

L'oxydation lipidique, phénomène toxique ?

RÉSUMÉ : L'oxydation lipidique est mesurable *in vivo* chez l'Homme, de façon non invasive, par calorimétrie indirecte. On a longtemps cru qu'elle pouvait contribuer à la résistance à l'insuline du "cycle de Randle", en entravant l'oxydation et secondairement l'utilisation du glucose musculaire : les effets conjoints de l'insuline (stimulation de l'oxydation glucidique et inhibition de l'oxydation lipidique) accréditaient cette hypothèse, qui impliquait une accumulation de glucose dans les cellules musculaires, en amont de son oxydation. Mais la mesure des concentrations intramusculaires de glucose et glucose-6-phosphate, réalisée par RMN il y a une dizaine d'années, a montré qu'au contraire ces concentrations diminuaient lors de perfusions lipidiques. La résistance à l'insuline est alors liée à un défaut de pénétration du glucose dans les cellules musculaires du fait d'une perturbation de la signalisation insulinaire induite par les lipides, qui ne nécessite pas leur oxydation. En fait, l'oxydation lipidique est évidemment favorable au contrôle du poids, et probablement à la santé en général.



→ V. RIGALLEAU
Nutrition-Diabétologie,
Hôpital Haut-Lévêque,
PESSAC.

Comment mesurer l'oxydation lipidique ?

La méthode la plus simple est la calorimétrie indirecte, utilisant un appareil comme celui qui est photographié sur la **figure 1**. La mesure des échanges gazeux respiratoires, consommation d'O₂ (VO₂) et production de CO₂ (VCO₂), est réalisable le matin à jeun, mais aussi dans des conditions variées (post-prandiale, activité physique...). Elle permet le calcul de la production d'énergie et de l'oxydation des principaux substrats : glucides, lipides et protéines si l'on dose l'azoturie (NU) [1] :

$$LOx = 1,67 (VO_2 - VCO_2) - 1,92 NU$$

Les valeurs normales le matin à jeun sont de l'ordre de $0,8 \pm 0,1$ mg/kg/min, elles chutent normalement après prise d'un repas, ou sous l'influence de l'insuline, et s'élèvent franchement au cours de l'activité physique, surtout si cette dernière est prolongée.



FIG. 1 : Un appareil de calorimétrie indirecte.

Contrairement à la VO₂ et la VCO₂, les résultats d'azoturie ne sont disponibles que dans les jours suivant la mesure, mais on dispose extemporanément d'une évaluation de l'oxydation lipi-

dique, par le quotient respiratoire : $QR = VCO_2/VO_2$. Il est habituellement situé entre 0,70, QR de l'oxydation lipidique, et 1,00, QR de l'oxydation glucidique (le QR de l'oxydation protéique, composant mineur de la production d'énergie, est à 0,81). Plus le QR est proche de 0,70, plus l'oxydation lipidique est importante, relativement. A l'inverse, le QR peut atteindre voire dépasser 1, par exemple après un apport très important de glucides : la capacité maximale de l'organisme à oxyder du glucose (~4 mg/kg/min au repos) étant dépassée, il se produit alors une lipogenèse nette à partir du glucose qui produit plus de CO_2 qu'elle ne consomme d' O_2 . La valeur de LOx calculée à partir des échanges respiratoires est alors négative et évalue cette lipogenèse nette.

Il faut noter que la calorimétrie indirecte est une technique absolument non invasive et sans danger, et que sa reconnaissance comme acte médical par les assurances de santé est en cours.

Comment en est-on venu à penser que l'oxydation lipidique pouvait être toxique ?

Jusqu'en 1963, l'oxydation lipidique était considérée comme un processus passif qui venait compenser le manque d'énergie quand le glucose était moins bien utilisé, comme au cours du diabète [2]. Deux découvertes ont alors conduit à l'envisager différemment : le contrôle de la lipolyse par l'insuline et par le glucose, et l'influence des lipides sur le métabolisme musculaire du glucose. Les expériences à l'époque sur cœurs et diaphragmes de rats montraient que l'apport d'acides gras ou de corps cétoniques y inhibait le métabolisme musculaire du glucose, entraînant une diminution de l'utilisation insulino-médiée du glucose, de la glycolyse, de l'oxydation du pyruvate. Ces notions

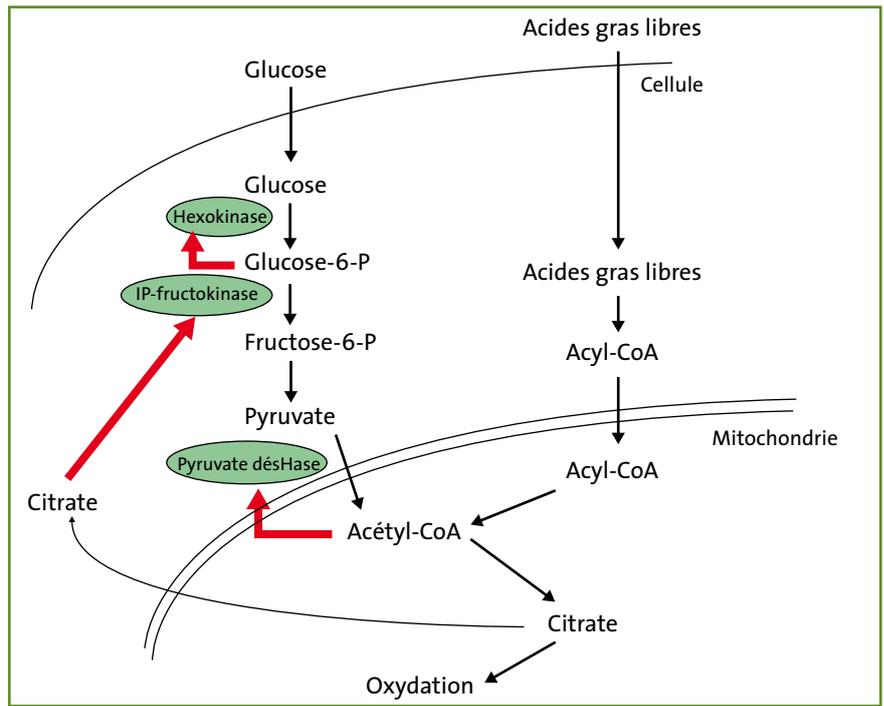


Fig. 2 : Mécanismes hypothétiques des interactions lipides-glucides. Jusqu'à la fin des années 1990, on supposait que l'oxydation des lipides entraînait une accumulation intracellulaire de glucose.

ont conduit P.J. Randle à postuler l'existence d'un cycle glucose-acides gras libres [3] contribuant au maintien de la glycémie : le glucose restreint l'efflux d'AGL venant du tissu adipeux, et les AGL restreignent l'utilisation musculaire du glucose.

Ce cycle a suscité beaucoup d'intérêt car il avait le grand mérite de proposer un mécanisme biochimique reliant l'obésité au diabète de type 2. Dans les années suivantes, des mécanismes ont été décrits, pouvant rendre compte de l'effet des acides gras sur le métabolisme musculaire du glucose (**fig. 2**) :

>>> Les hautes concentrations d'acétyl-CoA et NADH liées à l'oxydation accrue des acides gras inhibent la pyruvate déshydrogénase, donc l'oxydation du glucose.

>>> Le citrate, dont la synthèse est accrue, inhibe la phosphofructokinase, donc la glycolyse.

>>> Le glucose-6-phosphate qui s'accumule inhibe l'héxokinase, donc la phosphorylation et l'utilisation du glucose.

Les acides gras et l'oxydation lipidique ont en outre été identifiés comme pouvant apporter au foie l'énergie nécessaire pour augmenter la néoglucogenèse et produire plus de glucose. Malgré ces avancées, le cycle de Randle a suscité relativement peu de travaux pendant une vingtaine d'années. Reproduire ses résultats *in vitro* sur d'autres muscles que le cœur et le diaphragme était difficile, et avant la mise au point du clamp euglycémique en 1979 [5], on ne disposait pas de moyens suffisamment bons pour tester, à l'échelon d'organismes entiers, cette hypothèse de compétition des substrats.

Dans les années 1980-1990, l'oxydation lipidique a été clairement inculpée dans l'insulinorésistance. Les travaux de J.P. Felber et R.A. De Fronzo soulignent alors les niveaux élevés d'oxydation lipi-

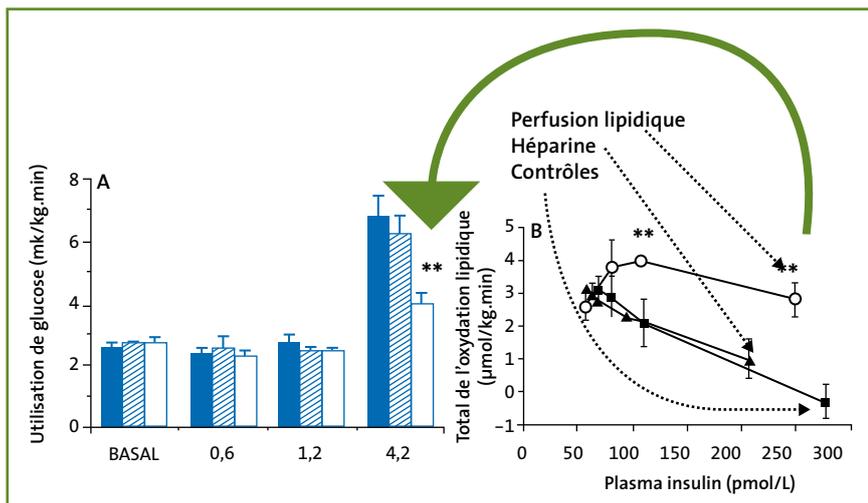


FIG. 3 : Clamps euglycémiques hyperinsulinémiques chez 6 sujets sains, sans (barres noires) vs avec perfusions d'héparine pour maintenir les concentrations plasmatiques d'acides gras libres (barres hachurées), vs avec perfusion lipidique pour maintenir l'oxydation lipidique totale (barres grises). La résistance à l'insuline n'apparaît que sous perfusion lipidique en faveur du rôle délétère de l'oxydation lipidique. Mais les concentrations d'AGL étaient deux fois supérieures lors de ces perfusions. On notera que lors des clamps contrôles, l'oxydation lipidique diminue, et l'utilisation du glucose augmente : ce sont les effets normaux de l'insuline [11].

dique chez les sujets obèses [6], et les taux élevés d'acides gras libres chez les diabétiques de type 2 [7]. Au cours des clamps euglycémiques, l'action de l'insuline s'exerce à la fois sur les métabolismes lipidique et glucidique, que l'on peut mettre en relation [8]. Surtout, les perturbations expérimentales du métabolisme lipidique, avec de l'héparine pour élever les AGL [8] et plus encore avec la perfusion de lipides qui seule parvient à élever l'oxydation lipidique, comme c'est illustré par nos résultats sur la **figure 3** [9], entraînent en quelques heures une résistance à l'insuline franche, flagrante au cours des clamps euglycémiques [10]. Malgré quelques tentatives avec l'Acipimox et l'Etomoxir, ces notions n'ont pas eu de débouché pharmacologique, et depuis, l'intérêt s'est davantage porté sur le rôle des adipokines. Pourtant, elles restent valides : une part de l'insulino-résistance de l'obésité et du diabète est sûrement portée par les effets métaboliques des AGL. Mais on sait maintenant qu'ils entravent l'utilisation du glucose par un mécanisme qui n'implique pas leur oxydation.

Les acides gras entravent l'utilisation musculaire du glucose, sans être forcément oxydés

Si l'oxydation lipidique est le frein au métabolisme du glucose en amont de son oxydation, qui conduit finalement au défaut d'utilisation musculaire et à l'insulino-résistance, comme le suggèrent les mécanismes présentés sur la **figure 2**, la perfusion de lipides doit alors entraîner une accumulation de glucose intramusculaire. **Avec le développement de la RMN métabolique**, il est devenu possible, à la fin des années 1990, d'évaluer *in vivo* chez l'Homme de façon non agressive les contenus intramusculaires en glucose et en glucose-6-P au cours de perfusions lipidiques [12] : ils sont diminués, car la signalisation insulinaire intramusculaire est perturbée par les acides gras. Le frein à l'utilisation du glucose décrit par Randle se situe donc à l'entrée dans la cellule musculaire, il ne met pas en jeu l'oxydation accrue des lipides, innocente.

Oxyder des lipides est en fait bon pour la santé

Les triglycérides accumulés au cours de l'obésité n'ont pas d'autre porte de sortie de l'organisme que l'oxydation : son accroissement au cours de la suralimentation fait partie des mécanismes du pondéostat. Ainsi les Indiens Pima, dont le quotient respiratoire est le plus élevé, oxydent moins leurs lipides et vont prendre du poids 2 à 3 fois plus souvent que les autres. Une faible oxydation lipidique est aussi prédictrice de reprise de poids chez les sujets obèses amaigris [13]. La réduction des capacités à oxyder les lipides est probablement un des mécanismes favorisant la prise de poids avec l'âge [14]. Enfin, les rares maladies héréditaires entravant l'oxydation des lipides entraînent des intolérances au jeûne graves (myocardiopathies, comas avec ou sans hypoglycémies), venant rappeler l'importance vitale de cette fonction.

Sur le plan thérapeutique, les acides gras saturés alimentaires dont les effets sont moins favorables pour la santé sont aussi ceux que l'organisme oxyde moins efficacement dans des situations à risque comme la sédentarité [15], ou chez des sujets à risque, comme dans les myotubes de sujets diabétiques de type 2 [16]. Mais bien sûr, le moyen le plus simple par lequel on peut augmenter son oxydation lipidique, c'est l'activité physique.

Bibliographie

1. FERRANNINI E. The theoretical basis of indirect calorimetry: a review. *Metabolism*, 1988 ; 37 : 287-301.
2. RANDLE PJ, KERBEY AL, ESPINAL J. Mechanisms decreasing glucose oxidation in diabetes and starvation: role of lipid fuels and hormones. *Diabetes/Metab Reviews*, 1988 ; 4 : 623-638.
3. RANDLE PJ, HALES CN, GARLAND PB *et al*. The glucose fatty-acid cycle, its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*, 1963 ; 1 : 785-789.

POINTS FORTS

- ➔ On peut mesurer l'oxydation lipidique chez l'Homme par calorimétrie indirecte.
- ➔ On a longtemps cru que l'oxydation des lipides, accrue en cas d'obésité, pouvait rendre résistant à l'insuline en entravant l'oxydation du glucose.
- ➔ Mais les concentrations intramyocellulaires de glucose mesurées par RMN sont abaissées lors de perfusions lipidiques: c'est la pénétration du glucose dans les cellules musculaires qui est freinée par les acides gras libres circulants. Leur oxydation est innocente.
- ➔ Oxyder des lipides est favorable au contrôle pondéral, et probablement à la santé en général.

4. RUDERMAN NB, TOEWS CJ, SHAFRIR E. Role of free fatty acids in glucose homeostasis. *Arch Intern Med*, 1969; 123: 299-313.
5. DE FRONZO RA, TOBIN JD, ANDRES R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*, 1979; 237: E214-223.
6. FELBER JP, FERRANNINI E, GOLAY A *et al*. Role of lipid oxydation in pathogenesis of insulin resistance of obesity and type II diabetes. *Diabetes*, 1987; 36: 1 341-1 350.
7. GROOP LC, BONADONNA RC, DELPRATO S *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: 205-213.
8. LILLIOJA S, BOGARDUS C, MOTT DM *et al*. Relationship between insulin-mediated glucose disposal and lipid metabolism in man. *J Clin Invest*, 1985; 75: 1 106-1 115.
9. GROOP LC, BONADONNA RC, SHANK M *et al*. Role of free fatty acids and insulin in determining free fatty acid and lipid oxydation in man. *J Clin Invest*, 1991; 87: 83-89.
10. YKI-JARVINEN H, PUHAKAINEN I, SALORANTA C *et al*. Demonstration of a novel feedback mechanism between FFA oxydation from intracellular and intravascular sources. *Am J Physiol*, 1991; 260: E680-689.
11. LAVILLE M, RIGALLEAU V, RIOU JP *et al*. Respective role of plasma nonesterified fatty acid oxidation and total lipid oxidation in lipid-induced insulin resistance. *Metabolism*, 1995; 44: 639-644.
12. RODEN M, PRICE TB, PERSEGHIN G *et al*. Mechanism of free fatty-acids induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest*, 1996; 97: 2 859-2 865.
13. GALGANI J, RAVUSSIN E. Energy metabolism, fuel selection and body weight regulation. *Int J Obesity*, 2008; 32: S109-S119.
14. SOLOMON TPJ, MARCHETTI CM, KRISHNAN RK *et al*. Effects of aging on basal fat oxidation in obese humans. *Metabolism*, 2008; 57: 1 141-1 147.
15. BERGOUIGNAN A, SCHOELLER DA, NORMAND S *et al*. Effects of physical inactivity on the oxidation of saturated and monounsaturated dietary fatty acids: Results of a randomized trial. *PLOS Clinical Trials*, 2006, e27.
16. GASTER M, RUSTAN AC, BECK-NIELSEN H. Differential utilization of saturated palmitate and unsaturated oleate. Evidence from cultured myotubes. *Diabetes*, 2005; 54: 648-656.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.