

Paris, le mercredi 20 février 2013

## Information presse

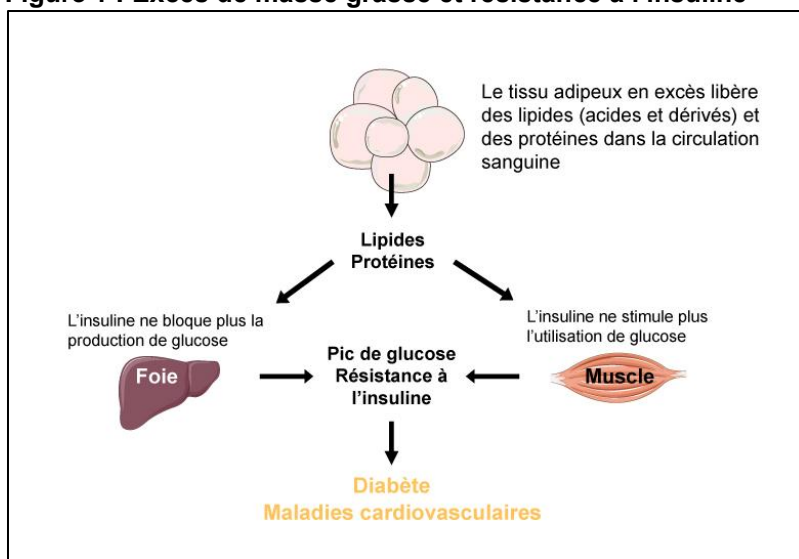
### Obésité et sensibilité à l'insuline : la piste de la lipolyse

La résistance du foie et du muscle squelettique à l'action de l'insuline est un phénomène précoce dans le développement du diabète de type 2. L'équipe Inserm du "laboratoire de recherche sur les obésités" dirigé par Dominique Langin au sein de l'"Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires" (Inserm / Université Toulouse III - Paul Sabatier), montre grâce à des résultats publiés cette semaine, l'association entre la lipolyse (mobilisation des graisses en réponse à un besoin d'énergie de l'organisme) et la sensibilité à l'insuline chez l'Homme. Les chercheurs montrent aussi chez la souris que la diminution de la lipolyse, par modification génétique ou traitement pharmacologique, améliore l'action de l'insuline sur le métabolisme du glucose dans le foie et le muscle. L'inhibition de la lipolyse pourrait être utilisée dans le traitement de la résistance à l'insuline chez les personnes obèses.

Les résultats sont accessibles sur le [site de la revue Plos Biology](#) le 19 février 2013.

L'insuline est une hormone qui contrôle le taux de glucose dans le sang en contrôlant sa production par le foie et son utilisation par le muscle. Lorsque l'organisme a besoin d'énergie, en cas de jeûne ou d'exercice physique par exemple, les triglycérides stockés dans le tissu adipeux sont mobilisés sous la forme d'acides gras grâce à la lipolyse adipocytaire. Dans ce cas, les acides gras ont une action favorable puisqu'ils fournissent de l'énergie.

Figure 1 : Excès de masse grasse et résistance à l'insuline



Mais ces acides gras peuvent également avoir une action délétère. Quand ils sont présents en trop grande quantité, comme dans le cas de l'obésité, ils se déposent au niveau des organes périphériques et perturbent l'action de l'insuline. D'autres lipides et des protéines produites par le tissu adipeux en excès sont également impliqués dans le développement de la résistance à l'insuline. (Figure 1 ci-contre)

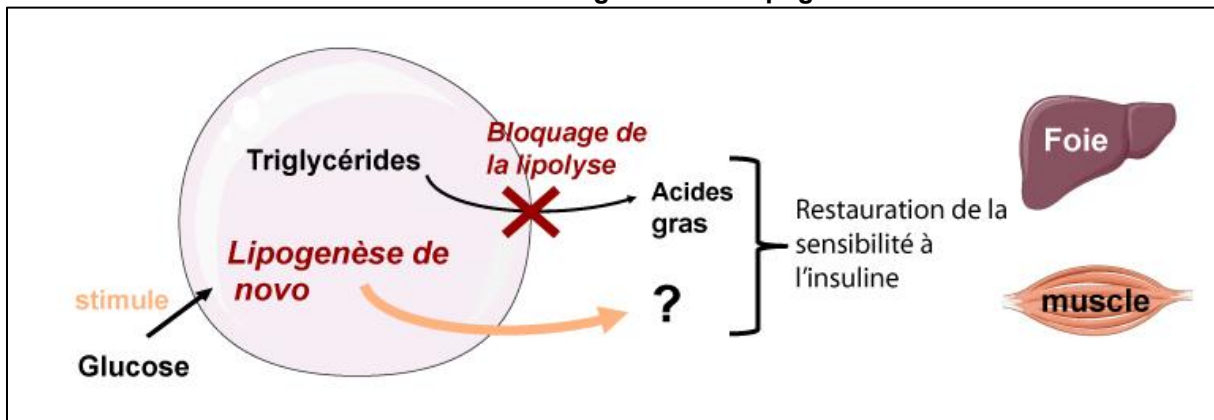
Au sein de l'Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires (I2MC, Toulouse), l'équipe du Professeur Langin (Inserm, Université Toulouse III - Paul Sabatier, Hôpitaux de Toulouse), en collaboration avec d'autres équipes de l'I2MC et des équipes suédoises (Karolinska Institutet à Stockholm et Université de Lund), cherchent des moyens de traiter la résistance à l'insuline, une stratégie thérapeutique qui permettrait d'éviter l'apparition du diabète chez les personnes obèses.

Dans cette étude, ils ont mis en évidence chez la souris que la diminution de la lipolyse adipocytaire par modification génétique ou traitement pharmacologique améliore la sensibilité à l'insuline. L'exploration des mécanismes en jeu a montré que la diminution de la lipolyse provoque une réduction des flux d'acides gras dans l'organisme et s'accompagne d'une amélioration de l'action de l'insuline sur le métabolisme du glucose dans le foie et le muscle.

*"Nous avons retrouvé les effets de la diminution de la lipolyse chez l'Homme en analysant les données de cohortes de personnes obèses pour lesquelles nous avons rapporté qu'une diminution de la lipolyse était associée à l'amélioration de la sensibilité à l'insuline. Ces résultats sont d'autant plus intéressants pour la mise en œuvre d'une stratégie thérapeutique que l'inhibition de la lipolyse n'entraîne pas de modification du poids corporel"* explique Dominique Langin.

De façon inattendue, cette étude montre également, lors de la diminution de la lipolyse chez la souris, l'activation d'une voie métabolique particulière, la lipogenèse *de novo* qui permet la synthèse d'acides gras directement à partir du glucose (Figure 2 ci-dessous). Au printemps 2012, une équipe de l'université Harvard de Boston aux Etats-Unis avait proposé que l'activation de la lipogenèse *de novo* dans les cellules adipeuses diminue la résistance à l'action de l'insuline. Un essai clinique réalisé par l'équipe du Pr Langin au Centre d'Investigation Clinique Inserm-CHU de Toulouse montre également qu'un traitement chronique avec une molécule antilipolytique induit une augmentation de l'expression des gènes de la lipogenèse *de novo* dans l'adipocyte.

**Figure 2 : L'inhibition de la mobilisation des graisses (lipolyse) par la cellule adipeuse diminue la résistance à l'insuline en augmentant la lipogenèse *de novo*.**



© Inserm / Dominique Langin

Les chercheurs s'attachent désormais à identifier les médiateurs produits par la cellule adipeuse qui participent à l'amélioration de l'action de l'insuline et, d'autre part, à démontrer l'intérêt de cette stratégie thérapeutique chez des patients obèses prédiabétiques.

## Sources

### **Partial Inhibition of Adipose Tissue Lipolysis Improves Glucose Metabolism and Insulin Sensitivity without Alteration of Fat**

Amandine Girousse<sup>1,2</sup>, Geneviève Tavernier<sup>1,2</sup>, Carine Valle<sup>1,2</sup>, Cedric Moro<sup>1,2</sup>, Niklas Mejhert<sup>3</sup>, Anne-Laure Dinel<sup>1,2</sup>, Marianne Houssier<sup>1,2</sup>, Balbine Roussel<sup>1,2</sup>, Aurèle Besse-Patin<sup>1,2</sup>, Marion Combes<sup>1,2</sup>, Lucile Mir<sup>1,2</sup>, Laurent Monbrun<sup>1,2</sup>, Véronic Bézaire<sup>1,2</sup>, Bénédicte Prunet-Marcassus<sup>4</sup>, Aurélie Waget<sup>2,5</sup>, Isabelle Vila<sup>1,2</sup>, Sylvie Caspar-Bauguil<sup>1,2,6</sup>, Katie Louche<sup>1,2</sup>, Marie-Adeline Marques<sup>1,2</sup>, Aline Mairal<sup>1,2</sup>, Marie-Laure Renoud<sup>2,7</sup>, Jean Galitzky<sup>2,7</sup>, Cecilia Holm<sup>8</sup>, Etienne Mouisel<sup>1,2</sup>, Claire Thalamas<sup>1,2,9</sup>, Nathalie Viguerie<sup>1,2</sup>, Thierry Sulpice<sup>4</sup>, Rémy Burcelin<sup>2,5</sup>, Peter Arner<sup>3</sup> and Dominique Langin<sup>1,2,6</sup>

1 Inserm, UMR1048, Obesity Research Laboratory, Team 4, I2MC, Institute of Metabolic and Cardiovascular Diseases, Toulouse, France.

2 University of Toulouse, UMR1048, Paul Sabatier University, France.

3 Department of Medicine, Karolinska Institute at Karolinska Hospital, Huddinge, Stockholm, Sweden.

4 Physiogenex, Prologue Biotech, Rue Pierre et Marie Curie, Labège-Innopole, France.

5 Inserm, UMR1048, Team 2, I2MC, Institute of Metabolic and Cardiovascular Diseases, Toulouse, France.

6 Toulouse University Hospitals, Laboratory of Clinical Biochemistry, France.

7 Inserm, UMR1048, Team 1, I2MC, Institute of Metabolic and Cardiovascular Diseases, Toulouse, France.

8 Department of Experimental Medical Science, Lund University, Lund, Sweden.

9 Toulouse University Hospitals, Inserm, Clinical Investigation Center, CIC9302, France.

[\*Plos biology\*, 19 février 2013.](#)

## Contact chercheur

### **Pr Dominique Langin**

Responsable de l'équipe Inserm "laboratoire de recherche sur les obésités"

Directeur Adjoint, Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires (Inserm/Université Toulouse III Paul Sabatier) (I2MC)

05 61 32 56 28

[Dominique.langin@inserm.fr](mailto:Dominique.langin@inserm.fr)

## Contact presse

### **Juliette Hardy**

01 44 23 60 98

[presse@inserm.fr](mailto:presse@inserm.fr)