

## Exercice physique et insulino-résistance : de la physiopathologie métabolique musculaire à l'intervention thérapeutique

par Sylvain Bordenave<sup>\*\*\*</sup>, Céline Aguer<sup>\*\*\*</sup>, Magali Kitzmann<sup>\*\*\*</sup> & Jacques Mercier<sup>\*\*\*,\*\*\*\*</sup>

\* Université Montpellier 1, EA 4202, F-34000 Montpellier, France ; \*\* INSERM, ERI 25, F-34000 Montpellier, France ;

\*\*\* CHU Montpellier, Service de Physiologie Clinique, F-34295 Montpellier, France.

E-mail : j-mercier@chu-montpellier.fr

Reçu le 11 avril 2007

### RÉSUMÉ

L'insulino-résistance qui caractérise l'obésité et le diabète de type 2 est liée à des facteurs génétiques et environnementaux. La sédentarité joue un rôle déterminant dans le développement de l'insulino-résistance et le muscle des patients obèses ou diabétiques de type 2 présente de nombreuses anomalies qui portent

sur le métabolisme des glucides et des lipides. La pratique régulière de l'exercice physique par ses effets bénéfiques sur le muscle et notamment sur la fonction mitochondriale constitue un bon moyen de prévention et une thérapeutique efficace dans l'obésité et le diabète de type 2.

### SUMMARY Physical exercise and insulin resistance: from muscle metabolic physiopathology to therapeutics

Insulin resistance which characterises obesity and type 2 diabetes depends on genetic and environmental factors. Sedentarity plays a key role in the development of insulin resistance and skeletal muscle of obese or type 2 diabetes patients shows several abnor-

malities of carbohydrate and fat metabolism. Exercise training by its beneficial effects on skeletal muscle and particularly on mitochondrial function is efficient to prevent and to treat obesity and type 2 diabetes.

L'augmentation de la prévalence de l'obésité et du diabète de type 2 fait que ces deux maladies métaboliques constituent un problème de santé publique majeur. L'insulino-résistance qui caractérise ces deux maladies (Reaven *et al.*, 1988) est liée à des facteurs génétiques (Lillioja *et al.*, 1987) et à des facteurs environnementaux. Parmi les facteurs environnementaux, le surpoids et notamment l'adiposité abdominale (Campbell & Gerich, 1990) ainsi que la sédentarité (Tremblay *et al.*, 1992) jouent un rôle déterminant dans le développement de l'insulino-résistance. Le muscle strié des patients insulino-résistants présente de nombreuses anomalies qui conduisent à des défauts d'utilisation du glucose mais aussi de l'oxydation de lipides qui favorisent l'augmentation du tissu adipeux. L'exercice physique par ses effets sur le muscle strié constitue un bon moyen de prévention et une thérapeutique efficace aussi bien dans l'obésité que dans le diabète de type 2.

### ANOMALIES MUSCULAIRES ET INSULINORÉSISTANCE

Le muscle étant un tissu insulinosensible qui intervient pour 80 à 90 % dans le captage du glucose, se

trouve au centre de la pathogénie de l'obésité et du diabète de type 2 comme en témoigne la corrélation entre sédentarité et insulino-résistance.

Les mécanismes qui expliquent les anomalies du métabolisme glucidique dans le muscle des obèses et des patients diabétiques de type 2 comprennent des altérations du système hormonal, des enzymes, des systèmes de transport, d'utilisation de substrats énergétiques et de modulation du débit sanguin. Il a été montré que cette altération du débit sanguin pouvait entraîner une réduction de l'apport de glucose qui contribuait à la diminution du captage total du glucose (Lillioja *et al.*, 1987). La typologie des fibres participe aussi très probablement aux anomalies métaboliques du muscle des obèses et des diabétiques (Lillioja *et al.*, 1987). En effet, le muscle de ces patients présente une prédominance de fibres glycolytiques par rapport aux fibres oxydatives mais la part de ce qui revient au niveau d'activité physique ou à la pathologie elle-même reste à préciser. Les anomalies du métabolisme glucidique peuvent aussi s'expliquer par des altérations des récepteurs à l'insuline telles qu'une diminution en nombre ou de leur capacité de phosphorylation (Goodyear *et al.*, 1995) et une diminution de la translocation des transporteurs du glucose Glut 4, insulino-dépendants. L'utilisation du glucose par le muscle est

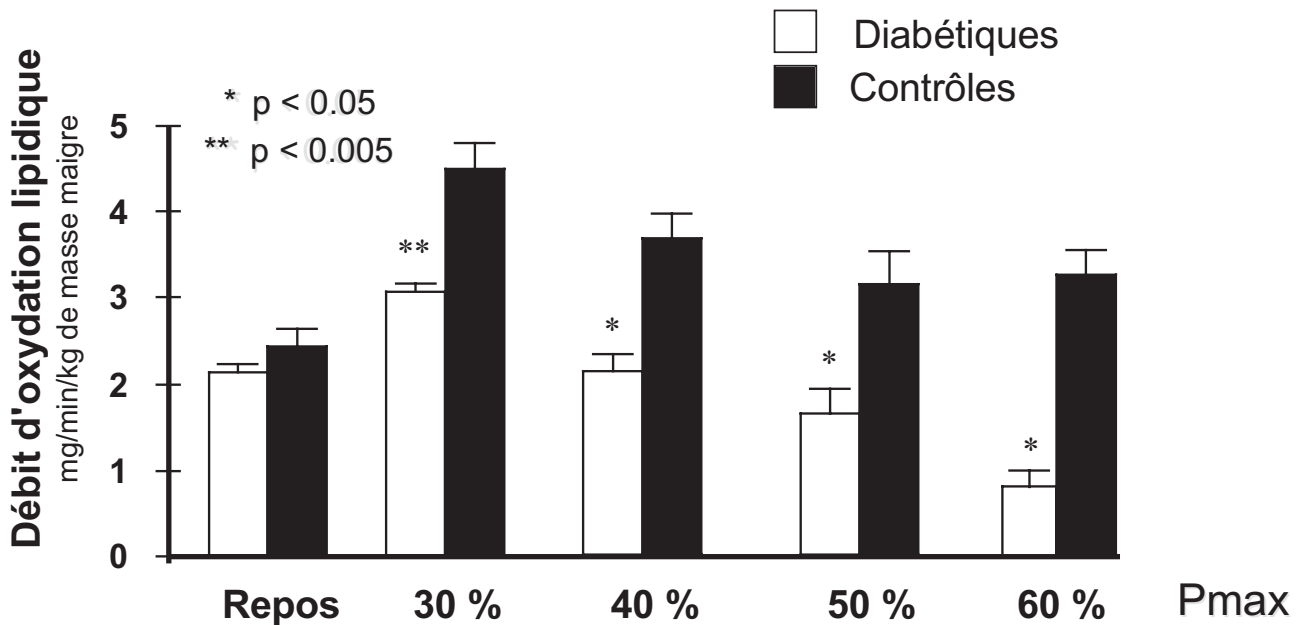


FIG. 1. – Comparaison des débits d'oxydation des lipides au cours de l'effort entre des sujets minces et des sujets en surpoids (d'après Pérez-Martin *et al.*, 2001). *Pmax* : puissance maximale théorique.

aussi perturbée dans ces pathologies. En effet, il existe des défauts de captage (Zierath *et al.*, 1996), de stockage (Damsbo *et al.*, 1991) lié à la réduction de l'activité glycogène synthétase (Kida *et al.*, 1990) et de l'oxydation du glucose (Groop *et al.*, 1989). Parallèlement à ces altérations de l'utilisation oxydative du glucose, la capacité glycolytique du muscle est accrue (Simoneau & Kelley, 1997) et les échanges membranaires du lactate sont perturbés (Py *et al.*, 2001). Ces deux mécanismes expliquent probablement l'hyperlactatémie généralement observée chez les obèses et les diabétiques (Reaven *et al.*, 1988; Lovejoy *et al.*, 1992).

En plus des anomalies du métabolisme glucidique, les patients obèses ou diabétiques de type 2 présentent une altération des oxydations lipidiques (Pérez-Martin *et al.*, 2001) (Fig. 1). Même si le mécanisme qui explique cette diminution est incomplètement expliqué, on peut considérer que chez ces patients, toutes les étapes de l'oxydation des acides gras libres sont perturbées. Le taux d'acides gras libres est augmenté aussi bien chez les obèses que chez les diabétiques mais leur disponibilité et leur utilisation par le muscle dépendent de la capillarisation et du transport à l'intérieur de la cellule musculaire qui sont tous deux altérés. L'activité de la carnitine palmitoyl transférase est diminuée (Kelley *et al.*, 1999) et elle est négativement corrélée à l'adiposité viscérale (Colberg *et al.*, 1995). Plusieurs autres mécanismes enzymatiques qui permettent l'oxydation des acides gras libres sont aussi déficitaires. Pour Bouchard *et al.* (1990), les patients présentant les plus faibles niveaux d'activité des enzymes du cycle de Krebs seraient les plus enclins à l'accumulation de tissu adipeux en cas de suralimentation. Plus récemment, il a été démontré que le muscle de patients insulino-résistants présentait une accumulation

de lipides (Goodpaster & Wolf, 2004) qui se maintenait en culture cellulaire (Aguer *et al.*, 2007) (Fig. 2). Cette accumulation dont les mécanismes restent encore à élucider est corrélée à la diminution de la sensibilité à l'in-

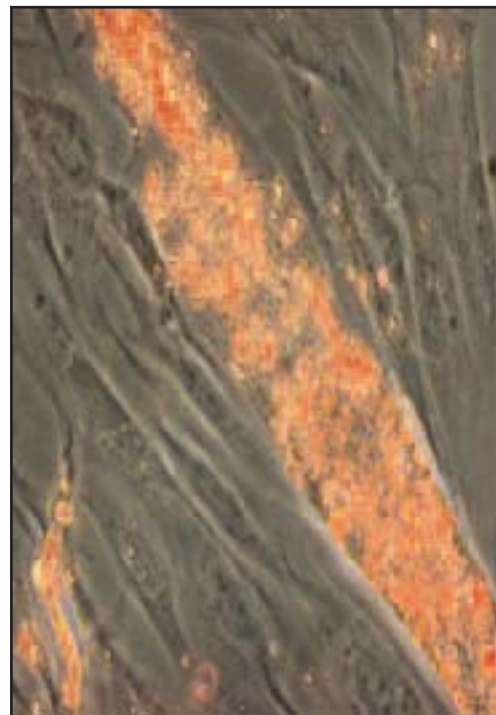


FIG. 2. – Accumulation des lipides intramusculaires dans des cellules musculaires en culture issues de patients diabétiques de type 2 (d'après Aguer *et al.*, 2007).

suline (Sinha *et al.*, 2002). Pour certains auteurs, un dysfonctionnement mitochondrial jouerait un rôle essentiel dans le développement de l'insulinorésistance (Lowel & Shulman, 2005). En effet, une diminution de l'oxydation des acides gras libres résultant de ce dysfonctionnement mitochondrial, et/ou d'une diminution du nombre de mitochondries, produirait une augmentation de diacylglycerol et d'acylCoA qui conduirait par une cascade d'évènements passant par le récepteur de l'insuline à une inhibition de l'activité de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI 3-kinase). Cette inhibition de la PI 3-kinase entraînerait un blocage du transport du glucose insulinodépendant qui constitue le mécanisme essentiel de captage du glucose dans le sang.

Les anomalies métaboliques musculaires portent donc à la fois sur le métabolisme des glucides et des lipides mais actuellement une attention particulière est portée aux mécanismes qui conditionnent l'accumulation des lipides dans le muscle des patients diabétiques de type 2, compte tenu de la relation qui existe entre cette accumulation et la baisse de l'insulinosensibilité. Ces anomalies musculaires apparaissent précocement au cours de développement de l'insulinorésistance et sont favorisées et aggravées par la sédentarité. Ainsi, en raison de ses effets bénéfiques sur le métabolisme musculaire, l'exercice physique est généralement recommandé dans la prise charge des patients insulinorésistants, des obèses et des patients diabétiques de type 2.

### INTÉRÊT DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE DANS LA PRÉVENTION DE L'OBÉSITÉ ET DU DIABÈTE DE TYPE 2

De nombreuses études ont porté sur l'intérêt de l'activité physique dans la prévention de l'obésité et du diabète de type 2. Ainsi, nous ne citerons ici que trois études qui démontrent très clairement les effets bénéfiques de l'activité physique. Helmrigh *et al.* (1991) ont mesuré entre 1962 et 1976, le risque relatif de développer un diabète de type 2 chez 5 990 hommes en fonction de l'index de masse corporelle (IMC) et du niveau d'activité physique. Il ressort de cette étude que les sujets qui avaient un mode de vie sédentaire (500 Kcal/sem) associé à un surpoids (IMC > 26) présentaient un risque relatif très élevé de diabète de type 2 alors que les sujets actifs (> 2000 Kcal/sem) avec un IMC < 24 avaient un risque relatif extrêmement faible. Enfin, cette étude a permis de montrer que l'activité physique régulière permettait de réduire de façon très significative le risque relatif de diabète de type 2 même chez des sujets en surpoids. Dans une autre étude réalisée chez 3 243 sujets intolérants au glucose, il a été montré que l'association de mesures hygiéno-diététiques permettant une réduction du poids initial de 7 % et d'une activité physique régulière supérieure à 150 mn par semaine était plus efficace pour prévenir la survenue du diabète de type 2 que la prise d'un antidiabétique oral (metformine) (Diabetes Prevention Program Research Group, 2002). Enfin, Lehman *et al.* (1995) ont bien démontré qu'une activité physique effec-

tuée trois fois par semaine pendant environ 30 à 45 mn à une intensité de l'ordre de 50 à 70 % du niveau d'aptitude aérobie maximal avait des effets très favorables sur les facteurs de risque cardiovasculaires (diminution de 20 % des triglycérides, augmentation de 25 % du HDL cholestérol, diminution de la pression artérielle de 8 mmHg, et réduction du rapport tour de taille/tour de hanche de 4 cm en moyenne).

Toutefois, même si les effets bénéfiques de l'activité physique pratiquée régulièrement deux à trois fois par semaine pendant au moins 30 mn sont bien démontrés, il n'existe pas de consensus concernant l'intensité optimale de l'exercice à recommander.

### PRESCRIPTION ET INTÉRÊT DE L'EXERCICE PHYSIQUE INDIVIDUALISÉ SUR LE MÉTABOLISME MUSCULAIRE DE PATIENTS DIABÉTIQUES DE TYPE 2

Dans le but d'améliorer la prescription de l'activité physique chez les sujets obèses et les patients diabétiques de type 2, nous avons développé une méthode d'exploration à l'effort qui permet d'une part d'analyser les troubles de l'oxydation des substrats énergétiques (glucide et lipide) qui résultent des anomalies métaboliques musculaires précédemment décrites et de définir une intensité optimale de ré-entraînement (Pérez-Martin *et al.*, 2001). Cette méthode consiste en la réalisation d'une épreuve d'effort qui utilise le principe de la calorimétrie indirecte. Elle est basée sur le concept du croisement de l'utilisation des glucides et des lipides au cours de l'exercice (Brooks & Mercier, 1994). Selon ce concept, le point de croisement de l'utilisation des glucides et des lipides ( $PC_{GL}$ ) au cours de l'exercice est défini comme étant la puissance pour laquelle l'énergie est fournie à 70 % par les glucides et à 30 % par les lipides. Au-delà, toute augmentation de la puissance de l'exercice accroît la dépendance vis-à-vis des glucides au détriment des oxydations lipidiques. En pratique, cette épreuve consiste à faire réaliser au patient à jeun, cinq niveaux consécutifs d'exercice de six minutes chacun sur cycloergomètre à des intensités correspondant à 20 %, 30 %, 40 %, 50 % et 60 % de la puissance maximale théorique ( $P_{max}$ ) (Fig. 3). La  $P_{max}$  est préalablement déterminée selon les formules de Wasserman *et al.* (1986). Les échanges gazeux sont mesurés en cycle à cycle, au repos et durant les trois dernières minutes de chaque niveau d'exercice. À chaque niveau, les débits d'oxydation glucidique et lipidique sont déterminés en considérant que le quotient respiratoire mesuré en état stable à l'exercice peut être assimilé à un quotient respiratoire glucido-lipidique (MacRae *et al.*, 1995). Les équations utilisées pour calculer ces débits sont celles proposées par Péronnet & Massicote (1991).

$$\text{Débit d'oxydation glucidique (mg.min}^{-1}\text{)} = 4,585 \text{ VCO}_2 - 3,2255 \text{ VO}_2$$

$$\text{Débit d'oxydation lipidique (mg.min}^{-1}\text{)} = -1,7012 \text{ VCO}_2 + 1,6946 \text{ VO}_2$$

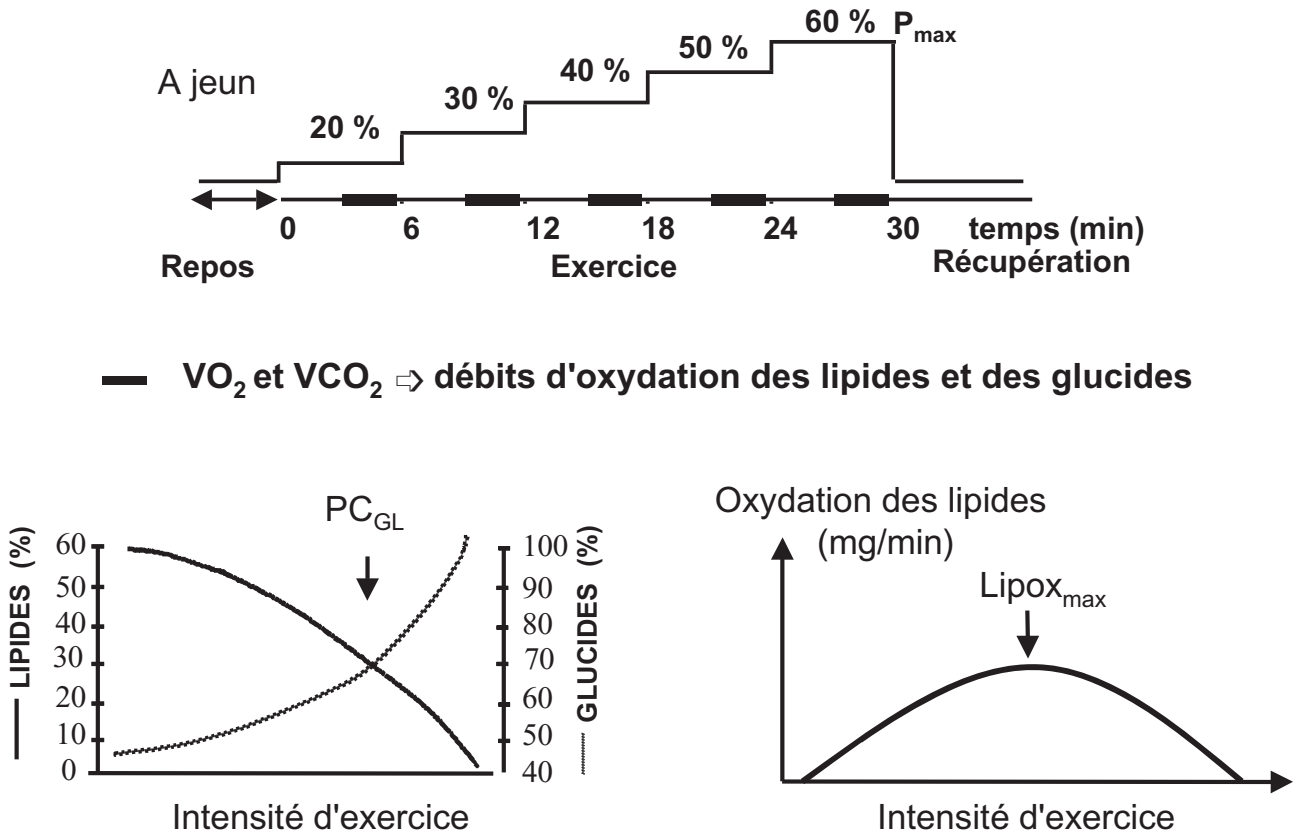


FIG. 3. – Détermination du point de croisement des glucides et des lipides ( $PC_{GL}$ ) et du débit maximal d'oxydation des lipides ( $Lipox_{max}$ ) par calorimétrie indirecte à l'effort.  $P_{max}$  : puissance maximale théorique.

$VO_2$  et  $VCO_2$  sont respectivement la consommation d'oxygène et la production de gaz carbonique exprimées en  $ml \cdot min^{-1}$  et calculées par la moyenne des mesures de  $VO_2$  et  $VCO_2$  obtenues au repos et durant la cinquième et la sixième minute de chaque niveau d'exercice. Deux puissances d'exercice peuvent être déterminées afin de caractériser la balance glucido-lipidique à l'effort (Fig. 3) : celle correspondant au point de croisement des débits d'oxydation des glucides et des lipides ( $PC_{GL}$ ) et celle correspondant au débit maximal d'oxydation des lipides ( $Lipox_{max}$ ).

En utilisant cette méthode d'exploration, nous avons pu montrer dans un premier temps que des sujets sédentaires en surpoids présentaient, par rapport à des sujets témoins de même âge, un abaissement du  $PC_{GL}$  ( $33,3 \pm 2\%$  vs  $50,1 \pm 3,4\% P_{max}$ ) et du  $Lipox_{max}$  ( $30,5 \pm 2,3\%$  vs  $44,6 \pm 3,3\% P_{max}$ ) (Pérez-Martin *et al.*, 2001). Cela traduisait une altération de l'utilisation des substrats énergétiques à l'exercice et permettait donc de mettre en évidence, indirectement et de façon non invasive, les anomalies métaboliques musculaires. Dans un deuxième temps, nous avons recherché si cette épreuve, qui permettait d'objectiver les troubles métaboliques à l'exercice, pouvait être utilisée pour individualiser l'intensité du ré-entraînement à l'effort chez des sujets obèses ou des patients diabétiques de type 2. Ainsi, nous avons ré-

entraîné, pendant deux mois à raison de trois séances de 45 min par semaine, un groupe de sujets obèses à une intensité d'exercice correspondant au  $Lipox_{max}$  et un groupe de patients diabétiques de type 2 à une intensité correspondant à  $PC_{GL}$ . Nos résultats ont montré que ce type de prescription individualisée de l'intensité de ré-entraînement avait un effet favorable sur la composition corporelle (diminution de la masse grasse et maintien de la masse maigre) et permettait pour les deux groupes un déplacement du  $Lipox_{max}$  et du  $PC_{GL}$  vers des intensités plus élevées d'exercice. Ce dernier résultat traduisait l'effet bénéfique de ce ré-entraînement sur les anomalies métaboliques musculaires (Dumortier *et al.*, 2002). Plus récemment nous avons recherché chez des diabétiques de type 2 en surpoids ( $25 < IMC < 30$ ), stables (Hémoglobine glycosylée  $< 9\%$ ) et traités uniquement par anti-diabétiques oraux, si ce type de ré-entraînement permettait d'améliorer la capacité oxydative musculaire. Dans cette étude, la capacité oxydative du muscle a été appréciée par l'étude de la fonction mitochondriale réalisée par oxygraphie sur fibres musculaires prélevées par biopsie musculaire à l'aiguille. Nos résultats ont montré que ce ré-entraînement individualisé permettait une amélioration significative de la vitesse maximale d'oxydation mitochondriale avec des substrats de la voie de dégradation des glucides et des lipides (Fig. 4). Cette améliora-

### Vmax ( $\mu\text{mol O}_2 \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ poids sec)

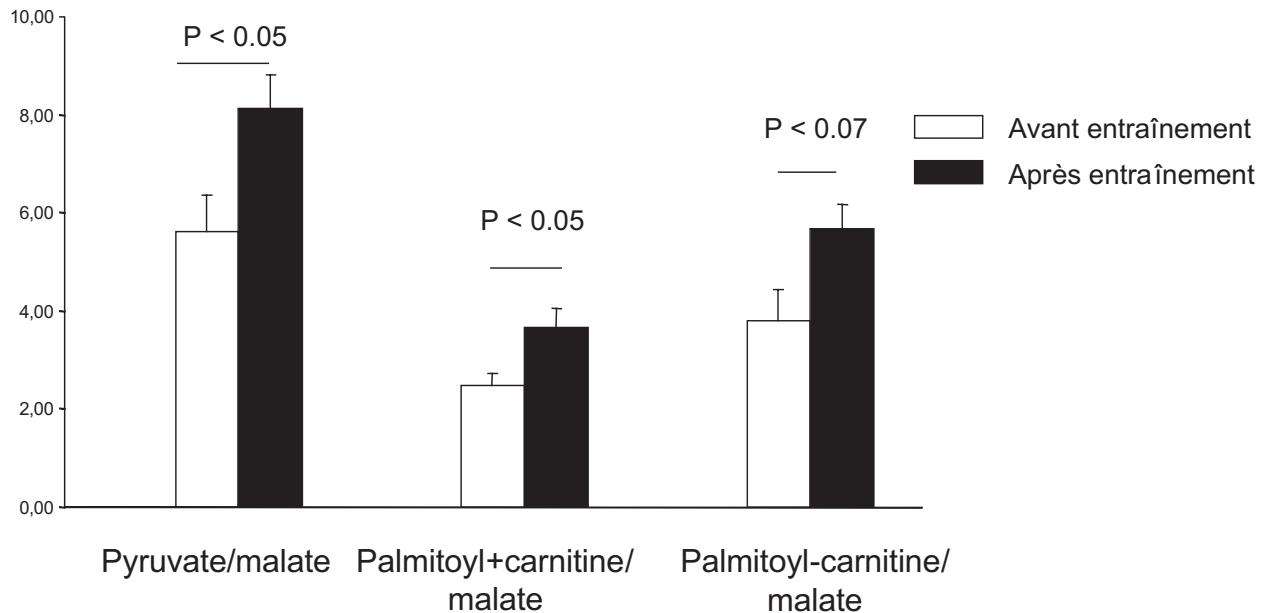


FIG. 4. – Effet du ré-entraînement individualisé sur la fonction mitochondriale de patients diabétiques de type 2.

tion de la fonction mitochondriale induite par l'entraînement est très probablement impliquée dans l'augmentation de la capacité d'oxydation des substrats au cours de l'exercice et résulte vraisemblablement d'un effet de l'exercice sur la biogenèse mitochondriale.

En conclusion, de nombreuses anomalies du métabolisme glucidique et lipidique musculaire participe à la physiopathologie de l'insulinorésistance et au développement de l'obésité et du diabète de type 2. Ces anomalies favorisées par la sédentarité sont améliorées par l'exercice physique qui constitue de ce fait un moyen de prévention et de traitement efficace dans le cadre de la prise en charge de ces pathologies. Le ré-entraînement individualisé à partir d'une épreuve d'effort permettant l'analyse des substrats oxydés permet d'améliorer la capacité d'oxydation musculaire des lipides par une amélioration de la fonction mitochondriale qui résulte probablement d'une activation de la biogenèse mitochondriale.

### BIBLIOGRAPHIE

- Aguer C., Mercier J., Yong Wai Man C., Bordenave S. & Kitman M., Lipides intramusculaires et développement de l'insulinorésistance. *Diabetes Metab.*, 2007, 33, P112.
- Bouchard C., Tremblay A., Després J. P., Nadeau A., Lupien P. & Theriault G., The response to long-term overfeeding in identical twins. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 322, 1477-1482.
- Brooks G. & Mercier J., Balance of carbohydrate and lipid utilization during exercise: the "crossover" concept. *J. Appl. Physiol.*, 1994, 76, 2253-2261.
- Campbell P. & Gerich J., Impact of obesity on insulin action in

volunteers with normal glucose tolerance: demonstration of a threshold for the adverse effect of obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1990, 70, 1114-1118.

- Colberg S., Simoneau J., Thaete F. & Kelley D., Skeletal muscle utilization of free fatty acids in women with visceral obesity. *J. Clin. Invest.*, 1995, 95, 1846-1853.
- Damsbo P., Vaag A., Hother-Nielsen O. & Beck-Nielsen H., Reduced glycogen synthase activity in skeletal muscle from obese patients with and without type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1991, 34, 239-245.
- Diabetes Prevention Program Research Group., Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346, 393-403.
- Dumortier M., Pérez-Martin A., Pierrisnard E., Mercier J. & Brun J., Regular exercise ( $3 \times 45$  min/wk) decreases plasma viscosity in sedentary obese, insulin resistant patients parallel to an improvement in fitness and a shift in substrate utilization. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 2002, 26, 219-229.
- Goodpaster B. & Wolf D., Skeletal muscle lipid accumulation in obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes. *Pediatr. Diabetes*, 2004, 5, 219-226.
- Goodyear L., Giorgino F., Sherman L., Carey J., Smith R. & Dohm G., Insulin receptor phosphorylation, insulin substrate-1 phosphorylation and phosphatidylinositol 3-kinase are decreased in intact skeletal strips from obese subjects. *J. Clin. Invest.*, 1995, 95, 2195-2204.
- Groop L., Bonadonna R., DelPrato S., Ratheiser K., Zyck K., Ferrannini E. & DeFronzo R., Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 1989, 84, 205-213.
- Helmrich S., Ragland D., Leung R. & Paffenbarger R. Jr, Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 325, 147-152.
- Kelley D., Goodpaster B., Wing R. & Simoneau J., Skeletal muscle fatty acid metabolism in association with insulin resistance, obesity and weight loss. *Am. J. Physiol.*, 1999, 277, E1130-E1141.

- Kida Y., Esposito-Del Puente A., Bogardus C. & Mott D., Insulin resistance is associated with reduced fasting and insulin-stimulated glycogen synthase phosphatase activity in human skeletal muscle. *J. Clin. Invest.*, 1990, 85, 476-481.
- Lehmann R., Vokac A., Niedermann K., Agosti K. & Spinaz G., Loss of abdominal fat and improvement of the cardiovascular risk profile by regular moderate exercise training in patients with NIDDM. *Diabetologia*, 1995, 38, 1313-1319.
- Lillioja S., Young A. & Culter C., Skeletal muscle capillarity density and fiber type are possible determinants of *in vivo* insulin resistance in man. *J. Clin. Invest.*, 1987, 80, 415-424.
- Lovejoy J., Newby F., Gebhart S. & Digirolamo M., Insulin resistance in obesity is associated with elevated basal lactate levels and diminished lactate appearance following intravenous glucose and insulin. *Metabolism*, 1992, 41, 22-27.
- Lowell B. & Shulman G., Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science*, 2005, 307, 384-387.
- Mac Rae H., Noakes T. & Dennis S., Role of decrease carbohydrate oxidation on slower rises in ventilation with increasing exercise intensity after training. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 1995, 71, 523-529.
- Pérez-Martin A., Dumortier M., Raynaud E., Brun J., Fédou C., Bringer J. & Mercier J., Balance of substrate oxidation during submaximal exercise in lean and obese people. *Diabetes Metab.*, 2001, 27, 466-474.
- Péronnet F. & Massicote D., Table of non-protein respiratory quotient; an update. *Can. J. Sport Sci.*, 1991, 16, 23-29.
- Py G., Lambert K., Pérez-Martin A., Raynaud E., Préfaut C. & Mercier J., Impaired sarcolemmal vesicle lactate uptake and skeletal muscle MCT1 and MCT4 expression in obese Zucker rats. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2001, 281, E1308-E1315.
- Reaven G., Hollenbeck C., Jeng C., Wu M. & Chen Y., Measurement of plasma lactate, free fatty acid, lactate, and insulin for 24 h in patients with NIDDM. *Diabetes*, 1988, 37, 1020-1024.
- Simoneau J. & Kelley D., Altered glycolytic and oxidative capacities of skeletal muscle contribute to insulin resistance in NIDDM. *J. Appl. Physiol.*, 1997, 83, 166-171.
- Sinha R., Dufour S., Petersen K., LeBon V., Enoksson S., Ma Y. Z., Savoye M., Rothman D., Shulman G. & Caprio S., Assessment of skeletal muscle triglyceride content by <sup>1</sup>H nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents: relationships to insulin sensitivity, total body fat, and central adiposity. *Diabetes*, 2002, 51, 1022-1027.
- Tremblay A., Despres J. P., Theriault G., Fournier G. & Boucharde C., Overfeeding and energy expenditure in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1992, 56, 857-862.
- Wasserman K., Hansen J. & Whipp B., Principles of exercise testing and interpretation. Lea & Febiger Eds, Philadelphia. 1986, 50-80.
- Zierath J. R., He L., Guma A., Odegaard Wahlstrom E., Klip A., Wallberg-Henriksson H., Insulin action on glucose transport and plasma membrane GLUT4 content in skeletal muscle from patients with NIDDM. *Diabetologia*, 1996, 39, 1180-1189.
-