

Micronutrition et médecine fonctionnelle

Savoir dépister une résistance à l'insuline

Intérêt de l'index HOMA-IR



S. BÉCHAUX
Dermatologue, THONON-LES-BAINS.

De nombreuses maladies dermatologiques inflammatoires sont liées à un désordre métabolique : l'insulinorésistance (IR). Savoir la dépister par l'index de HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment of Insuline Resistance*) permettra une prise en charge complète, préventive et curative, comprenant un changement de mode de vie et d'alimentation, une supplémentation adaptée et personnalisée, avec à la clé une amélioration des symptômes cutanés.

Rappels physiologiques et biochimiques

1. L'insuline

L'insuline est une hormone pléiotrope, sécrétée par les îlots β des cellules de Langherans du pancréas. C'est une hormone de la période alimentaire (postprandiale), hormone de stockage anabolisante et hypoglycémiant.

Concernant les effets biologiques de l'insuline sur les glucides, retenons que celle-ci favorise :

- l'entrée du glucose dans les cellules pour fournir de l'énergie (sous forme d'ATP) : c'est la glycolyse ;
- la mise en réserve du glucose dans les muscles et le foie sous forme de glycogène (polysaccharide de glucose). Quand le glucose est excédentaire, il est transformé en triglycérides pour être stocké dans le tissu adipeux.

2. Le récepteur à l'insuline et la voie de signalisation (fig. 1)

Le récepteur à l'insuline est exprimé dans les cellules du tissu adipeux, des muscles squelettiques et du foie. Il est constitué de 2 sous-unités α extracellulaires qui se lient à l'insuline et de 2 sous-unités β qui possèdent une activité tyrosine-kinase intracellulaire. La liaison de l'insuline à son récepteur déclenche l'autophosphorylation de la sous-unité β sur des tyrosines qui entraînera une cascade de kinases permettant de transmettre le signal de l'insuline à l'intérieur de la cellule. Les transporteurs transmembranaires insulinodépendants GLUT 4 sont activés, ils permettront de faire entrer le glucose dans la cellule afin d'y être métabolisé, ce qui diminuera la glycémie dans le sang.

La fonctionnalité du récepteur à l'insuline sera d'autant plus grande que la bicouche phospholipidique membranaire aura une teneur élevée en oméga-3, garante d'une fluidité membranaire optimisée. Par ailleurs, la présence de chrome est nécessaire à l'efficacité de l'insuline, c'est un cofacteur indispensable, comme le magnésium et la vitamine D.

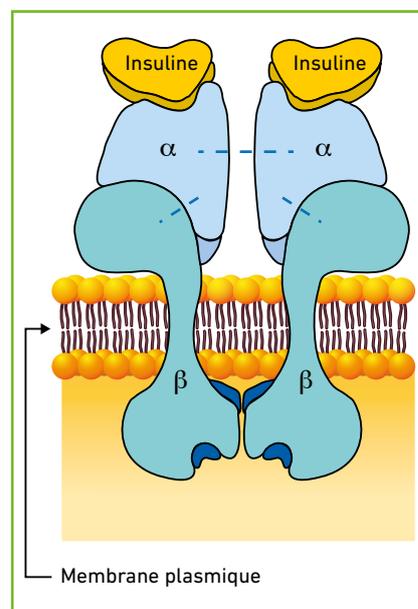


Fig. 1 : Récepteur à l'insuline.

3. Définition de l'insulinorésistance

La résistance à l'insuline est l'incapacité des cellules à répondre à des niveaux de plus en plus élevés d'insuline (hyperinsulinisme). La cellule a du mal à faire entrer le glucose en intracellulaire, celui-ci devient trop concentré dans le sang : c'est l'hyperglycémie. La répartition du sucre dans les compartiments extra- et intracellulaire est inadéquate. Il s'agit d'une diminution de la réponse biologique à l'action de l'insuline. Elle est liée à une anomalie du métabolisme :
– des glucides, due à un excès de sucre à index glycémique élevé et à un excès de calories pouvant conduire à un diabète. S'ensuit une élévation rapide de la glycémie, puis le pancréas réagit en libérant de l'insuline pour aboutir à un hyperinsulinisme. L'hyperglycémie chronique entraîne un épuisement du pancréas, puis

Micronutrition et médecine fonctionnelle

une diminution de la sécrétion d'insuline (insulinopénie) aboutissant à un diabète de type 2. La capacité de l'insuline à se lier à son récepteur est compromise, entraînant une mauvaise transmission du signal insulinaire : le glucose ne peut plus entrer dans la cellule et, par conséquent, la glycémie reste élevée ;

– des lipides, avec une hypertriglycéridémie et une hypercholestérolémie. Cette anomalie est due à une alimentation ultra transformée (acides gras trans), pauvre en nutriments et contenant des calories vides. Par ailleurs, l'insuffisance d'apport en oméga-3 entraîne une diminution de la fonctionnalité du récepteur à l'insuline. En effet, une bonne fluidité membranaire est requise pour que les sous-unités du récepteur à l'insuline puissent se rapprocher et déclencher le *signaling* cellulaire.

L'IR est souvent associée à une surcharge pondérale et à une hypertension, dues à une inactivité physique, aggravant le risque vasculaire.

L'inflammation systémique de bas grade

Quel est le lien entre l'inflammation systémique de bas grade et l'insulinorésistance ? En fait, il existe une promiscuité de substrat entre les voies de signalisation de l'insuline et celle de l'inflammation. Quand la voie de l'insuline est activée, celle-ci active indirectement la voie de l'inflammation. Et inversement, quand le *signaling* de l'inflammation est activé, en engendrant la transcription du facteur nucléaire NF kappa-B (aboutissant à des cytokines pro-inflammatoires), la cascade de kinases précédemment activées agira indirectement sur la voie de signalisation de l'IR. C'est pourquoi la prise en charge de l'inflammation de bas grade est indispensable pour diminuer l'IR.

De nombreux facteurs environnementaux sont pro-inflammatoires : la pollution, le tabagisme, l'alcool, l'excès de fer (pro-

oxydant), mais aussi le déséquilibre acido-basique, celui du microbiote intestinal, un rapport oméga-6/oméga-3 trop élevé avec un excès de graisses et de sucres (*Western diet*). Enfin, le manque de sommeil et la sédentarité aggraveront cette inflammation de bas grade silencieuse.

Pathologies en lien avec un hyperinsulinisme

1. Le syndrome métabolique (fig. 2)

Il représente un ensemble de critères cliniques et biologiques qui précèdent de nombreuses années l'apparition du diabète et des maladies cardiovasculaires. Le dépister est un enjeu majeur de santé publique. Il est le révélateur de profondes perturbations métaboliques en lien avec l'IR et traduit toujours un excès d'insuline. Il est à l'origine des maladies de civilisation actuelles et se caractérise par :

• Des critères cliniques :

– une augmentation du tour de taille (traduisant une obésité abdominale) : celui-ci doit être inférieur à 94 cm chez l'homme et 80 cm chez la femme. La mesure du périmètre abdominal est un paramètre de contrôle lors des consultations ;

– une hypertension artérielle au-delà de 13/8.

• Des critères biologiques :

– une glycémie à jeun élevée au-delà de 1,10 g/L, traduisant déjà un prédiabète ;
– des triglycérides au-dessus de 1,5 g/L ;
– un HDL-cholestérol trop bas en dessous de 40 g/L chez l'homme et de 60 g/L chez la femme.

• Avec 2 nouveaux critères :

– une inflammation chronique systémique de bas grade, révélée par une CRP ultrasensible au-dessus de 1 ;
– une insulinorésistance caractérisée par un index de HOMA au-dessus de 2,2.

La présence de 3 critères signe le syndrome métabolique.

2. Les pathologies en médecine générale

Elles ne seront pas abordées dans cette revue de dermatologie. Il s'agit du surpoids, de l'obésité, de la sarcopénie, des maladies cardiovasculaires (infarctus, AVC), de l'inflammation, de l'infertilité, du diabète de type 2 et de la stéatose hépatique non alcoolique (manifestation hépatique d'un syndrome métabolique).

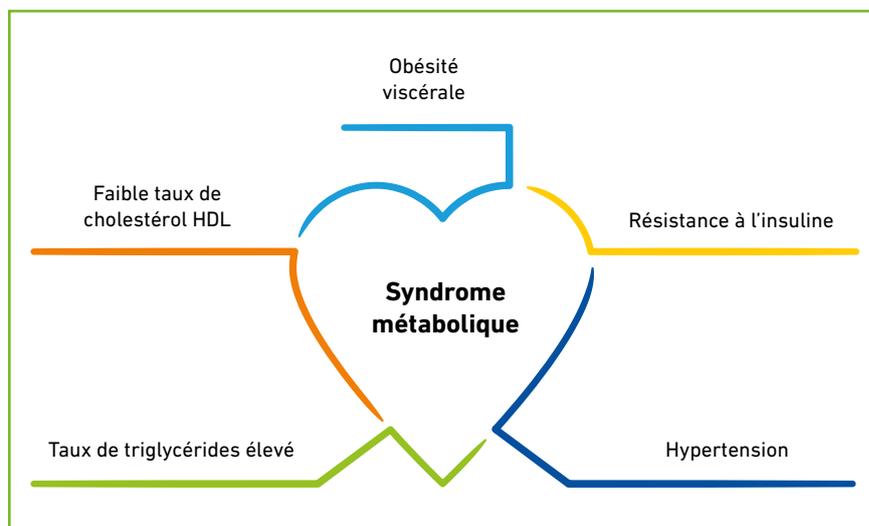


Fig. 2 : Syndrome métabolique.

3. Les maladies dermatologiques

De nombreuses maladies de peau sont associées à un syndrome métabolique [1].

>>> La plus répandue est certainement le psoriasis, car les comorbidités associées sont connues depuis longtemps. En cas d'obésité, le psoriasis est 2 fois plus fréquent, le diabète 1,5 fois plus fréquent.

>>> L'insulinorésistance peut induire un déséquilibre hormonal dans la circulation des androgènes : elle sera associée à l'acné, à l'alopecie androgénique et à l'hirsutisme.

>>> Dans l'acné, l'hyperinsulinémie intervient en augmentant la production d'IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor-1*) et en diminuant l'IGFBP-3 (*Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3*) impliquées dans la prolifération des kératinocytes [2].

>>> Pour certains auteurs [3], l'alopecie androgénique précoce est un marqueur de l'IR.

>>> Dans le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), l'IR est souvent associée : il faudra la rechercher.

>>> Dans la rosacée, certains auteurs [4] recommandent l'investigation de l'IR. En effet, ils relatent qu'il existe des liens entre la rosacée et l'IR et quelques paramètres de facteurs de risque cardiovasculaire.

>>> L'*acanthosis nigricans*, présent dans certaines formes de diabète, se manifeste par une hyperkératose pigmentée des aisselles et du cou. C'est un des signes les plus marquants d'une IR sévère. La cause est en partie génétique, due à une mutation sur le récepteur à l'insuline ou en présence d'anticorps antirécepteurs à l'insuline [2].

>>> La maladie de Verneuil, ou hydradénite suppurée (HS), qui se présente sous formes de lésions nodulaires des grands plis, voire d'abcès, est liée à une inflam-

mation des glandes sudorales apocrines dont le canal excréteur se déverse dans l'unité du follicule pileux. Dans une étude menée en 2020 sur 37 patients, Özkur *et al.* [5] ont retrouvé un HOMA-IR supérieur à 2,5 chez 45,9 % des patients atteints de HS contre 8,1 % chez les cas contrôles. Il semble qu'une fréquence élevée d'IR et de syndrome métabolique ait été observée dans l'HS.

■ Biologie

1. Biologie classique

Glycémie et insulinémie à jeun, HOMA, CRP ultrasensible, SGOT, SGPT, gamma GT, ferritine seront utiles à connaître pour évaluer le degré d'inflammation de bas grade, d'IR et d'atteinte hépatique.

2. Index de HOMA-IR [6]

● Définition

L'index de HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment of Insuline Resistance*) assure le dépistage précoce du risque diabétique chez un patient. Cet examen est

pris en charge par la Sécurité sociale. Il a été développé à partir d'une modélisation mathématique des réponses quantitatives des principaux organes du métabolisme du glucose. Il s'obtient par des valeurs plasmatiques de la glycémie et de l'insuline à jeun. L'insulinémie est comprise entre 10 et 20 mU/L. Samesure, couplée à celle de la glycémie, nous donne une idée de la capacité de l'insuline à promouvoir l'entrée du glucose dans les tissus.

La formule du calcul est la suivante :

$$\frac{\text{glycémie à jeun (mmol/L)} \times \text{insulinémie à jeun (mU/mL)}}{22,5}$$

Les valeurs usuelles sont comprises entre 0,744 et 2,259 :

- HOMA < 1,6 : résultat normal ;
- HOMA entre 1,7 et 2,3 : début d'insulinorésistance ;
- HOMA > 2,4 : insulinorésistance importante.

Le patient doit être à jeun depuis 12 h et ne pas être diabétique. Il est très fréquent d'avoir une glycémie normale mais ce sera au prix d'une quantité élevée d'insuline et le HOMA sera élevé. Il existe un lien entre le taux de glycémie et le taux d'insulinémie selon la **figure 3**.

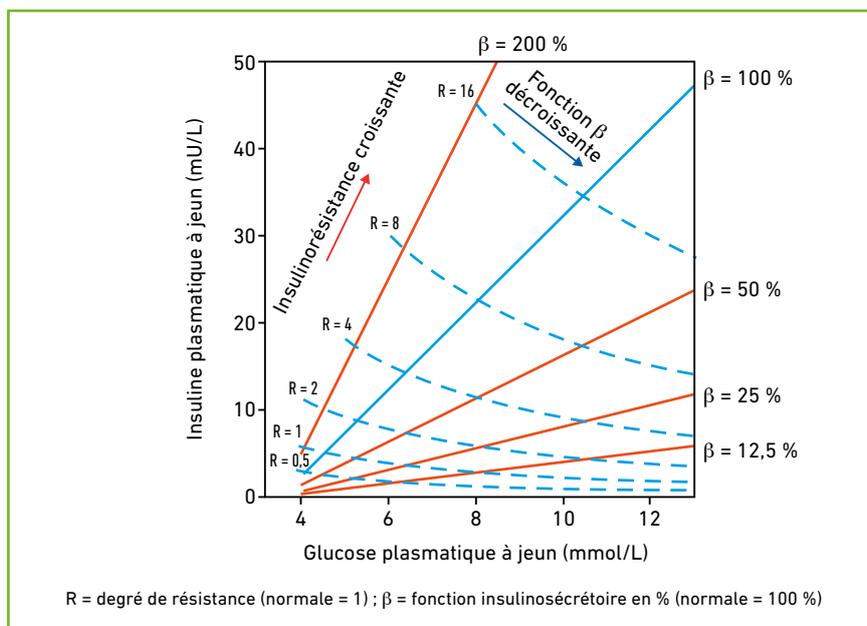


Fig. 3 : Graphique HOMA selon Petersen [7].

Micronutrition et médecine fonctionnelle

● Dans quelles indications le prescrire ?

L'examen sera prescrit devant :

- une pathologie des glandes sébacées importante (hyperséborrhée, acné inflammatoire, maladie de Verneuil, dermite séborrhéique) ;
- un syndrome métabolique, un surpoids, une obésité ;
- pour l'évaluation du risque à développer un diabète (antécédents familiaux, diabète gestationnel) ;
- un syndrome des ovaires polykystiques ;
- une hyperandrogénie ;
- une stéatose hépatique non alcoolique ;
- la mise en évidence d'une dysbiose intestinale.

3. Biologie fonctionnelle

Le profil des acides gras érythrocytaires permettra de constater un excès d'oméga-6 (acide arachidonique) et une carence en oméga-3 (acide eicosapentaénoïque) à l'origine d'une inflammation de bas grade pouvant aggraver l'IR.

Les métabolites organiques urinaires, prélevés sur les urines du patient, mettront en évidence les métabolites issus de la flore bactérienne et/ou fongique. Ils dépisteront une dysbiose intestinale avec une candidose digestive et/ou une flore de fermentation, et/ou une flore de putréfaction.

■ Conduite à tenir

1. Changer de mode de vie

Perdre du poids, avoir une activité physique régulière (30 min/j), gérer le stress psychologique au quotidien, dépister et traiter une apnée du sommeil en augmentant la qualité et la durée de ce dernier sont des axes d'amélioration habituels dans les maladies de civilisation.

2. Changer d'alimentation

Il convient de se rapprocher le plus possible d'un régime méditerranéen riche en

fibres, polyphénols, vitamines, oligoéléments et antioxydants tout en diminuant la consommation d'alcool. La prise en charge diététique de l'IR associée aux maladies de peau permettra, d'une part, d'améliorer les dermatoses et, d'autre part, de diminuer l'IR liée à un risque cardiométabolique important.

Pour les glucides, on conseillera des sucres à index glycémique faible.

Il faudra augmenter la consommation des oméga-3 : d'une part, avec des huiles variées (colza, noix, lin, cameline) et, d'autre part, avec des petits poissons gras (anchois, sardines, maquereaux et saumon) à raison de 2 fois par semaine.

Les polyphénols sont des anti-inflammatoires puissants : ils régulent la cascade des kinases, désactivent l'induction des facteurs de transcription et réduisent la production des médiateurs de l'inflammation. Les principales sources alimentaires sont les fruits et les légumes, les oignons rouges (quercétine), les baies rouges, les fruits à coque, les herbes aromatiques (origan, thym, romarin, coriandre), le thé, le cacao, le vin (resvératrol), le café, les épices (poivre rouge, poivre noir, curcuma, cannelle, gingembre, cardamome, clous de girofle) et, enfin, la berbérine.

3. Les solutions micronutritionnelles pour améliorer la sensibilité à l'insuline

Traiter l'intestin est un préalable indispensable à toute prise en charge de l'IR et de l'inflammation, aussi bien en cas d'hyperperméabilité intestinale (glutamine 3 g/j) que de dysbiose.

La supplémentation se fera selon plusieurs axes :

● Rééquilibrage de la balance oméga-6/oméga-3

Ce rééquilibrage a pour but d'améliorer la fluidité membranaire et de limiter les effets pro-inflammatoires. Un apport

de 2 g/j d'oméga-3 (EPA + DHA) sera nécessaire en cas de non-consommation d'huile oméga-3 ou de petits poissons gras.

● La vitamine D

La prévalence de l'hypovitaminose D a augmenté dans les pays développés. Le récepteur à la vitamine D (VDR) est exprimé par les cellules β du pancréas. La déficience en vitamine D peut compromettre la capacité des cellules β à convertir la pro-insuline en insuline. De plus, chez les obèses, la vitamine D est séquestrée dans le tissu adipeux, ce qui nécessite d'augmenter les doses lors de la supplémentation. Dans l'IR, plusieurs études ont montré l'effet positif de la supplémentation en vitamine D chez des patients prédiabétiques. Lemieux *et al.* [8] ont démontré que la supplémentation avec 5 000 UI/j de vitamine D pendant 6 mois augmente la sensibilité à l'insuline et l'activité des cellules β pancréatiques.

● Le zinc

Les granules des cellules β du pancréas sont riches en zinc. Celui-ci favorise le stockage, la stabilisation, la sécrétion de l'insuline. Il optimise également le fonctionnement du récepteur à l'insuline. Il est indispensable pour la trophicité de la peau et des muqueuses et garantit le fonctionnement optimal de l'immunité. Sa carence est fréquente, il faudra chercher à obtenir des valeurs hautes de zincémie. La dose de 5 à 15 mg/j est un minimum à prendre sous forme de bisglycinate, gluconate, lactate ou citrate mieux tolérés.

● Le chrome

Il diminue avec l'âge. Un taux bas de chrome accroît l'insulino-résistance. En effet, le chrome est un cofacteur indispensable à l'activité tyrosine-kinase du récepteur à l'insuline, il augmente la liaison de l'insuline à son récepteur et le nombre de récepteurs à l'insuline. Par

ailleurs, il a un impact direct sur l'action de l'insuline en intracellulaire. L'effet de la supplémentation en chrome sur les paramètres du contrôle glycémique (glycémie et insuline à jeun, HbA1c et HOMA) chez des diabétiques de type 2 a été publié en 2020. Il s'agit d'une méta-analyse portant sur 28 études cliniques randomisées, contrôlées, qui permet d'affirmer que l'apport de chrome améliore ces paramètres [9]. L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) recommandait en 2001 65 µg/jour pour un homme adulte et 55 µg/j pour une femme adulte.

● Le magnésium

Le magnésium est le cofacteur de plusieurs enzymes impliquées dans le métabolisme du glucose. Il joue un rôle important dans l'action de l'insuline et dans son entrée dans les tissus cibles [10]. L'apport nutritionnel conseillé (ANC) est de 420 mg/j pour un homme et 360 mg/j pour une femme.

■ Conclusion

Lorsque l'insulinorésistance est associée à une dermatose inflammatoire chronique, son dépistage par le test de HOMA et sa prise en charge sur le plan nutritionnel peuvent être d'une grande utilité.

BIBLIOGRAPHIE

1. ADIBI N, ROBATI RM. Skin and metabolic syndrome: a review of the possible associations. *J Res Med Sci*, 2021;26:16.
2. LECERF JM. La peau, un organe qui parle. La lettre de la nutrition, n°21, mars 2017. Thermes de Brides-les-Bains.
3. MATILAINEN V, KOSKELA P, KEINÄNEN-KIUKAANNIEMI. Early androgenetic alopecia as a marker of insulin resistance. *Lancet*, 2000;356:1165-1166.
4. BELLI AA, OZBAS GOK S, AKBABA G *et al*. The relationship between rosacea and insulin resistance and metabolic syndrome. *Eur J Dermatol*, 2016;26:260-264.
5. ÖZKUR E, ERDEM Y, ALTUNAY IK *et al*. Serum irisin level, insulin resistance, and lipid profiles in patients with hidradenitis suppurativa: a case control study. *An Bras Dermatol*, 2020;95:708-713.
6. <https://labo-barla.eu/wp-content/uploads/2019/10/fiche-HOMA.pdf>
7. PETERSEN KF, SHULMAN GI. Pathogenesis of skeletal insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 2002; 90:11G-18G.
8. LEMIEUX P, WEISNAGEL SJ, CARON AZ *et al*. Effects of 6 months vitamine D supplementation of insulin sensitivity and secretion: a randomized, placebo controlled trial. *Eur J Endocrinol*, 2019; 181:287-299.
9. ASBAGHI O, FATEMEH N, MAHNAZ RK *et al*. Effects of chromium supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes, a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res*, 2020; 161:105098.
10. JUNJI TAKAYA, HIGASHINO H, KOBAYASHI Y. Intracellular magnesium and insulin resistance. *Magnes Res*, 2004;17:126-136.

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