

Traitements futurs de l'insulino-résistance

par Jacques Philippe & François Jornayvaz

Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition, Hôpitaux Universitaires de Genève, 1211 Genève 14, Suisse.

Correspondance : Jacques Philippe. E-mail : jacques.philippe@hcuge.ch

Reçu le 19 avril 2007

RÉSUMÉ

Le traitement actuel du diabète de type 2 est insatisfaisant. Si, dans un premier temps, la plupart des anti-diabétiques oraux ont une bonne efficacité sur le contrôle métabolique, on observe avec le temps une détérioration de ce contrôle, quelle que soit la modalité thérapeutique utilisée. La cause de l'inefficacité progressive des traitements est d'une part l'évolution naturelle de la maladie et d'autre part la nécessité constante de l'implication du patient. De nouveaux traitements doivent par conséquent être développés agissant aussi bien sur la résistance à l'insuline que la sécrétion

d'insuline. Nous abordons ici les développements actuels et futurs des traitements qui pourraient permettre une diminution de la résistance à l'insuline. La recherche a défini ces dix dernières années de nombreuses cibles thérapeutiques en partant de celles impliquées dans le contrôle de la balance énergétique tel que le *glucagon-like-peptide 1* ou le système endocannabinoïde, en passant par l'AMP kinase jusqu'aux cibles impliquées dans la signalisation de l'insuline. Ces développements devraient permettre une meilleure prise en charge du diabète de type 2 et de ses complications.

SUMMARY Insulin resistance treatments in the future

Present treatment strategies of type 2 diabetes are unsatisfactory. At diagnosis, most oral antidiabetic agents are effective on blood glucose control, but with time metabolic control deteriorates whatever therapeutic modality is used. The reasons for treatment failure are the natural history of the disease and the necessary implication of the patient in the management of blood glucose control on a constant basis. New treatments thus have to be developed acting on either

insulin resistance or insulin secretion or both. We discuss here present and future developments which aim to decrease insulin resistance. In the last 10 years, multiple therapeutic targets have been identified in appetite control, such as the endocannabinoid system and glucagon-like-peptide 1, in insulin signalling and in the control of cellular energy balance such as AMP kinase. These developments should allow a better management of type 2 diabetes and its complications.

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 résulte de deux processus physiopathologiques bien distincts, d'une part la résistance à l'action de l'insuline et d'autre part le déficit de sécrétion d'insuline en réponse au glucose.

Depuis plus de 50 ans, les différents traitements du diabète de type 2 ont soit visé la diminution de la résistance à l'insuline soit l'augmentation de la sécrétion d'insuline. Ces deux approches sont d'ailleurs complémentaires et par conséquent sont souvent combinées.

Nous allons revoir ici les perspectives de traitement visant à diminuer la résistance à l'insuline et potentiellement utilisables pour le diabète de type 2.

Les facteurs impliqués dans l'insulino-résistance sont essentiellement l'obésité, les facteurs génétiques et l'âge. L'obésité entraîne en effet une cascade d'altérations métaboliques qui comprennent la lipotoxicité, la gluco-

toxicité, l'inflammation et la diminution de facteurs impliqués dans l'insulino-sensibilité telle que l'adiponectine. L'insulino-résistance associée à l'âge est consécutive à une diminution de l'activité physique avec une diminution du nombre et des altérations fonctionnelles des mitochondries (Schinner *et al.*, 2005).

DIMINUTION DE L'INSULINO-RÉSISTANCE PAR LA PERTE DE POIDS

La régulation de l'appétit est un processus physiologique complexe impliquant des signaux rapides réglant la prise alimentaire immédiate et provenant essentiellement du foie et du tube digestif. Parmi les médiateurs, on peut mentionner la cholecystokine, le GLP1 et la ghréline. La plupart des signaux inhibent en fait l'appétit sauf la ghréline. Ces signaux peuvent être soit hormo-

naux soit d'origine nerveuse, par exemple impliquant le nerf vague. L'ensemble des signaux va aboutir dans le cerveau au noyau du tractus solitaire (Cone, 2006).

D'autres signaux provenant du pancréas, comme l'insuline, et du tissu adipeux, comme la leptine, renseignent le cerveau sur l'état nutritionnel et les réserves caloriques. Ces signaux vont impliquer un premier relais, le noyau arqué au niveau duquel des médiateurs tels que les mélanocortines et le NPY vont être régulés. Ces derniers médiateurs vont impliquer les noyaux paraventriculaires et hypothalamiques latéraux qui enverront des signaux soit cataboliques soit anaboliques en direction du noyau du tractus solitaire. La régulation du contrôle de l'appétit est en partie redondante ; certains des médiateurs ont un rôle critique qui ne peut être compensé par d'autres, d'où l'espoir d'interventions thérapeutiques ciblées (Cone, 2006).

Plusieurs traitements sont donc en développement, par exemple, des analogues de la leptine et des agonistes des récepteurs 3 et 4 de la mélanocortine (Melnikova & Wages, 2006). Nous signalerons ici deux types de traitements dont la disponibilité est récente.

Les analogues du GLP1

Le GLP1 (*glucagon-like-peptide 1*) est un produit de l'épissage du gène du pro-glucagon sécrété par les cellules du tube digestif, particulièrement au niveau de l'iléon et du côlon. Son action est multiple. D'une part, il stimule la sécrétion d'insuline, augmente la prolifération et diminue l'apoptose des cellules β , inhibe la sécrétion de glucagon, diminue la vidange gastrique et au niveau cérébral augmente le sentiment de satiété. Le GLP1 a malheureusement une demi-vie extrêmement courte d'environ 3 à 5 minutes, étant dégradé par une enzyme appelée dipeptidyl-peptidase 4 (DPP4). Des analogues du GLP1 résistants à cette enzyme ont donc été développés. Nous en citerons deux, l'un l'exénatide, déjà utilisé dans certains pays pour le traitement du diabète de type 2 par injection sous-cutanée, l'autre le liraglutide est encore en développement. Les premiers résultats chez les patients diabétiques de type 2 traités par exénatide sont encourageants. En effet, après deux ans de traitement, l'hémoglobine glyquée diminue d'environ 1,2 % en moyenne et la perte de poids est d'environ 5,5 kg. Ce traitement peut néanmoins entraîner des effets secondaires tels que des nausées qui tendent à diminuer avec le temps. Les analogues du GLP1, particulièrement les formes à longue durée d'action, sont un traitement prometteur pour le diabète de type 2 d'une part par leur stimulation de la sécrétion d'insuline, leur effet potentiel favorable sur le nombre de cellules β mais aussi par la perte pondérale qu'ils induisent agissant sur les deux processus physiopathologies impliqués dans le diabète de type 2 (Murphy *et al.*, 2006).

Les antagonistes des récepteurs endocannabinoïdes

Une nouvelle classe thérapeutique s'est développée ces dernières années avec l'apparition d'antagonistes des récepteurs endocannabinoïdes, parmi lesquels le rimonabant qui vient de faire son apparition sur le marché. Le système

endocannabinoïde est un système de récupération post-stress en physiologie. Les récepteurs sont de deux sous-types, CD1 et CD2. Les récepteurs CD1 sont impliqués entre autre dans la régulation de la dépense énergétique et de la prise alimentaire. Ils sont exprimés au niveau du cerveau (l'hippocampe, le cervelet, l'hypothalamus, les ganglions de la base, etc.), le foie, le tissu adipeux, le muscle et le tractus digestif, etc. Ces récepteurs sont activés par des substances endogènes que l'on nomme endocannabinoïdes, parmi lesquelles l'andamide et le 2-arachydonoyl-glycérol. L'activation des récepteurs CD1 par ces ligands entraîne une inhibition de la génération d'AMP cyclique intracellulaire, l'activation de canaux calciques et de multiples kinases intra-cellulaires (Pagotto *et al.*, 2006).

Le système endocannabinoïde est normalement activé à la demande. Dans l'obésité, l'hypothèse est que ce système est hyperactif. Les causes et les mécanismes précis de cette hyperactivité ne sont cependant pas du tout connus. L'hyperactivité du système endocannabinoïde entraînerait une augmentation de la prise alimentaire, une augmentation de la lipogenèse au niveau des adipocytes et des hépatocytes, et possiblement une hyperinsulinémie. La conséquence de cette hyperactivité serait une résistance à l'insuline, une intolérance au glucose ou un diabète de type 2 et une dyslipidémie associant un cholestérol-HDL bas et des triglycérides augmentés, toutes les caractéristiques d'un syndrome métabolique.

Les antagonistes des récepteurs CD1 pourraient donc avoir un effet tout à fait favorable sur les altérations cliniques secondaires à l'hyperactivité du système endocannabinoïde.

En pratique, ces antagonistes ont une action anorexigène par leurs effets sur l'hypothalamus et le tractus gastro-intestinal et améliorent le métabolisme glucidique au niveau des organes insulino-sensibles tels que le muscle par augmentation de la captation de glucose, le foie par blocage de la lipogenèse et diminution de la stéatose et les tissu adipeux par stimulation du transporteur du glucose GLUT4 et de l'adiponectine et par inhibition des enzymes lipogéniques (Pagotto *et al.*, 2006). De nombreuses études cliniques, les études RIO, ont montré l'efficacité du rimonabant sur la perte de poids, environ 8 kg après 6 mois de traitement, sur l'hémoglobine glyquée pour les patients diabétiques, environ 0,8 % de diminution après 1 an et sur d'autres paramètres, tels que les lipides, la circonférence abdominale et le degré d'inflammation. La perte pondérale maximale est obtenue après environ 6 à 8 mois de traitement. L'arrêt du traitement mène cependant à une reprise du poids. Le traitement est associé à des effets secondaires particulièrement durant la première année pouvant mener à l'arrêter dans 10 à 15 % des cas. Ces effets secondaires sont surtout des nausées mais aussi, une dépression, de l'anxiété, de l'irritabilité et des insomnies (Pagotto & Pasquali, 2006).

SYSTÈME RÉNINE ANGIOTENSINE ET RÉSISTANCE À L'INSULINE

Il a été postulé que l'angiotensine 2 pourrait être impliquée dans le métabolisme du glucose de manière négative.

tive par de multiples mécanismes ; d'une part en inhibant la sécrétion d'insuline par diminution de la kaliémie et d'autre part en augmentant la résistance à l'insuline au niveau de la signalisation de son récepteur, en induisant un stress oxydatif, en diminuant le flux sanguin au niveau musculaire, en augmentant l'activité du système nerveux sympathique et en inhibant la différenciation adipocytaire (Pershad Singh, 2006). Les substances inhibant le système rénine-angiotensine utilisées comme anti-hypertenseurs pourraient donc moduler favorablement l'homéostasie glucidique. De nombreuses études ont suggéré un tel effet bien que le sujet reste très controversé ; la récente étude DREAM n'a pas montré d'effet favorable sur la prévention du diabète de type 2 chez les patients intolérants au glucose (The DREAM Trial Investigators, 2006). Certaines substances néanmoins ont non seulement un effet sur le système rénine-angiotensine mais ont aussi une affinité pour le récepteur PPAR γ , par lesquelles agissent les glitazones. En effet, certains antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2, tels que le telmisartan, sont capables d'activer le récepteur PPAR γ et d'améliorer de manière substantielle l'homéostasie du glucose chez les patients diabétiques de type 2 (Kurtz, 2006). Cette option thérapeutique, bien que certainement insuffisante dans le traitement du diabète de type 2, pourrait contribuer de manière efficace à réduire la résistance à l'insuline, et en association avec d'autres substances anti-diabétiques orales, jouer un rôle bénéfique.

SUBSTANCE ACTIVANT L'AMP KINASE

L'AMP kinase est une enzyme que l'on peut qualifier de senseur énergétique de la cellule. C'est une enzyme formée de trois sous-unités, les sous-unités α , β et γ , capables, lorsque la balance énergétique est en déséquilibre, d'activer les processus menant à une augmentation de la production ou de la dépense énergétique. L'AMP kinase est une enzyme ubiquitaire. Elle peut être activée par deux hormones fondamentales dans la régulation de l'insulino-sensibilité, la leptine et l'adiponectine, toutes deux produites par le tissu adipeux. L'activation de l'AMP kinase au niveau hépatique conduit à une diminution de la production de glucose, de la synthèse des lipides et à une augmentation de l'oxydation des lipides ; au niveau du muscle squelettique, à une augmentation de la captation de glucose, de l'oxydation des lipides et de la biogenèse mitochondriale ; au niveau du tissu adipeux, à une diminution de la lipolyse et de la lipogenèse ; au niveau du pancréas, à une diminution de la sécrétion d'insuline. Au niveau périphérique, l'activation de l'AMP kinase mène donc à une augmentation de la sensibilité à l'insuline, une diminution des taux de glucose, des lipides et de l'adiposité. Au niveau central par contre, la diminution de la prise alimentaire résulte d'une inhibition de l'AMP kinase par la leptine (Long & Zierath, 2006). L'AMP kinase est donc une cible thérapeutique potentielle extrêmement intéressante pour le futur. Bien entendu, des analogues de l'adiponectine et de la leptine,

connues pour activer l'AMP kinase des organes périphériques, sont en développement. Néanmoins d'autres substances ont récemment été démontrées activer l'AMP kinase et être utiles dans le traitement du diabète de type 2. Le mécanisme d'action de la metformine, une substance connue depuis une cinquantaine d'années, vient d'être récemment démontré. La metformine active en effet une enzyme, la LKB1, qui est une kinase dont la cible est justement l'AMP kinase. Les souris diabétiques ayant une inactivation homozygote du gène codant pour la LKB1 n'ont aucun effet métabolique à la suite de l'administration de la metformine. Outre la metformine, les polyphénols peuvent aussi activer la phosphorylation de l'AMP kinase, comme le resvératrol (Zang *et al.*, 2006). En fait, ces substances sont deux cent fois plus puissantes que la metformine pour activer l'AMP kinase. L'administration de resvératrol chez les souris diabétiques mène à une diminution de la glycémie, du cholestérol, des triglycérides et de la stéatose hépatique. En outre, on note une amélioration considérable de l'artériosclérose en réponse aux polyphénols (Zang *et al.*, 2006). Une autre substance activant l'AMP kinase est la berbérine, extraite de différentes plantes qui ont été utilisées dans la médecine traditionnelle chinoise pour le traitement des diarrhées. Comme les polyphénols, la berbérine active la phosphorylation de l'AMP kinase avec pour conséquence une augmentation de la translocation des transporteurs du glucose au niveau de la membrane plasmique musculaire. En outre, les souris diabétiques traitées avec la berbérine ont une diminution de la glycémie et des triglycérides ainsi qu'une perte significative de poids par rapport aux souris témoins (Lee *et al.*, 2006).

Il est très probable que, dans le futur, l'AMP kinase représente une cible-clé pour le développement de nouveaux traitements.

LE RÔLE DE LA 11 β HSD-1 DANS L'INSULINO-RÉSISTANCE

Les glucocorticoïdes modulent de manière importante la sensibilité à l'insuline. Les déterminants principaux des taux de glucocorticoïdes sont la synthèse par les glandes surrénales et le métabolisme du cortisol, en partie transformé en cortisone, hormone inefficace. Néanmoins, cette cortisone peut être réactivée par une enzyme, la 11- β -hydroxy-déshydrogénase de type 1 présente dans plusieurs tissus mais tout particulièrement le foie et le tissu adipeux viscéral, qui transforme la cortisone en cortisol. Cette enzyme dont l'activité pourrait être importante en cas d'obésité abdominale a été impliquée comme facteur contributif au syndrome métabolique. Par conséquent, l'inhibition de cette enzyme pourrait réduire la résistance à l'insuline et le syndrome métabolique. La carbenoxolone, utilisée dans le passé comme médicament anti-ulcéreux, est un inhibiteur de cette enzyme. D'autres substances inhibitrices sont actuellement en développement clinique (Thieringer & Hermanowski-Vosatka, 2005).

MODULATION DE LA SIGNALISATION PAR LE RÉCEPTEUR À L'INSULINE

La liaison de l'insuline à son récepteur entraîne une cascade d'activations de différentes kinases dont les effets aboutiront à une augmentation de la captation de glucose, de la synthèse de glycogène et des protéines, à des effets sur la différenciation et la croissance cellulaire et à une inhibition de la gluconéogenèse. Une activation persistante des kinases par l'insuline est cependant régulée par des phosphatases empêchant ainsi des effets métaboliques et anaboliques néfastes (Taniguchi *et al.*, 2006).

Ces phosphatases peuvent agir à différents niveaux, sur le récepteur à l'insuline lui-même mais aussi sur d'autres kinases plus distalement. Ainsi l'inhibition des ces phosphatases, notamment PTP-1B, PTEN, SHIP-1 et 2 conduisent à une augmentation très importante de la sensibilité à l'insuline mais aussi parfois à des effets secondaires pervers comme une dérégulation de la croissance cellulaire. De nombreuses substances inhibitrices des phosphatases PTP-1B et PTEN sont en développement mais la balance entre effets bénéfiques et secondaires restera difficile à établir (Lazar & Saltiel, 2006).

INFLAMMATION ET RÉSISTANCE À L'INSULINE

L'obésité est un état inflammatoire (Savage *et al.*, 2005). En effet de nombreuses cytokines participant à l'inflammation et à la résistance à l'insuline sont augmentées dans le sang périphérique provenant du foie et des macrophages qui infiltrent le tissu adipeux. Les cytokines qui ont été particulièrement impliquées dans l'inflammation sont le TNF- α , la résistine, les interleukines et le MCP-1. Ces cytokines agissent au niveau hépatique en activant le facteur de transcription NF- κ B qui lui-même va activer des gènes codant pour des marqueurs et des médiateurs inflammatoires, perpétuant ainsi le cercle vicieux de l'inflammation. Si l'aspirine et les substances anti-TNF- α ont déjà été démontrées efficaces pour diminuer la résistance à l'insuline, d'autres substances sont en développement avec pour cible les nombreux médiateurs impliqués dans l'inflammation.

CONCLUSION

Malgré la disponibilité actuelle de traitements anti-diabétiques oraux diminuant la résistance à l'insuline, tels que la metformine et les glitazones qui toutes deux activent indirectement l'AMP kinase, le traitement du diabète de type 2 reste insatisfaisant. De nouvelles substances prometteuses apparaissent sur le marché actuellement, avec pour cible la régularisation de la prise alimentaire, comme le rimonabant et les analogues du

GLP-1, qui en plus stimulent la sécrétion d'insuline. D'autres substances, qui pourront compléter les traitements actuels sur des cibles aussi variées que les glucocorticoïdes, l'inflammation et la signalisation de l'insuline, nous permettront certainement de mieux prendre en charge le diabète de type 2 et ses complications.

BIBLIOGRAPHIE

- Cone R., Studies on the physiological functions of the melanocortin system. *Endocrine Rev.*, 2006, 27, 736-749.
- Kurtz T., New treatment strategies for patients with hypertension and insulin resistance. *Am. J. Med.*, 2006, 119 (5A), 24S-30S.
- Lazar D. & Saltiel A., Lipid phosphatases as drug discovery targets for type 2 diabetes. *Nature Rev./Drug Discovery*, 2006, 5, 333-342.
- Lee Y., Kim W., Kim K., Yoon M., Cho H., Shen Y., Ye J., Lee C., Oh W., Kim C., Hohnen-Behrens C., Gosby A., Kraegen E., James D. & Kim J., Berberine, a natural plant product, activates AMP-activated protein kinase with beneficial metabolic effects in diabetic and insulin-resistant states. *Diabetes*, 2006, 55, 2256-2264.
- Long Y. & Zierath J., AMP-activated protein kinase signaling in metabolic regulation. *The Journal of Clinical Investigation*, 2006, 116 (7), 1776-1783.
- Melnikova I. & Wages D., Anti-obesity therapies. *Nature Rev.*, 2006, 5, 369-370.
- Murphy K., Dhillon W. & Bloom S., Gut peptides in the regulation of food intake and energy homeostasis. *Endocrine Rev.*, 2006, 27, 719-727.
- Pagotto U., Marsicano G., Cota D., Lutz B. & Pasquali R., The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocrine Rev.*, 2006, 27, 73-100.
- Pagotto U. & Pasquali R., The role of the endocannabinoid pathway in metabolism and diabetes. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes*, 2006, 13, 171-178.
- Pershad Singh H., Treating the metabolic syndrome using angiotensin receptor antagonists that selectively modulate peroxisome proliferator-activated receptor- γ . *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2006, 38, 766-781.
- Savage D., Petersen K. & Schulman G., Mechanisms of insulin resistance in humans and possible links with inflammation. *Hypertension*, 2005, 45, 828-833.
- Schinner S., Scherbaum W. A., Bornstein S. R. & Barthel A., Molecular mechanisms of insulin resistance. *Diabet. Med.*, 2005, 22, 674-682.
- Taniguchi C., Emanuelli B. & Kahn C., Critical nodes in signaling pathways: insights into insulin action. *Nature, Rev./Molecular Cell Biology*, 2006, 7, 85-96.
- The DREAM Trial Investigators, Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 355, 1551-1562.
- Thieringer R. & Hermanowski-Vosatka A., Inhibition of 11 β -HSD1 as a novel treatment for the metabolic syndrome: do glucocorticoids play a role? *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, 2005, 3 (5), 911-924.
- Zang M., Shanqin X., Maitland-Toolan A., Zuccollo A., Hou X., Jiang B., Wierzbicki M., Verbeuren T. & Cohen R., Polyphenols stimulate AMP-activated protein kinase, lower lipids, and inhibit accelerated atherosclerosis in diabetic LDL receptor-deficient mice. *Diabetes*, 2006, 55, 2180-2191.