

Diabète de type II (1)

Physiopathologie

Points à comprendre

Le diabète de type II concerne environ 2 % de la population française. Il résulte à la fois d'un déficit de l'insulino-sécrétion et d'une insulino-résistance. Il est associé à une obésité dans 80 % des cas. Il est le plus souvent polygénique résultant de l'association d'une prédisposition génétique et de facteurs environnementaux, en particulier le surpoids, la sédentarité, plus accessoirement la nature des glucides et des lipides de l'alimentation.

Le diabète de type II résulte de l'association d'un déficit de sécrétion d'insuline et d'un déficit de l'action de l'insuline. Ces deux déficits sont en partie génétiquement déterminés, mais des facteurs environnementaux interviennent, en particulier nutritionnels et le manque d'activité physique. Le déficit de l'insulino-sécrétion (pulsatilité, pic précoce de sécrétion de l'insuline) est probablement dû à une anomalie de un ou plusieurs maillons des voies de régulation de l'insulino-sécrétion (glucokinase, mitochondrie, canaux ioniques, facteurs de transcription, etc.). Lorsque le diabète s'aggrave viennent se surajouter les phénomènes de glucotoxicité et de lipotoxicité.

La production hépatique de glucose est excessive du fait d'une néoglucogénèse accrue et d'une surexpression relative de la glucose 6 phosphatase par rapport à la glucokinase. L'augmentation de la production hépatique de glucose à jeun explique l'hyperglycémie basale.

Le principal tissu siège de l'insulino-résistance périphérique est le muscle squelettique. Il existe un déficit de transport du glucose associé à un déficit de la synthèse de glycogène. Le déficit d'oxydation du glucose est moins marqué et en partie expliqué par la compétition glucose-acides gras. Une partie des anomalies observées de l'insulino-sécrétion et de la sensibilité à l'insuline résulte de l'hyperglycémie chronique et de troubles chroniques du métabolisme lipidique. La surexpression ou l'invalidation de gènes codant pour des enzymes impliqués dans le métabolisme du glucose n'entraînent pas de diabète, mais seulement une intolérance au glucose.

La glucotoxicité doit être prise en compte, car son effet néfaste est réversible avec la normalisation glycémique. L'environnement alimentaire lipidique, l'excès de poids et l'inactivité physique sont des facteurs aggravants de

l'insulino-résistance et doivent être pris en compte à titre préventif, en particulier chez les individus prédisposés.

A savoir absolument

Les rôles respectifs de l'insulino-résistance et des troubles de la sécrétion d'insuline dans le diabète de type II

L'OMS caractérise le diabète de type II comme dû à « un déficit variable de l'insulino-sécrétion associé à un déficit variable de la sensibilité à l'insuline ». Cette définition montre que cette forme de diabète n'a pas un mécanisme physiopathologique univoque. Le mot variable associé à chacun des déficits ajoute un élément de complexité.

Troubles de la sécrétion d'insuline dans le diabète de type II

Il n'existe pas de diabète sans atteinte de la cellule β pancréatique. Les preuves de cette assertion sont multiples. Tous les patients présentant une obésité massive, voire extrême ne développent pas un diabète. Dans des modèles de souris où une insulino-résistance périphérique majeure a été créée par l'invalidation du gène codant un maillon important de la transduction du message insulinaire (souris IRS-1 $-/-$), la tolérance au glucose est normale.

Le diabète de type II a une propension spontanée à s'aggraver. Dans l'étude « UKPDS », destinée à évaluer l'effet de la qualité du contrôle glycémique sur les complications, l'aggravation spontanée était directement corrélée à une perte du capital sécrétoire appréciée par la mesure du peptide-C après stimulation par le glucagon. Les variations de la sensibilité n'étaient pas en cause.

Le défaut de sécrétion d'insuline joue un rôle important à tous les stades du diabète de type II. Cependant, si l'épuisement de l'insulino-sécrétion est une constante des formes de diabète avéré et évolué, les anomalies

sécrétoires sont beaucoup plus hétérogènes pour les stades précoces de la maladie. Les divergences observées tiennent probablement aux moyens d'investigation explorant des mécanismes différents et à des groupes ou populations de malades dissemblables.

Les anomalies de la sécrétion insulínique dans les stades précoces de la maladie

Chez les sujets dont la tolérance au glucose est peu altérée, la relation entre l'insulino-sécrétion et la glycémie à jeun suit une courbe ascendante, puis descendante appelée « courbe de Starling ». Jusqu'à une valeur de 1,30 g/l, l'insulinémie croît avec la glycémie. Mais au-delà de cette valeur-seuil, l'insulino-sécrétion s'effondre avec l'ascension glycémique. Ceci est vrai à jeun comme après une charge orale de glucose où la glycémie moyenne suit le même type de courbe (fig. 1, 2 et 3).

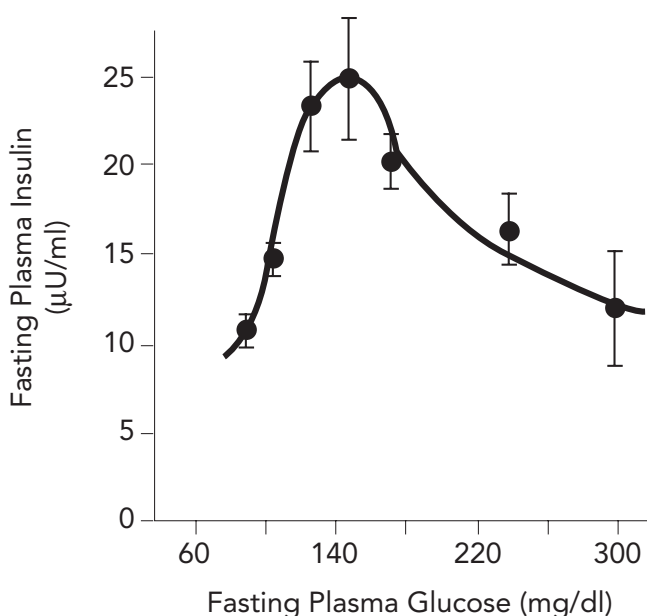


Figure 1

Relation entre la glycémie et l'insulinémie à jeun chez des sujets avec degrés variés d'hyperglycémie. D'après De Fronzo.

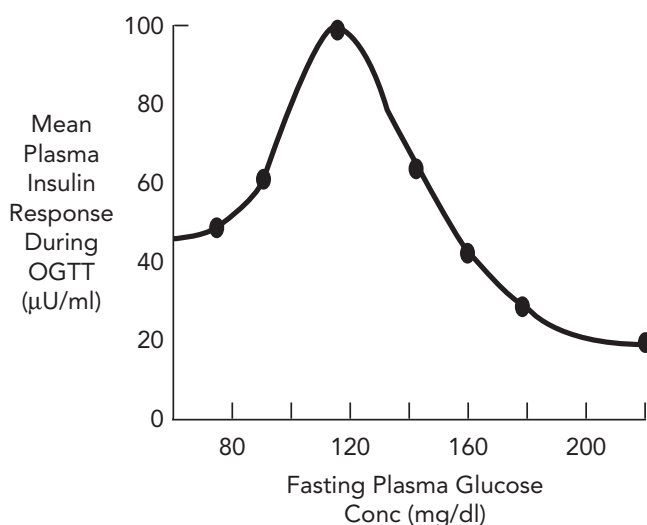


Figure 2

Courbe de Starling du pancréas pour la sécrétion d'insuline. Réponse glycémique moyenne à une hyperglycémie orale en fonction de la glycémie à jeun des sujets étudiés. D'après De Fronzo.

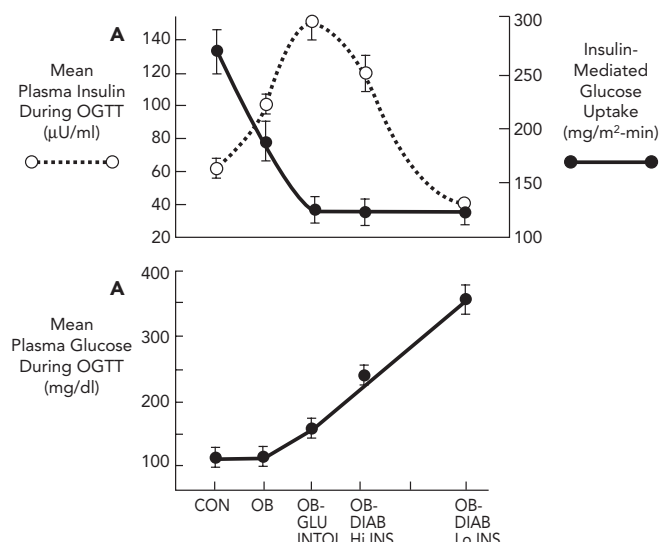


Figure 3

Relation entre l'insulinémie, la glycémie et la sensibilité à l'insuline chez des sujets normaux (CON), des obèses non diabétiques (OB), des obèses intolérants au glucose (OB-GLU intol), des obèses diabétiques hyperinsulinémiques (OB-DIAB-Hi INS), des obèses diabétiques hypoinsulinémiques (OB-DIAB Lo INS). D'après De Fronzo.

On remarquera que le seuil de transition qui marque l'incapacité de la cellule β à s'adapter à l'hyperglycémie est très proche de la définition actuelle du diabète (1,26 g/l). On peut en déduire que tout diabétique avéré est insulino-pénique au moins relativement. Il existe aussi des anomalies, non plus quantitatives, mais qualitatives de la sécrétion de l'insuline chez les patients à un stade précoce du diabète de type II. Les patients diabétiques et les sujets à risque sont caractérisés par un trouble fonctionnel particulier, la perte de la réponse insulínique précoce à un stimulus « glucose ». Lors de l'hyperglycémie provoquée par voie veineuse, la décharge d'insuline des 10 premières minutes est altérée. Tout se passe comme si la cellule β était incapable de reconnaître son stimulus physiologique pour mettre en jeu la libération des granules d'insuline. La sensibilité à d'autres sécrétagogues (glucagon, arginine, sulfamides) est intacte, et la réponse tardive au glucose est longtemps conservée. La cellule alpha, sécrétrice de glucagon, semble souffrir de la même cécité vis-à-vis du glucose, puisqu'elle est incapable de freiner sa sécrétion quand la glycémie s'élève. D'autres anomalies fines de l'insulino-sécrétion ont aussi été associées aux stades précoces du diabète de type II. Il s'agit de la perte du rythme oscillatoire rapide de la sécrétion d'insuline et d'une élévation du rapport molaire proinsuline/insuline dans le plasma.

Mécanismes de la perte de sécrétion insulínique au cours de l'évolution du diabète, les « gluco- et lipo-toxicités »

Indépendamment des anomalies primitives de la cellule β, le diabète lui-même et ses conséquences métaboliques altèrent le potentiel insulino-sécréteur. Cette altération porte à la fois sur la fonction (avec une réversibilité possible) et sur le stock de cellules β (étape de non-retour). L'hyperglycémie chronique crée les conditions d'une « glucotoxicité » et les altérations métaboliques complexes une « lipotoxicité ».

Le substratum génétique des altérations de l'insulino-sécrétion dans le diabète de type II est-il connu ?

La génétique du diabète de type II dans sa forme habituelle, polygénique, demeure inconnue. L'étude des formes monogéniques, plus aisée, a apporté des connaissances importantes sur les mécanismes pouvant conduire à des défauts de la sécrétion d'insuline. Les diabètes MODY sont des diabètes non-insulino-dépendants à début précoce dont la transmission familiale évoque un gène autosomique dominant. Cette forme est hétérogène et l'on distingue au moins 5 maladies différentes. La plus fréquente est le MODY 2 (60 % des cas de MODY en France). Elle est due à une anomalie du gène codant la glucokinase. Cette enzyme, présente dans les cellules β et aussi dans le foie, catalyse la phosphorylation du glucose en glucose - 6-phosphate, étape préalable à son effet insulino-sécréteur. Son K_m élevé permet l'équilibre instantané de la concentration extra et intracellulaire de glucose, ce qui en fait un véritable « *glucose sensor* » pour les valeurs physiologiques de la glycémie. Le MODY 2 est un diabète assez bénin, caractérisé par une élévation isolée de la glycémie à jeun liée au fait que la cellule β est moins sensible au glucose. D'autres formes de diabètes monogéniques font intervenir le fonctionnement mitochondrial ou des facteurs de transcription spécifiques de la cellule β .

Ces formes monogéniques nous apprennent qu'un diabète peut survenir dans des circonstances diverses : anomalie sur la voie métabolique qui conduit du signal glucose vers la libération d'insuline, altération d'un facteur de transcription qui contrôle la synthèse d'enzymes ou de transporteurs ou bien qui permet la différenciation de la cellule β .

Insulino-résistance et diabète de type II

Production hépatique de glucose

Le matin à jeun, la production hépatique de glucose (PHG) du diabétique de type II est augmentée (+ 20 % environ par rapport à un sujet en bonne santé). De plus, la PHG est étroitement corrélée à l'hyperglycémie. Cette corrélation suggère que l'élévation de la PHG détermine l'hyperglycémie à jeun au cours du diabète de type II. L'augmentation de la PHG résulte d'une augmentation de la néoglucogénèse non compensée par la baisse de la glycogénolyse. L'augmentation de la néoglucogénèse résulte de 3 mécanismes ; a) une augmentation de la glucagonémie ; b) un afflux des précurseurs glucoformateurs ; c) une augmentation de la disponibilité des acides gras libres circulants. L'augmentation de la glucagonémie stimule l'expression des gènes codant pour les enzymes de la néoglucogénèse, en particulier la phosphoenolpyruvate kinase (PEPCK). L'afflux des précurseurs glucoformateurs résulte de la lipolyse (afflux de glycéról) accrue due à la moindre inhibition de la lipase hormono-sensible du tissu adipeux, et au recyclage accru du lactate au niveau musculaire (cycle de Cori). L'augmentation de la disponibilité des acides gras libres circulants résulte de la moindre inhibition de la lipase adipocytaire (insulino-résistance du tissu adipeux). L'augmentation des AGL circulants s'accompagne d'une augmentation de leur afflux au foie où ils sont oxydés. L'oxydation intra-hépatique des acides gras fournit l'acétyl-CoA, l'énergie (ATP) et le NADH nécessaires au fonctionnement de la néoglucogénèse. La seule élévation de la néoglucogénèse n'explique pas l'augmentation de la PHG. En effet, chez

le sujet normal, lorsque l'on stimule la néoglucogénèse, la PHG n'augmente pas. Ce phénomène est appelé auto-régulation de la PHG. En fait, au cours du diabète de type II, il existe une surexpression de la glucose 6 phosphatase et une sous-expression de la glucokinase. Ces anomalies favorisent l'orientation du glucose 6 phosphate produit en excès par l'augmentation de la néoglucogénèse vers la formation de glucose qui est exporté dans la circulation.

En période post-prandiale, en réponse à l'hyperglycémie et à l'hyperinsulinémie, la production endogène de glucose est moins inhibée chez le diabétique de type II que chez le sujet en bonne santé. Ceci est probablement dû à la fois au fait que la néoglucogénèse est moins inhibée et à la moindre inhibition par l'insuline de l'activité de la glucose 6 phosphatase. Cette moindre inhibition de la PHG en réponse à un repas est responsable à elle seule de l'hyperglycémie post-prandiale excessive. En effet, l'absorption intestinale des glucides n'est pas altérée, et l'utilisation totale du glucose n'est pas différente de celle du sujet normal car l'hyperglycémie plus importante compense le déficit de sensibilité à l'insuline des tissus périphériques (*cf. infra*).

Insulino-résistance

L'insulino-résistance se définit comme la nécessité d'un excès d'insuline pour obtenir une réponse à l'hormone quantitativement normale. Elle se traduit par une moindre efficacité de l'insuline sur ses tissus cibles.

L'insulino-résistance au cours du diabète de type II concerne le foie et les tissus périphériques insulino-dépendants (muscle squelettique et tissu adipeux). L'insulino-résistance hépatique se traduit par une moindre capacité de l'insuline à inhiber la PHG pour les raisons sus-décrites (néoglucogénèse excessive peu sensible à l'insuline ; surexpression de la glucose 6 phosphatase). L'insulino-résistance des tissus utilisateurs de glucose se traduit par une moindre capacité de l'hyperinsulinémie à stimuler l'utilisation du glucose en euglycémie. Le principal tissu responsable du déficit d'utilisation du glucose est le muscle squelettique (déficit de 50 % par comparaison au sujet normal). Il est difficile d'affirmer, en raison de difficultés méthodologiques *in vivo*, s'il existe un déficit du transport du glucose seul ou associé à un déficit de phosphorylation par l'hexokinase II (enzyme qui transforme le glucose en glucose 6 phosphate). Le transporteur du glucose responsable de l'entrée de glucose en hyperinsulinémie est GLUT4. Ce transporteur migre sous l'effet de l'insuline à partir d'un pool intracytoplasmique vers la membrane. Ce phénomène est appelé translocation du transporteur. Au cours du diabète de type II, le nombre total de transporteurs (cytoplasme plus membranes) est normal. C'est vraisemblablement le phénomène de translocation (ou le trafic intracellulaire) qui est altéré. La phosphorylation du glucose est aussi altérée (- 60 % environ). Un défaut d'activité basale et en réponse à l'insuline de l'hexokinase II a été mis en évidence dans le muscle de diabétique de type II ainsi que chez leurs apparentés, ce qui suggère une origine génétique.

En aval du transport-phosphorylation, il existe un déficit du métabolisme intracellulaire du glucose qui porte à la fois sur l'oxydation et le stockage (synthèse de glycogène). Le déficit d'oxydation (- 20 % environ par comparaison au sujet non diabétique) a été mis en évidence au moyen de la calorimétrie indirecte couplée au clamp hyperinsulinémique. Le déficit d'oxydation résulte d'un

déficit d'activation de la pyruvate deshydrogénase mitochondriale par l'insuline. Ce déficit d'activité de la pyruvate deshydrogénase résulte d'un excès d'oxydation des acides gras libres, en particulier chez le diabétique de type II obèse. L'excès d'oxydation des acides gras libres résulte de deux mécanismes : a) l'accroissement du flux des AGL circulants secondaire lui-même à une lipolyse adipocytaire accrue (insulino-résistance de la lipase hormono-sensible du tissu adipeux) ; b) l'excès d'oxydation des AGL provenant de la libération *in situ* dans le muscle des AGL contenus dans les stocks de triglycérides intramusculaires.

Le déficit de stockage du glucose (- 40 % à - 50 %) concerne exclusivement la synthèse de glycogène dans le muscle ; il a été mis en évidence par la résonance magnétique nucléaire lors d'un clamp hyperinsulinémique hyperglycémique (l'hyperglycémie a été choisie car le stockage de glycogène dans la vie quotidienne survient en période post-prandiale pendant laquelle cohabitent une hyperinsulinémie et une hyperglycémie). Le défaut de stockage du glycogène est lié à un déficit d'activation de la glycogène synthétase musculaire. Ce déficit est observé chez des apparentés des diabétiques de type II, ce qui suggère qu'il pourrait être d'origine génétique.

Glucotoxicité

La normalisation de la glycémie améliore l'insulino-résistance chez les diabétiques de type II, quelle que soit la manière de l'obtenir (insuline, hypoglycémifiants oraux, diététique). Ceci indique qu'il existe une composante de l'insulino-résistance qui est acquise en plus de l'insulino-résistance d'origine génétique.

Facteurs alimentaires, exercice physique et diabète de type II

Les deux principaux facteurs environnementaux qui favorisent le diabète chez les sujets génétiquement prédisposés sont le surpoids et la sédentarité. À côté de ces deux facteurs, la nature des glucides et des lipides de l'alimentation peut jouer un rôle. Les glucides ne créent pas de diabète *de novo*. Ils peuvent seulement être hyperglycémifiants chez des sujets à très fort risque de diabète soit par leur hérédité, soit par leur âge. Les études épidémiologiques semblent indiquer que la nature des glucides ingérés intervient toutefois ; les aliments à fort index glycémique et pauvres en fibres pourraient être diabétogènes chez les sujets fortement prédisposés au diabète. Pour les lipides, les acides saturés pourraient favoriser le diabète en aggravant l'insulino-résistance ou en la favorisant. Il existe une relation inverse entre la sensibilité à l'insuline et la teneur en acides gras saturés des phospholipides membranaires musculaires, cette teneur étant en partie déterminée par la nature des graisses consommées.

Pour approfondir

Le diabète subit actuellement un intense démembrement nosographique grâce aux progrès de la génétique moléculaire. Il apparaît plutôt comme un syndrome répondant à une multitude de maladies. Si l'expression biologique, l'hyperglycémie, et ses conséquences, les complications, paraissent communes, la physiopathologie est elle diverse. La classification actuelle proposée par l'OMS distinguant diabète de type I, maladie auto-immune,

diabète de type II, association d'un déficit sécrétoire insulinaire et d'une insulino-résistance et diabètes secondaires (pancréatopathies, endocrinopathies) est en train de se lézarder. En effet, le diabète de type II paraît lui aussi regrouper un ensemble de maladies différentes. Des formes monogéniques ont pu être identifiées. Il s'agit des diabètes MODY (Maturity Onset type Diabetes in the Young) ou des diabètes secondaires à des cytopathies mitochondriales. Il est probable que la forme classique, dont le caractère multifactoriel faisant interagir plusieurs gènes de susceptibilité et des facteurs environnementaux est connu, va subir le même démembrement dans les années qui viennent. Il est aussi possible que les associations de ces facteurs diabétogènes puissent être différentes d'un individu à l'autre. Les enjeux d'une telle approche nosographique sont d'importance puisqu'elle devrait conduire à des traitements déduits de la physiopathologie en cause, à un dépistage des sujets à risque pour les différentes formes de diabète et enfin à une prévention adaptée à chaque cas.

De nombreuses études ont été réalisées, soit chez des apparentés de diabétiques, soit des intolérants au glucose. Une population, les Indiens Pimas, a aussi été particulièrement étudiée du fait de la prévalence extrême de l'obésité et du diabète dans cette ethnie de l'Arizona. Chez les Indiens Pimas, par exemple, l'existence d'un hyperinsulinisme normalisé sur le degré de sensibilité à l'insuline est plus prédictif de diabète que l'hypoinsulinisme. Après 7 ans de suivi, 12 % des sujets relativement hyperinsuliniques à l'entrée de l'étude sont devenus diabétiques, contre seulement 3 % dans le groupe hypoinsulinique. En revanche, dans d'autres séries explorant des populations ou groupes ethniquement différents, le défaut sécrétoire insulinaire est plutôt prédictif du diabète.

La glucotoxicité a été démontrée sur des modèles animaux chez qui une élévation discrète de la glycémie avait été induite par une pancréatectomie partielle ou la perfusion de glucose. Dans ces modèles, il existe une perte des cellules β dans le pancréas et le développement d'un diabète franc. Le mécanisme de la glucotoxicité passe par la régulation de gènes et par des phénomènes de souffrance cellulaire. La sécrétion par les cellules β surstimulées de protéine amyloïde insulaire (hIAP, human Islet Amyloid Protein) conduit à des dépôts fibrillaires d'amylose au contact des îlots, points de départ de phénomènes fibrotiques. La lipotoxicité est un mécanisme connu depuis peu. Il existe dans la cellule β soumise à un environnement diabétique, un détournement des acides gras de l'oxydation vers le stockage de triglycérides. L'accumulation d'acyl-coA conduit à la production de céramides et de peroxyde d'azote (NO) qui entraînent la répression de certains gènes et des altérations de la mitochondrie conduisant à un phénomène d'apoptose cellulaire secondaire. Des données expérimentales sur un modèle animal (rat Zucker fa/fa, rat obèse devenant diabétique) suggèrent que les thiazolidinediones, ligands du récepteur PPAR gamma doués d'effets hypoglycémifiants, pourraient s'opposer à cette lipotoxicité et à la perte de cellules β . Il reste à vérifier si ceci est aussi vrai chez l'homme.

Les autres formes de MODY sont en général plus sévères dans leur expression clinique. Elles sont dues à des mutations de facteurs de transcription de la famille HNF (Hepatic Nuclear Factor) représentés aussi dans la cellule β . Le plus fréquent est le MODY 3 (20 à 50 % des MODY), dû à une anomalie sur le gène HNF-1 α . Le début peut être tardif. L'insulino-dépendance est souvent rapide sinon même parfois inaugurale (« pseudo type 1 »). Les autres MODY sont plus rares ; MODY 1 (HNF-4 α), MODY 5 (HNF-1 β). Des anomalies d'un autre facteur de transcription spécifique de la cellule β ont aussi été associées à des cas de diabète. Il s'agit du facteur PDX-1 ou IPF-1 impliqué dans le développement et la différenciation de la cellule β . Dans sa forme homozygote, l'anomalie conduit à une agénésie pancréatique et dans sa forme hétérozygote à un diabète de type II (MODY 4). Dans les formes monogéniques, il faut aussi inclure les diabètes par cytopathie mitochondriale, s'intégrant dans un tableau associant diabète non-insulino-dépendant (au moins transitoirement) et surdité de transmission matrilineaire (MIDD, Maternally Inherited Diabetes and Deafness). Les muta-

tions (A3243G ou A14709T pour les plus fréquentes) portent sur l'ADN mitochondriale entraînant des altérations de fonctionnement de la chaîne respiratoire et de la production d'ATP. On peut imaginer que le manque d'ATP retentisse sur la phosphorylation du glucose et sur la fermeture des canaux potassiques ATP dépendants nécessaires pour la libération d'insuline induite par le glucose. Pour être complet, il convient enfin de rappeler que environ 10 % des diabétiques non-insulino-dépendants ne souffrent pas d'un diabète de type II, mais d'un diabète de type I dans sa forme lentement progressive (LADA, Latent Autoimmune Diabetes in Adults) caractérisée par la présence d'anticorps anti-îlots (anti-GAD, anti-Tyrosine phosphatase IA-2).

La moindre inhibition de la lipolyse adipocytaire chez le diabétique de type II est responsable d'une élévation du taux des AGL circulants au cours de la journée. Cette élévation est associée à un accroissement du flux de ces acides gras qui sont captés par le muscle et par le foie. Dans le muscle, les AGL entrent en compétition avec le glucose, c'est ce que l'on appelle le cycle glucose-acides gras ; dans le foie, l'oxydation excessive des acides gras captés entretient une néoglucogénèse excessive. L'inhibition de la pyruvate déshydrogénase dans le muscle est expliquée par l'excès d'acétyl CoA et de NADH produits par l'excès d'oxydation des acides gras. Les stocks de triglycérides musculaires sont excessifs chez le diabétique de type II obèses et il existe une corrélation entre les stocks intramusculaires de triglycérides et le degré d'insulino-résistance.

La glycogène synthétase musculaire est activée par une cascade de phosphorylations-déphosphorylations. Elle est activée par l'insuline via l'activation de la glycogène synthétase phosphatase ; un déficit d'activation de cette dernière pourrait être responsable du déficit d'activation de la glycogène synthétase par l'insuline. Il est à noter que la resynthèse de glycogène qui fait suite à la déplétion des stocks de glycogène induite par l'exercice n'est pas altérée chez le diabétique de type II. Le déficit d'activation de la glycogène synthétase concerne donc seulement l'activation par l'insuline. Un mécanisme autre que génétique a été proposé pour expliquer le déficit d'activation de la glycogène synthétase musculaire. Ce mécanisme impliquerait les stocks de glycogène eux-mêmes. En effet, le glyco-

gène inhibe sa propre synthèse en inhibant la glycogène synthétase. Le déficit d'oxydation du glucose observé chez le diabétique obèse orienterait le glucose vers la synthèse de glycogène. La réplétion chronique excessive des stocks de glycogène inhiberait en retour la synthèse de glycogène rendant compte du déficit de stockage lors d'une charge orale de glucides ou en hyperglycémie-hyperinsulinémie.

Le nombre et l'affinité des récepteurs dans les principaux tissus concernés par l'insulino-résistance, à savoir le foie et le muscle, ne sont pas affectés au cours du diabète de type II. Des mutations du récepteur ont été mises en évidence ici ou là chez certains patients, mais elles ne peuvent rendre compte de l'immense majorité des cas. Une diminution de l'activité tyrosine kinase du récepteur a été rapportée dans les différents tissus, mais elle apparaît secondaire à l'hyperglycémie chronique et non primitive. Assez clairement, le déficit de signalisation de l'insuline siège au-delà du récepteur. La phosphorylation de IRS-1 et l'activation de la PI 3 kinase en réponse à l'insuline sont profondément altérées au cours du diabète de type II. Cependant, il faut noter que cette altération existe aussi au cours de l'obésité, mais à un degré moindre.

Les mécanismes proposés de la glucotoxicité sont de plusieurs ordres. L'accumulation de métabolites intracellulaires conduirait à une altération du transport du glucose. L'hyperglycémie s'accompagne d'une augmentation de la formation de glucose 6 phosphate, qui est métabolisé en glucosamine 6 phosphate et en UDP-N-acétylglucosamine par la glutamine-fructose-6-phosphate-amidotransférase. La surexpression de cette enzyme chez la souris induit une insulino-résistance caractérisée par une diminution de GLUT4. Une autre hypothèse est une augmentation de l'activité de la protéine kinase C qui conduirait à une phosphorylation des résidus sérine/thréonine de la sous-unité β du récepteur et à une diminution de l'activité tyrosine kinase.

Pour en savoir plus

Girard J. - *Fondements physiopathologiques du diabète de type II. La Revue du Praticien*, 1999; **49**, 22-9.