centre de l'événement comme démontré par maintes observations cliniques. En effet, il constitue la cible d'antidiabétiques oraux tels que les sulfonurées ou les glinides qui exercent leur effet clinique au niveau du SUR1 même si d'autres interactions ont été rapportées. Plus récemment des substances qui agissent directement au niveau du Kir6.1 ont été décrites. Outre son importance thérapeutique, des mutations du K_{ATP} (au niveau de Kir6.1 ou de SUR1) sont associées à des pathologies telles que l'hyperinsulinisme congénital de l'enfant, le diabète néonatal permanent ou le syndrome DEND (*Developmental delay, Epilepsy, and Neonatal Diabetes*) et une mutation du Kir6.2 (E23L) est fortement associée avec un risque accru de développer un diabète [53]. En effet, l'étude moléculaire des mutations de Kir6.2 a permis de mieux comprendre sa fonction et très récemment une mutation a été décrite, qui empêche son endocytose depuis la membrane plasmique. Cette observation souligne que les perturbations du trafic intracellulaire de protéines clés peuvent engendrer une symptomatologie diabétique [54].

Tandis que le signal calcique déclenche la sécrétion, la réponse même est modulée par différents signaux intracellulaires et surtout renforcée par l'augmentation de taux d'AMPC avec activation de la protéine kinase A ou de l'EPAC (*Exchange Protein directly Activated by cAMP*). Ce mécanisme est mis en jeu lors de l'utilisation de GLP-1 qui n'est actif qu'en cas d'augmentation

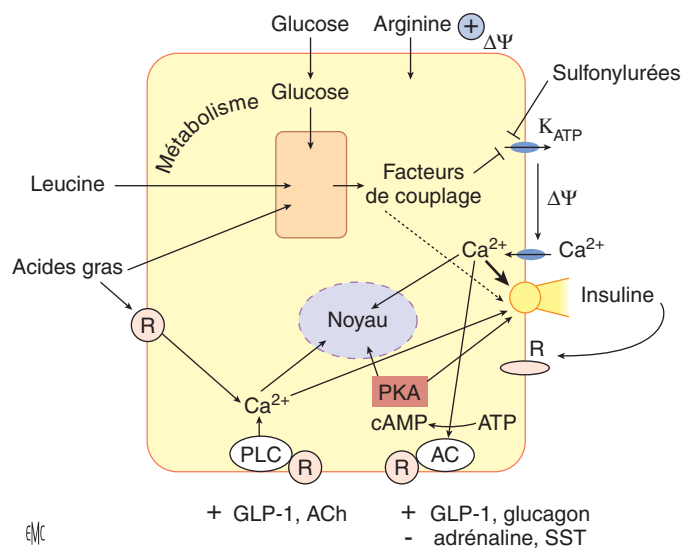


Figure 6. Mécanisme de la sécrétion insulinique.

559 de la glycémie, la mobilisation de calcium interne induite par
560 GLP-1 ou autres hormones étant insuffisante pour entraîner à
561 elle seule une sécrétion d'insuline [42, 55].

“ Points essentiels

Une découverte fortuite.

L'activité antidiabétique des sulfonylurées a été d'abord observée en tant qu'effet secondaire lors de l'antibiothérapie de la diphtérie à Montpellier et publiée en 1942 par Marcel Janbon et collègues. Le premier indice que le récepteur de ce médicament fait partie d'un canal potassique a été publié en 1985 dans le « Lancet », permettant ensuite de purifier et reconstituer ses composantes en 1995.

562 Synthèse, trafic et exocytose de l'insuline

563 La régulation métabolique de l'expression de pré-pro-insuline
564 dans les cellules β pancréatiques à travers un réseau complexe
565 de facteurs de transcription permet un couplage étroit selon les
566 besoins physiologiques. Des mutations de ces facteurs, surtout
567 dans le cas du NeuroD (*neurogenic differentiation*), causent des
568 diabètes monogéniques de type MODY [56]. Cette régulation
569 métabolique implique également des conséquences au niveau
570 de l'expression de l'insuline suite à une augmentation chroni-
571 que de glucose ou de lipides (gluco- et lipotoxicité, Cf. infra).
572 Des travaux récents ont permis de mieux comprendre la
573 physiopathologie du transport et surtout du relargage de
574 l'insuline. En effet, des études d'îlots de diabétiques ont
575 clairement montré un déficit sécrétoire non seulement suite à
576 une stimulation par le glucose, qui peut s'expliquer par un
577 défaut métabolique, mais également avec l'arginine ou le
578 glibenclamide [57, 58]. Tandis que l'entrée de l'acide aminé
579 cationique arginine provoque un courant vers l'intérieur de la
580 cellule et dépoliarise celle-ci, la sulfonylurée glibenclamide induit
581 directement une fermeture des canaux K_{ATP} . Leurs effets
582 sécrétoires sont donc largement indépendants du métabolisme
583 du glucose. Ceci suggère une altération du trafic des granules
584 sécrétoires et de leur exocytose dont les facteurs impliqués sont
585 de plus en plus élucidés [45, 59]. En effet, des études d'expression
586 d'ARNm et des protéines responsables des étapes finales de la
587 sécrétion, de l'exocytose, ont mis en évidence leur réduction
588 considérable dans des îlots de patients atteints de diabète de
589 type 2 [58], en concordance avec plusieurs études in vitro [45, 59].
590 Un changement de leur expression ou des événements post-
591 translationnels, champs encore peu explorés, pourraient donc
592 participer au déficit sécrétoire. Plusieurs études des dernières
593 années suggèrent que l'augmentation chronique de la concen-
594 tration de glucose pourrait être à la base de ce phénomène à
595 travers un réseau de facteurs de transcription.

596 Gluco- et lipotoxicité et cellules β

597 Les cellules β sont extrêmement sensibles aux concentrations
598 de glucose et de lipides circulants. Une certaine concentration
599 de ces nutriments est requise afin de préserver la fonction
600 physiologique et des hypoglycémies peuvent contribuer à une
601 altération de leur fonction, le rôle néfaste de concentrations
602 chroniquement élevées de glucose et d'acides gras non estérifiés
603 dans le dysfonctionnement des cellules β a conduit aux
604 concepts de glucotoxicité et lipotoxicité. Les principales
605 conséquences de la glucotoxicité sont une perte de la sécrétion
606 d'insuline en réponse au glucose et une chute du contenu en
607 insuline des cellules β . Le dysfonctionnement des cellules β
608 induit par la glucotoxicité est multifactoriel. L'observation de
609 modifications transcriptionnelles induites par l'exposition
610 prolongée des cellules β au glucose a également mené à l'hypo-
611 thèse d'une perte de différenciation, suite à l'inhibition de

l'expression de gènes liés à la fonction métabolique et insulino-
sécrétoire des cellules β , tels ceux codant l'insuline, les enzymes
clés de la glycolyse, de la lipolyse et de l'oxydation des lipides.
Des concentrations chroniquement élevées de glucose induisent
en plus un stress du réticulum endoplasmique dont les consé-
quences cliniques ont surtout été élucidées dans le cadre de
deux syndromes associés à un diabète insulino-dépendant, le
syndrome de Wolcott-Rallison et le syndrome de Wolfram [46,
48].

Les travaux des dernières années ont montré que les cellules
 β peuvent se multiplier, comme lors de la grossesse ou l'obésité.
Ce phénomène est induit par le glucose, les acides gras, le GLP-
1 ainsi que par l'insuline même, soulevant la question d'un rôle
pathogénique d'une résistance à l'insuline au niveau des cellules
 β mêmes [49]. Avec l'âge, cette capacité de régénération diminue
et on observe une sensibilité accrue des cellules β humaines aux
effets néfastes du glucose, c'est-à-dire l'induction de l'apoptose
des cellules β , par l'induction de l'expression de l'interleukine-
1 β , de Fas et des caspases 3 et 8 [50]. La contribution relative
d'une diminution de la masse des îlots à la déficience sécrétoire,
par un équilibre altéré entre apoptose et régénération, reste
discutée.

■ Défaut d'utilisation du glucose

Il n'est pas synonyme d'insulinorésistance

L'utilisation du glucose circulant peut être mesurée in vivo
chez l'homme, en perfusant à débit connu et constant un
traceur (isotope radioactif ou stable du glucose) : plus l'enrichis-
sment alors mesuré est élevé, plus le débit de renouvellement,
et donc l'utilisation du glucose, est faible. Les techniques de
calorimétrie indirecte (pour mesurer l'oxydation glucidique) et
de résonance magnétique nucléaire (RMN) métabolique (pour
mesurer les contenus de certains tissus en glucose et en glyco-
gène) permettent d'étudier le devenir de ce glucose, une fois
capté par les cellules. À l'état post-absorptif (le matin à jeun),
la grande majorité du glucose produit par le foie est utilisée par
des tissus non sensibles à l'insuline (cerveau, reins, érythrocytes)
pour lesquels il est un substrat énergétique essentiel. C'est lors
de l'administration de glucose (intraveineuse lors de clamps,
orale lors d'HGPO ou de repas) que l'utilisation du glucose
augmente au niveau des tissus sensibles à l'insuline, sous
l'influence de l'insuline mais aussi de l'élévation glycémique,
dont l'effet propre peut être étudié lors de clamps hyperglycé-
miques : l'élévation glycémique rend compte de la moitié de
l'utilisation après prise orale de glucose [53]. Un défaut d'utilisa-
tion du glucose peut donc traduire une résistance à l'insuline,
mais aussi une résistance au glucose. Il faut aussi noter qu'un
défaut d'utilisation du glucose au niveau des cellules β peut
entraîner une réduction de leur sécrétion d'insuline.

Diabétiques de type 2 utilisant mal le glucose

Mesurée au cours de clamps euglycémiques, l'utilisation du
glucose est réduite chez les diabétiques de type 2, même en
l'absence d'obésité [54] : cette dernière précision est importante,
car le défaut d'utilisation du glucose est aussi caractéristique de
l'insulinorésistance au cours de l'obésité, de l'hypertension
artérielle, des dyslipémies. Il concerne principalement l'utilisa-
tion musculaire du glucose, correspond à la fois à une résistance
à l'insuline et une résistance au glucose, et est détectable
précocement, chez des sujets à haut risque de diabète en
fonction de leur histoire familiale [60]. Chacune des étapes du
métabolisme du glucose peut être concernée (Fig. 7).

Transport et phosphorylation du glucose dans les cellules

Les contenus musculaires en glucose et glucose-6-phosphate,
mesurés par RMN, sont réduits chez les apparentés insulinoré-
sistants de diabétiques de type 2 [61]. Molécule hydrophile, le

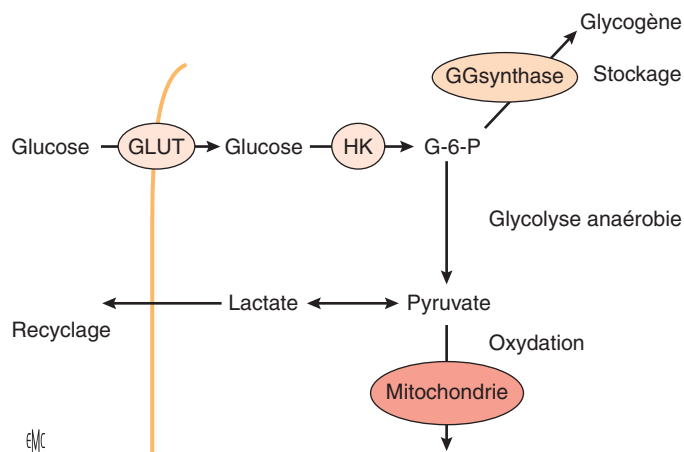


Figure 7. Devenir du glucose dans les cellules musculaires.

glucose ne traverse pas librement la bicouche phospholipidique des membranes cellulaires : des transporteurs « GLUT » assurent ce transport, de façon variable selon le tissu. GLUT1 est ubiquitaire. GLUT2 est présent sur les cellules capables de produire du glucose (foie surtout, rein, intestin) et sur les cellules β . Ses caractéristiques cinétiques (K_m élevé) font qu'il assure ce transport proportionnellement au niveau glycémique, rendant les tissus concernés sensibles au glucose. De rares mutations inactivantes du gène de GLUT2 ont été décrites en pathologie humaine (syndrome de Fanconi-Bickel), mais il ne paraît pas impliqué dans le diabète de type 2. GLUT3 permet l'apport de glucose indispensable dans les neurones, maximal pour un niveau de glycémie normal, mais réduit lorsque la glycémie descend sous 2 mmol/l, entraînant alors les conséquences neuroglycopéniques de l'hypoglycémie.

C'est GLUT4 qui assure le transport du glucose dans les tissus périphériques sensibles à l'insuline : muscle (et cœur), tissu adipeux. Son externalisation à la surface des cellules de ces tissus est un des principaux effets induits par l'activation de la voie de signalisation de l'insuline, cette externalisation peut aussi être induite lors de l'exercice physique, par l'activation de l'AMPK. L'étude d'animaux transgéniques déficients en GLUT4 confirme son importance, ces souris sont insulino-résistantes et intolérantes au glucose, et la surexpression de GLUT4 a l'effet inverse [44]. La translocation de GLUT4 est réduite chez les diabétiques de type 2, comme attendu en fonction de leur insulino-résistance, en revanche il n'a pas été mis en évidence d'anomalies génétiques de cette molécule. L'étude de nouveaux transporteurs, comme GLUT10, pourrait conduire à mettre en évidence de telles anomalies.

Une fois présent dans la cellule, le glucose doit être phosphorylé sous forme de glucose-6-phosphate pour y être métabolisé. Des hexokinases présentes dans l'ensemble des cellules y catalysent cette réaction, leur expression est réduite dans les muscles des diabétiques de type 2 [44], sous l'effet de l'insulino-résistance. En revanche, les variants génétiques connus de l'hexokinase musculaire ne prédisposent pas particulièrement au diabète de type 2. L'hexokinase présente au niveau du foie et des cellules β , appelée glucokinase, a des caractéristiques cinétiques particulières : son activité augmente en fonction du taux de glucose intracellulaire. Les animaux transgéniques hétérozygotes pour l'inactivation de son gène ont un défaut de sécrétion insulinaire et une hyperglycémie modérée [62], tableau cohérent avec celui des diabètes MODY2 qui ont une mutation de la glucokinase. Des mutations de protéines régulatrices de la glucokinase pourraient rendre compte d'une réduction de son activité chez les diabétiques de type 2 [63], elles n'ont pas été mises en évidence jusqu'ici.

Oxydation ou stockage du glucose-6-phosphate

Les réactions permettant de fournir de l'énergie à partir du glucose sont d'une importance critique pour l'organisme :

certaines cellules, comme les neurones, ne peuvent pratiquement pas utiliser d'autre substrat énergétique. Elles permettent de former de l'ATP, en consommant moins d'oxygène que l'oxydation des autres substrats énergétiques. Les premières étapes aboutissant au pyruvate n'en nécessitent même pas : c'est la glycolyse anaérobie. Il est donc logique que l'organisme maintienne un stock de ce substrat énergétique précieux, sous forme de glycogène hépatique (exportable sous forme de glucose) et musculaire (utilisable sur place). Oxydation et stockage ne sont cependant pas les seuls devenir possibles du glucose ; outre la voie des pentoses, 2-3 % du glucose peut s'engager dans la synthèse d'hexosamines comme la glucosamine, dont les effets adverses sur l'action et la sécrétion d'insuline constituent un mécanisme important de la « glucotoxicité » [13].

La glycolyse anaérobie permet, par une série de réactions cytoplasmiques, de générer de l'ATP et deux molécules de pyruvate, qui seront oxydées par la mitochondrie ou libérées sous forme de lactate, substrat de la néoglucogénèse hépatique. Une mutation de la phosphofructokinase, et un déficit de la pyruvate kinase secondaire à une hyperactivité de sa protéine régulatrice, peuvent inhiber cette voie et contribuer à certains cas de diabète de type 2 [44].

Oxydation du glucose

La pyruvate déshydrogénase catalyse la première réaction qui permet l'oxydation mitochondriale du glucose, en transformant le pyruvate en acétyl-CoA ; son inhibition par l'acétyl-CoA provenant de l'oxydation des lipides serait un point majeur d'interaction lipides-glucides, suivant l'hypothèse proposée par Randle il y a 40 ans [64]. Même si les oxydations lipidique et glucidique évoluent de façon opposée dans de nombreuses situations, une oxydation lipidique accrue ne rend pas compte du défaut d'oxydation glucidique chez les diabétiques de type 2 : leurs muscles captent mal les acides gras, dont l'oxydation améliore plutôt la sensibilité à l'insuline, comme on le constate au cours de l'exercice physique. Randle a présumé que le glucose insuffisamment oxydé à cause des lipides s'accumulait dans les muscles, y réduisant son transport, or les taux de glucose et de glucose-6-phosphate intramusculaires, mesurés en RMN, sont plutôt réduits lors de perfusions lipidiques [65, 66]. L'effet des acides gras libres élevés chez les diabétiques de type 2 passe donc par d'autres mécanismes qu'une augmentation de leur oxydation, qui n'est d'ailleurs pas constatée chez ces patients.

Même si l'hyperglycémie tend à compenser ce défaut, l'oxydation glucidique est réduite chez les diabétiques de type 2 étudiés en euglycémie. Outre le défaut de transport du glucose, une dysfonction mitochondriale paraît y contribuer : des altérations concernant la surface et l'activité des mitochondries, et l'expression de gènes codant leurs protéines, ont été décrites au cours des dernières années chez ces patients et leurs apparentés [44]. Le dysfonctionnement mitochondrial peut aussi affecter les cellules β , et constitue donc une hypothèse étiologique majeure, même si les mutations proprement dites de l'ADN mitochondrial ne rendent compte que de formes rares de diabètes, très particulières dans leur expression phénotypique.

Synthèse de glycogène

Très rapidement, les expérimentateurs qui utilisaient la technique du clamp euglycémique l'ont couplée avec des mesures d'oxydation glucidique par calorimétrie indirecte, et ont considéré que le glucose qu'ils perfusaient et qui n'était pas oxydé devait être stocké sous forme de glycogène musculaire : la réduction de cette utilisation non oxydative du glucose a alors été considérée comme un phénomène majeur, invariablement retrouvé chez les diabétiques de type 2, et au cours des états d'insulino-résistance en général [67]. Les mesures de contenu musculaire en glycogène par RMN confirment que sa synthèse est réduite chez les diabétiques de type 2 [68], et un défaut d'activité de la glycogène synthase musculaire a été mis en évidence chez leurs apparentés non obèses [44]. Il peut dans certains cas être associé à des polymorphismes particuliers du

“ Points essentiels

L'organisme ne fabrique pas de glucose à partir des lipides.

La néoglucogenèse n'est pas possible à partir des acides gras, même s'ils peuvent fournir de l'énergie pour la faciliter. La lipolyse des triglycérides du tissu adipeux fournit du glycérol, mais c'est un substrat mineur de la néoglucogenèse. Les acides gras libres élèvent la glycémie essentiellement en entravant l'entrée du glucose dans les cellules musculaires.

gène de cette enzyme [69], mais les recherches de mutations du gène de la glycogène synthase chez les diabétiques de type 2 ont été décevantes. Le caractère primitif des anomalies de la synthèse de glycogène musculaire reste discutable, car elles sont très sensibles à la glycémie : son élévation à court terme par clamp hyperglycémique, ou sa normalisation à moyen terme par le jeûne [70] ou l'insuline [71] restaurent une glycogénosynthèse normale.

■ Production excessive de glucose : rôle du foie

Le foie est le principal organe producteur de glucose à jeun, son rôle dans l'hyperglycémie du diabète de type 2 est cependant difficile à appréhender. L'étude directe du fonctionnement hépatique est limitée chez l'homme, pour des raisons éthiques évidentes. Les caractéristiques (glycémie, insulinémie, glucagonémie) du sang arrivant au foie par la veine porte ne peuvent qu'être présumées, et depuis les années 1960 on ne réalise plus de biopsie hépatique dans le cadre de recherches en métabolisme sauf dans le cas particulier des gastropplasties pour obésité. Le rôle d'autres organes producteurs de glucose comme les reins ou l'intestin ne peut donc pas être distingué lors d'études métaboliques réalisées sur l'organisme entier. Le foie occupe aussi une place particulière car il est producteur, mais aussi utilisateur de glucose, et il est soumis à l'influence des acides gras libérés par le tissu adipeux viscéral intra-abdominal.

Production de glucose

Les études réalisées dans les années 1980 rapportaient des productions endogènes de glucose deux, voire trois fois supérieures chez les diabétiques de type 2, par rapport à des sujets normaux. Ces résultats ont ensuite été critiqués, des erreurs méthodologiques dans l'utilisation des traceurs isotopiques du glucose rendant compte d'une surestimation proportionnelle au niveau d'hyperglycémie [72]. Des travaux récents font plutôt état d'une production modérément (+ 25 %) élevée, corrélée à l'hyperglycémie, mais « labile », revenant à la normale en 10 heures de jeûne, en fin d'après-midi [73]. Prolonger le jeûne ne résout pas le problème : contrairement aux sujets normaux, les diabétiques de type 2 vont en effet présenter une élévation de leur production endogène, et de leur glycémie, pendant la nuit [74]. Le mécanisme de cette évolution cyclique reste à déterminer (l'élévation de la production de glucose précède de plusieurs heures celle de la cortisolémie).

Cette hyperproduction de glucose, même modérée, marque cependant un trouble profond de la régulation de la production hépatique du glucose, qui est normalement inhibée de 50 % environ lorsqu'on l'étudie chez des sujets sains aux niveaux d'hyperinsulinémie ou d'hyperglycémie auxquels se trouvent les diabétiques de type 2 le matin à jeun. L'effet suppresseur de l'hyperglycémie expérimentale sur la production endogène de glucose est effectivement aboli chez le diabétique de type 2 [75]. En revanche, la résistance à l'effet suppresseur de l'insuline sur la production endogène de glucose a été confirmée chez les diabétiques de type 2 obèses, mais pas en l'absence d'obésité [76].

Ces défauts de régulation expliquent probablement le maintien anormal de la production endogène après prise orale de glucose qui contribue à l'hyperglycémie post-prandiale des diabétiques de type 2, et dont l'influence est significative dès le stade d'intolérance au glucose [77]. L'élévation de la production endogène de glucose a aussi été mise en évidence chez des sujets non diabétiques apparentés au premier degré à des diabétiques de type 2 [78], confirmant son implication précoce.

Le glucose produit en excès provient d'une néoglucogenèse accélérée, ses précurseurs (acides aminés, lactate, glycérol) étant plus disponibles et davantage captés par le foie. Mais cette explication est insuffisante : la stimulation expérimentale de la néoglucogenèse par la perfusion de précurseurs n'élève pas la production endogène de glucose chez des sujets normaux, cette dernière paraissant autorégulée [79]. Il semble que cette autorégulation persiste chez le diabétique de type 2, mais à un niveau plus élevé de production de glucose. En tout cas, des perturbations surajoutées à la néoglucogenèse, impliquant les autres voies métaboliques du glucose-6-phosphate (couple glucose-6-phosphatase/glucokinase, métabolisme du glycogène hépatique), sont nécessaires pour accroître la production endogène de glucose.

Utilisation du glucose par le foie

Avant de parvenir à la circulation systémique, le glucose ingéré doit traverser un double filtre, intestinal puis hépatique : 25 % du glucose ingéré est utilisé à ces niveaux. La réduction de cette utilisation « splanchnique » du glucose ingéré peut contribuer à l'hyperglycémie post-prandiale : ce défaut a été constaté chez les diabétiques de type 2 par certains auteurs [80]. Même dans les conditions post-prandiales, il joue un rôle quantitatif mineur par rapport à la réduction d'utilisation périphérique du glucose. Son rôle qualitatif peut quand même être important, car à l'inverse l'utilisation splanchnique du glucose paraît accrue chez les sujets obèses non diabétiques, ce qui peut les protéger de l'hyperglycémie post-prandiale [81]. En accord avec cette hypothèse, le contenu hépatique en glycogène est accru chez l'obèse non diabétique [82], et réduit chez le diabétique de type 2 [83]. L'activité de la glucokinase a aussi pu être étudiée directement sur des biopsies hépatiques de diabétiques de type 2 obèses lors de gastropplasties, et est réduite de 50 % [84].

Rôle des acides gras libres

Les acides gras libérés par le tissu adipeux stimulent la néoglucogenèse. Ils n'entraînent cependant pas d'élévation de la production endogène de glucose chez le sujet normal, ni chez le diabétique de type 2 [85] à jeun : une réduction compensatrice de la glycogénolyse hépatique permet alors l'autorégulation de la production endogène de glucose, ce qui s'accorde avec l'effet d'épargne des acides gras sur le glycogène hépatique évalué par RMN [86]. La production endogène de glucose s'élève sous l'effet des acides gras chez les diabétiques de type 1 ou sous somatostatine, suggérant que cette autorégulation nécessite une sécrétion insulinaire normale. Les effets hépatiques des acides gras paraissent en revanche atténués par l'hyperglycémie, chez le sujet normal ou diabétique de type 2 [87].

Les acides gras perturbent cependant l'inhibition de la production endogène de glucose par l'insuline et favorisent l'hyperglycémie post-prandiale, comme cela a été mis en évidence au cours de clamps hyperinsulinémiques et d'HGPO doublement marquées [88], ou en combinant les deux techniques [89]. L'effet antilipolytique de l'insuline expliquerait ainsi une bonne part de son effet suppresseur de la production de glucose. La réduction pharmacologique de la lipolyse permet à l'inverse de réduire la production endogène de glucose, et l'hyperglycémie, chez les diabétiques de type 2 obèses [90], mais ses résultats à long terme sont décevants. Les acides gras libres n'ont en revanche pas d'effet sur l'utilisation splanchnique du glucose chez le sujet normal [91].

■ Conclusion

La recherche des causes du diabète de type 2 est difficile. Plusieurs facteurs, innés et acquis, y interviennent, de façon variable selon les individus. L'hyperglycémie qui définit la maladie joue un rôle complexe, à la fois compensateur à très court terme, mais surtout aggravant à moyen et long terme. Ceci justifie pleinement les efforts des cliniciens pour contrôler la glycémie, mais beaucoup de leurs interventions majorent le surpoids des patients, expliquant un certain malaise. La mauvaise accessibilité de certains tissus au rôle crucial (foie, cellules β) rend aussi malaisé le travail des chercheurs.

Des progrès importants sont cependant perceptibles. L'abord clinique reconnaît maintenant bien le caractère évolutif de la maladie. Le développement des techniques de recherche permet de mieux comprendre les dysfonctionnements des tissus acteurs de l'homéostasie glucidique (RMN), de préciser le rôle des enzymes et transporteurs qui y interviennent (animaux transgéniques), de distinguer certaines formes liées à des mutations de leur gènes. Reconnaître que l'insulinorésistance et l'insulinodéficience sont toutes les deux nécessaires au développement de la maladie est aussi un progrès conceptuel important : le fait que certaines molécules ou organelles (mitochondries) interviennent dans les deux processus pourrait déboucher sur une explication unificatrice.

Ces progrès sont en concurrence avec ceux d'une maladie de plus en plus fréquente et précoce. Les changements de mode de vie qui sous-tendent de façon évidente l'épidémie actuelle de diabète ne sont pas que l'affaire des cliniciens et des chercheurs. Mais mieux expliquer les mécanismes aboutissant au diabète de type 2 n'est plus une simple exigence intellectuelle, et devient une véritable urgence.



■ Références

[1] Pierce M, Keen H, Bradley C. Risk of diabetes in offsprings of parents with non-insulin-dependent diabetes. *Diabet Med* 1995;**12**:6-13.

[2] Stumvoll M, Goldstein BJ, Van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005;**365**:1333-46.

[3] Florez JC, Jablonski KA, Bayley N, Pollin TI, de Bakker PI, Shuldiner AR, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N Engl J Med* 2006;**355**:241-50.

[4] Plagemann A, Harder T, Kohlhoff R, Rohde W, Dörner G. Glucose tolerance and insulin secretion in children of mothers with pregestational IDDM or gestational diabetes. *Diabetologia* 1997;**40**:1094-100.

[5] Hattersley AT, Tooke JE. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation for the association of low birthweight with diabetes and vascular disease. *Lancet* 1999;**353**:1789-92.

[6] Knerr I, Wolf J, Reinehr T, Stachow R, Grabert M, Schober E, et al. DPV Scientific Initiative of Germany and Austria. The 'accelerator hypothesis': relationship between weight, height, body mass index and age at diagnosis in a large cohort of 9,248 German and Austrian children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2005;**48**:2501-4.

[7] Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006;**116**:1784-92.

[8] Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002;**346**:802-10.

[9] Rigalleau V, Beylot M, Normand S, Pachioudi C, Laville M, Petitbois C, et al. Mechanism of increased plasma glucose levels after oral glucose ingestion in normal-weight middle-aged subjects. *Ann Nutr Metab* 2003;**47**:186-93.

[10] Ferrannini E, Vichi S, Beck-Nielsen H, Laakso M, Paolisso G, Smith U. Insulin action and age. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetes* 1996;**45**:947-53.

[11] Hanley AJ, Williams K, Festa A, Wagenknecht LE, D'Agostino Jr. RB, Kempf J, et al. Insulin resistance atherosclerosis study. Elevations in markers of liver injury and risk of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2004;**53**:2623-32.

[12] Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;**281**:2005-12.

[13] Yki-Jarvinen H. Glucose toxicity. *Endocr Rev* 1992;**13**:415-31.

[14] Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Poitout V. Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;**53**(suppl1):S119-S124.

[15] Hoppener JW, Ahren B, Lips CJ. Islet amyloid and type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;**343**:411-9.

[16] Lang DA, Matthews DR, Peto J, Turner RC. Cyclic oscillations of basal plasma glucose and insulin concentrations in human beings. *N Engl J Med* 1979;**301**:1023-7.

[17] Tillil H, Shapiro ET, Rubenstein AH, Galloway JA, Polonsky KS. Reduction of insulin clearance during hyperglycemic clamp. Dose-response study in normal humans. *Diabetes* 1988;**37**:1351-7.

[18] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;**28**:412-9.

[19] Bergman RN. Lilly lecture 1989. Toward physiological understanding of glucose tolerance. Minimal-model approach. *Diabetes* 1989;**38**:1512-27.

[20] Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003;**46**:3-19.

[21] Matthews DR, Cull CA, Stratton IM, Holman RR, Turner RC. UKPDS 26: Sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Diabet Med* 1998;**15**:297-303.

[22] Tripathy D, Carlsson M, Almgren P, Isomaa B, Taskinen MR, Tuomi T, et al. Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance: lessons from the Botnia Study. *Diabetes* 2000;**49**:975-80.

[23] Gin H, Rigalleau V. Post-prandial hyperglycemia. Post-prandial hyperglycemia and diabetes. *Diabetes Metab* 2000;**26**:265-72.

[24] Shah P, Vella A, Basu A, Basu R, Schwenk WF, Rizza RA. Lack of suppression of glucagon contributes to postprandial hyperglycemia in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;**85**:4053-9.

[25] Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, Ronci-Chaix N, Bex V, Vergnot V, et al. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;**88**:5808-13.

[26] Whorwood CB, Donovan SJ, Flanagan D, Phillips DI, Byrne CD. Increased glucocorticoid receptor expression in human skeletal muscle cells may contribute to the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2002;**51**:1066-75.

[27] DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;**237**:E214-E223.

[28] Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;**64**:1169-73.

[29] Lillioja S, Mott DM, Howard BV, Bennett PH, Yki-Jarvinen H, Freymond D, et al. Impaired glucose tolerance as a disorder of insulin action. Longitudinal and cross-sectional studies in Pima Indians. *N Engl J Med* 1988;**318**:1217-25.

[30] Perseghin G, Ghosh S, Gerow K, Shulman GI. Metabolic defects in lean nondiabetic offspring of NIDDM parents: a cross-sectional study. *Diabetes* 1997;**46**:1001-9.

[31] Groop LC, Bonadonna RC, DelPrato S, Ratheiser K, Zyck K, Ferrannini E, et al. Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance. *J Clin Invest* 1989;**84**:205-13.

[32] Stump CS, Short KR, Bigelow ML, Schimke JM, Nair KS. Effect of insulin on human skeletal muscle mitochondrial ATP production, protein synthesis, and mRNA transcripts. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;**100**:7996-8001.

[33] Youd JM, Rattigan S, Clark MG. Acute impairment of insulin-mediated capillary recruitment and glucose uptake in rat skeletal muscle in vivo by TNF-alpha. *Diabetes* 2000;**49**:1904-9.

[34] Kingwell BA, Formosa M, Muhlmann M, Bradley SJ, McConell GK. Nitric oxide synthase inhibition reduces glucose uptake during exercise in individuals with type 2 diabetes more than in control subjects. *Diabetes* 2002;**51**:2572-80.

- 1066 [35] Lindsay JR, McKillop AM, Mooney MH, O'Harte FP, Bell PM, Flatt PR. Demonstration of increased concentrations of circulating glycosylated insulin in human Type 2 diabetes using a novel and specific radioimmunoassay. *Diabetologia* 2003;**46**:475-8.
- 1070 [36] White MF. IRS proteins and the common path to diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;**283**:E413-E422.
- 1072 [37] Waeber G, Delplanque J, Bonny C, Mooser V, Steinmann M, Widmann C, et al. The gene MAPK8IP1, encoding islet-brain-1, is a candidate for type 2 diabetes. *Nat Genet* 2000;**24**:291-5.
- 1075 [38] Tamemoto H, Kadowaki T, Tobe K, Yagi T, Sakura H, Hayakawa T, et al. Insulin resistance and growth retardation in mice lacking insulin receptor substrate-1. *Nature* 1994;**372**:182-6.
- 1078 [39] Summers SA, Nelson DH. A role for sphingolipids in producing the common features of type 2 diabetes, metabolic syndrome X, and Cushing's syndrome. *Diabetes* 2005;**54**:591-602.
- 1081 [40] Pirola L, Johnston AM, Van Obberghen E. Modulation of insulin action. *Diabetologia* 2004;**47**:170-84.
- 1083 [41] Hardie DG. Minireview: the AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of cellular energy status. *Endocrinology* 2003;**144**:5179-83.
- 1086 [42] Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metabolism* 2006;**3**:153-65.
- 1088 [43] de Andrade PB, Rubi B, Frigerio F, van den Ouweland JM, Maassen JA, Maechler P. Diabetes-associated mitochondrial DNA mutation A3243G impairs cellular metabolic pathways necessary for beta cell function. *Diabetologia* 2006;**49**:1816-26.
- 1092 [44] Bouche C, Serdy S, Kahn CR, Goldfine AB. The cellular fate of glucose and its relevance in type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2004;**25**:807-30.
- 1094 [45] Warwar N, Efendic S, Ostenson CG, Haber EP, Cerasi E, Neshler R. Dynamics of glucose-induced localization of PKC isoenzymes in pancreatic beta-cells: diabetes-related changes in the GK rat. *Diabetes* 2006;**55**:590-9.
- 1098 [46] Senee V, Vatter KM, Delepine M, Rainbow LA, Haton C, Lecoq A, et al. Wolcott-Rallison syndrome: clinical, genetic, and functional study of eif2ak3 mutations and suggestion of genetic heterogeneity. *Diabetes* 2004;**53**:1876-83.
- 1102 [47] Bertrand G, Ishiyama N, Nenquin M, Ravier MA, Henquin JC. The elevation of glutamate content and the amplification of insulin secretion in glucose-stimulated pancreatic islets are not causally related. *J Biol Chem* 2002;**277**:32883-91.
- 1106 [48] Inoue H, Tanizawa Y, Wasson J, Behn P, Kalidas K, Bernal-Mizrachi E, et al. A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome). *Nat Genet* 1998;**20**:143-8.
- 1110 [49] Prentki M, Nolan CJ. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2006;**116**:1802-12.
- 1112 [50] Maedler K, Schumann DM, Schulthess F, Oberholzer J, Bosco D, Berney T, et al. Aging correlates with decreased beta-cell proliferative capacity and enhanced sensitivity to apoptosis: a potential role for Fas and pancreatic duodenal homeobox-1. *Diabetes* 2006;**55**:2455-62.
- 1116 [51] Ashcroft FM. ATP-sensitive potassium channelopathies: focus on insulin secretion. *J Clin Invest* 2005;**115**:2047-58.
- 1118 [52] Mankouri J, Taneja TK, Smith AJ, Ponnambalam S, Sivaprasadarao A. Kir6.2 mutations causing neonatal diabetes prevent endocytosis of ATP-sensitive potassium channels. *EMBO J* 2006;**25**:4142-51.
- 1121 [53] Ader M, Pacini G, Yang YJ, Bergman RN. Importance of glucose per se to intravenous glucose tolerance. Comparison of the minimal-model prediction with direct measurements. *Diabetes* 1985;**34**:1092-103.
- 1124 [54] DeFronzo RA, Gunnarsson R, Bjorkman O, Olsson M, Wahren J. Effects of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in noninsulin-dependent (type II) diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1985;**76**:149-55.
- 1128 [55] Henquin JC. Pathways in beta-cell stimulus-secretion coupling as targets for therapeutic insulin secretagogues. *Diabetes* 2004;**53**(suppl3):S48-S58.
- 1131 [56] Malecki MT. Genetics of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;**68**(suppl1):S10-S21.
- 1133 [57] Del Guerra S, Lupi R, Marselli L, Masini M, Bugliani M, Sbrana S, et al. Functional and molecular defects of pancreatic islets in human type 2 diabetes. *Diabetes* 2005;**54**:727-35.
- 1136 [58] Ostenson CG, Gaisano H, Sheu L, Tibell A, Bartfai T. Impaired gene and protein expression of exocytotic soluble N-ethylmaleimide attachment protein receptor complex proteins in pancreatic islets of type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2006;**55**:435-40.
- 1140 [59] Lang J. Seconds messengers et exocytose. *Méd Clin Endocrinol Diabète* 2006:15-21.
- [60] Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet* 1992;**340**:925-9.
- [61] Rothman DL, Magnusson I, Cline G, Gerard D, Kahn CR, Shulman RG, et al. Decreased muscle glucose transport/phosphorylation is an early defect in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;**92**:983-7.
- [62] Postic C, Shiota M, Niswender KD, Jetton TL, Chen Y, Moates JM, et al. Dual roles for glucokinase in glucose homeostasis as determined by liver and pancreatic beta cell-specific gene knock-outs using Cre recombinase. *J Biol Chem* 1999;**274**:305-15.
- [63] Basu A, Basu R, Shah P, Vella A, Johnson CM, Nair KS, et al. Effects of type 2 diabetes on the ability of insulin and glucose to regulate splanchnic and muscle glucose metabolism: evidence for a defect in hepatic glucokinase activity. *Diabetes* 2000;**49**:272-83.
- [64] Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963;**1**:785-9.
- [65] Blaak EE, Wagenmakers AJ, Glatz JF, Wolffenbuttel BH, Kemerink GJ, Langenberg CJ, et al. Plasma FFA utilization and fatty acid-binding protein content are diminished in type 2 diabetic muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;**279**:E146-E154.
- [66] Roden M, Krssak M, Stingl H, Gruber S, Hofer A, Fornsinn C, et al. Rapid impairment of skeletal muscle glucose transport/phosphorylation by free fatty acids in humans. *Diabetes* 1999;**48**:358-64.
- [67] Felber JP, Golay A, Felley C, Jequier E. Regulation of glucose storage in obesity and diabetes: metabolic aspects. *Diabetes Metab Rev* 1988;**4**:691-700.
- [68] Shulman GI, Rothman DL, Jue T, Stein P, DeFronzo RA, Shulman RG. Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non-insulin-dependent diabetes by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *N Engl J Med* 1990;**322**:223-8.
- [69] Groop LC, Kankuri M, Schalin-Jantti C, Ekstrand A, Nikula-Ijas P, Widen E, et al. Association between polymorphism of the glycogen synthase gene and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;**328**:10-4.
- [70] Fery F, Balasse EO. Glucose metabolism during the starved-to-fed transition in obese patients with NIDDM. *Diabetes* 1994;**43**:1418-25.
- [71] Pratipanawatr T, Cusi K, Ngo P, Pratipanawatr W, Mandarino LJ, DeFronzo RA. Normalization of plasma glucose concentration by insulin therapy improves insulin-stimulated glycogen synthesis in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;**51**:462-8.
- [72] Beck-Nielsen H, Hother-Nielsen O, Vaag A, Alford F. Pathogenesis of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the role of skeletal muscle glucose uptake and hepatic glucose production in the development of hyperglycemia. A critical comment. *Diabetologia* 1994;**37**:217-21.
- [73] Radziuk J, Pye S. Production and metabolic clearance of glucose under basal conditions in type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001;**44**:983-91.
- [74] Radziuk J, Pye S. Diurnal rhythm in endogenous glucose production is a major contributor to fasting hyperglycaemia in type 2 diabetes. Suprachiasmatic deficit or limit cycle behaviour? *Diabetologia* 2006;**49**:1619-28.
- [75] Mevorach M, Giacca A, Aharon Y, Hawkins M, Shamonn H, Rossetti L. Regulation of endogenous glucose production by glucose per se in impaired in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1998;**102**:744-53.
- [76] Pigon J, Giacca A, Ostenson CG, Lam L, Vranic M, Efendic S. Normal hepatic insulin sensitivity in lean, mild non insulin-dependent diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;**81**:3702-8.
- [77] Mitrakou A, Kelley D, Mokan M, Veneman T, Pangburn T, Reilly J, et al. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 1992;**326**:22-9.
- [78] Osei K. Increased basal glucose production and utilization in non diabetic first-degree relatives of patients with NIDDM. *Diabetes* 1990;**39**:597-601.
- [79] Tappy L. Regulation of hepatic glucose production in healthy subjects and patients with non insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 1995;**21**:233-40.
- [80] Ludvik B, Nolan JJ, Roberts A, Baloga J, Joyce M, Olefsky JM. Evidence for decreased splanchnic glucose uptake after oral glucose administration in non insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1997;**100**:2354-61.

- 1218 [81] Ludvik B, Nolan JJ, Roberts A, Baloga J, Joyce M, Bell JM, et al. A non
1219 invasive method to measure splanchnic glucose uptake after oral
1220 glucose administration. *J Clin Invest* 1995;**95**:2232-8.
- 1221 [82] Müller C, Assimakopoulos-Jeannot F, Mosimann F, Schneiter P,
1222 Riou JP, Pachiardi C, et al. Endogenous glucose production,
1223 gluconeogenesis and liver glycogen concentration in obese non-
1224 diabetic patients. *Diabetologia* 1997;**40**:463-8.
- 1225 [83] Magnusson I, Rothman DL, Katz LD, Shulman RG, Shulman GI.
1226 Increased rate of neoglucogenesis in type 2 diabetes mellitus. A ¹³C
1227 nuclear magnetic resonance study. *J Clin Invest* 1992;**90**:1323-7.
- 1228 [84] Caro JF, Triester S, Patel VK, Tapscott EB, Frazier NL, Dohm GL.
1229 Liver glucokinase: decreased activity in patients with type II diabetes.
1230 *Horm Metab Res* 1995;**27**:19-22.
- 1231 [85] Rigalleau V, Guillot C, De Tinguy E, Iron A, Deleris G, Gin H. Effect of
1232 lipid infusion on postabsorptive glucose metabolism in NIDDM patients.
1233 *Metabolism* 1994;**43**:1300-4.
- 1234 [86] Stingl H, Krssak M, Bischof MG, Nowotny P, Fornsinn C, Shulman GI,
1235 et al. Lipid-dependent control of hepatic glycogen stores in healthy
1236 humans. *Diabetologia* 2001;**44**:48-54.
- 1237 [87] Boden G, Chen X. Effect of fat on glucose uptake and utilization in
1238 patients with non insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*
1239 1995;**96**:1261-8.
- 1240 [88] Rigalleau V, Beylot M, Pachiardi C, Guillot C, Deleris G, Gin H.
1241 Mechanisms of glucose intolerance during triglyceride infusion. *Am*
1242 *J Physiol Endocrinol Metab* 1998;**275**:E641-E648.
- 1243 [89] Rigalleau V, Binnert C, Minehira K, Stefanoni N, Schneiter P,
1244 Henchoz E, et al. In normal men, free fatty acids reduce peripheral, but
1245 not splanchnic glucose uptake. *Diabetes* 2001;**50**:727-32.
- 1246 [90] Saloranta C, Taskinen M, Widen E, Franssila-Kallunki A, Eriksson J,
1247 Taskinen M. Metabolic consequences of sustained suppression of free
1248 fatty acids by acipimox in patients with NIDDM. *Diabetes* 1993;**42**:
1249 1559-66.
- [91] Shah P, Vella A, Basu A, Adkins A, Schwenk WF, Johnson CM, et al. 1250
Effects of free fatty acids and glycerol on splanchnic glucose 1251
metabolism and insulin extraction in non diabetic humans. *Diabetes* 1252
2002;**51**:301-10. 1253

Pour en savoir plus

- Mauvais-Jarvis F, Kahn RC. Understanding the pathogenesis and treatment 1255
of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: what can we learn 1256
from transgenic and knockout mice? *Diabetes Metab* 2000;**26**:433-48 1257
(Sur les apports des modèles animaux transgéniques). 1258
- Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell 1259
dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia* 1260
2003;**46**:3-19 (Sur les rôles respectifs de l'insulinorésistance et de 1261
l'insulinodéficience). 1262
- White MF. IRS proteins and the common path to diabetes. *Am J Physiol* 1263
Endocrinol Metab 2002;**283**:E413-E422 (Sur les. « Insulin Receptor 1264
Substrates »). 1265
- Bouche C, Serdy S, Kahn CR, Goldfine AB. The cellular fate of glucose and 1266
its relevance in type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2004;**25**:807-30 (Sur le 1267
devenir intracellulaire du glucose). 1268
- Beck-Nielsen H, Hother-Nielsen O, Vaag A, Alford F. Pathogenesis of type 2 1269
(non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the role of skeletal muscle 1270
glucose uptake and hepatic glucose production in the development of 1271
hyperglycemia. A critical comment. *Diabetologia* 1994;**37**:217-21 (Sur 1272
la mesure de la production endogène de glucose in vivo chez l'homme). 1273
- Henquin JC, Denis Dufrane D, Nenquin M. Nutrient Control of Insulin 1274
Secretion in Isolated Normal Human Islets. *Diabetes* 2006;**55**:3470-7 1275
(Sur le contrôle de la sécrétion de l'insuline par le glucose, les 1276
nutriments et des antidiabétiques chez l'homme). 1277

- 1278
1279 V. Rigalleau, Professeur des Universités, praticien hospitalier (vincent.rigalleau@chu-bordeaux.fr).
1280 Service de nutrition-diabétologie, CHU de Bordeaux, hôpital Haut-Lévêque, avenue de Magellan, 33600 Pessac, France.
- 1281 J. Lang, Professeur des Universités, MD.
1282 Université de Bordeaux 1, Institut Européen de Chimie et Biologie, UMR CNRS XXX, 2, avenue Robert-Escarpit, 33607 Pessac, France.
- 1283 H. Gin, Professeur des Universités, praticien hospitalier, Chef de service.
1284 Service de nutrition-diabétologie, CHU de Bordeaux, hôpital Haut-Lévêque, avenue de Magellan, 33600 Pessac, France.
- 1285 Toute référence à cet article doit porter la mention : Rigalleau V., Lang J., Gin H. Étiologie et physiopathologie du diabète de type 2. EMC (Elsevier Masson SAS,
1286 Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-366-D-10, 2007.

Disponibles sur www.emc-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos /
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations