

L'INSULINORÉSISTANCE CHEZ LES ADOLESCENTS DE POIDS NORMAL OU EN EXCÉDENT PONDÉRAL : Rôle de l'âge et du sexe.

BENMOHAMMED K.⁽¹⁾, BENLATRECHE F.⁽²⁾, BENMEBAREK K.⁽²⁾, NGUYEN M.T.⁽³⁾, KHENSAL S.⁽¹⁾, BENLATRECHE C.⁽²⁾, VALENSI P.⁽³⁾, LEZZAR A.⁽¹⁾

1) Service Endocrinologie–Diabétologie, Laboratoire de Recherche sur les Maladies Métaboliques, Université Constantine 3, Algérie.

2) Service de Biochimie, Laboratoire de Génétique et de Biologie, Université Constantine 3, Algérie.

3) Service Endocrinologie–Diabétologie–Nutrition, Hôpital Jean Verdier, APHP, Université Paris Nord, CRNH – IDF, France.

RÉSUMÉ :

La sensibilité à l'insuline est réputée diminuer physiologiquement à la puberté, particulièrement chez les filles. L'objectif de notre étude était d'examiner chez les adolescents de poids normal, obèses ou en surpoids de même âge, les déterminants de l'indice HOMA (*Homeostasis Model Assessment*), modèle d'évaluation de l'insulinorésistance (IR) validé chez les enfants. Cent trente et un (131) adolescents constantinois (68 filles, 63 garçons) étaient examinés en 2007, âgés de 12 à 18 ans, indemnes de maladies métaboliques : 89 de poids normal et 42 en excédent pondéral selon les normes de l'IOTF (30 en surpoids et 12 obèses), qui ont bénéficié d'un examen clinique et d'un bilan biologique (insulinémie et glycémie à jeun) dans un laboratoire central. Sur l'ensemble de la population étudiée, le HOMA était corrélé significativement à l'âge ($p = 0,001$) et était plus élevé chez les filles ($2,39 \pm 1,22$ vs $1,92 \pm 1,21$ chez les garçons ; $p = 0,032$). L'indice HOMA différait significativement entre les 3 groupes étudiés : $1,85 \pm 0,93$ chez les adolescents sans excédent pondéral, $2,61 \pm 1,22$ chez ceux en surpoids et $3,42 \pm 2,03$ chez les obèses ($p < 0,0001$). L'IR définie par un $HOMA > 2,67$ (quartile supérieur de la population globale) était associée dans la population globale à l'âge ($p < 0,0001$), à l'IMC ($0,02$) et non au sexe, et demeurait seulement associée à l'âge quand on considérait séparément les adolescents de poids normal ($p = 0,007$) et ceux en surpoids ou obèses ($p = 0,02$). Elle était retrouvée chez 32 adolescents en affectant un pourcentage plus élevé d'obèses et de surpoids (38,1%) que d'adolescents de poids normal (17,9%). Nos données confirment que la sensibilité à l'insuline baisse avec l'âge chez les adolescents et suggèrent qu'elle est plus faible chez les filles que chez les garçons de poids normal et que l'IR affecterait deux fois plus souvent les adolescents en excédent pondéral.

Mots clés : Insulinorésistance, HOMA, Obésité, Surpoids, Adolescent.

ABSTRACT : INSULIN RESISTANCE IN NORMAL AND OVERWEIGHT ADOLESCENT : Role of age and gender.

Insulin sensitivity decreases at puberty, especially in girls. Our aim was to study the determinants of the HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) index as an indicator of insulin resistance (IR) in normal weight, obese, and overweight adolescents with the same age. One hundred and thirty one (131) adolescents (68 girls and 63 boys) between 12 and 18 years of age from Constantine, were studied during 2007. They had no metabolic disease; 89 had normal weight and 42 were (overweight 30 or obese 12) according to IOTF standards. They all, had a clinical examination, and biological tests in a central laboratory HOMA was correlated with age ($p = 0,001$) and was higher in girls than in boys ($2,39 \pm 1,22$ Vs $1,92 \pm 1,21$; $p = 0,032$). According to weight, HOMA was significantly different in the 3 groups: $1,85 \pm 0,93$ in normal weight, $2,61 \pm 1,22$ in overweight and $3,42 \pm 2,03$ in obese adolescents ($p < 0,0001$). IR ($HOMA > 2,67$) was linked with age ($p < 0,0001$) BMI and not with gender. However when considering weight, it remains linked only with age. IR was found in 38,1% of overweight or obese adolescents Vs 17,9% in normal weight, our data confirm that insulin sensitivity decreases with age, that is lower in girls with normal weight than boys. IR is twice as common in overweight adolescents.

Key words : Insulin resistance, HOMA, Obesity, Overweight, Adolescents.

INTRODUCTION

L'insulinorésistance (IR) joue un rôle important dans le développement du diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires [1, 2]. Il est donc important de la dépister et de pouvoir la mesurer. Pour ce faire, le clamp euglycémique hyperinsulinémique demeure le «Gold Standard», mais elle reste une méthode lourde, ses contraintes d'application ainsi que son coût limitent son utilisation à un contexte de protocoles de recherche [3]. Les méthodes qui utilisent uniquement des prélèvements à jeun sont adaptées aux études épidémiologiques même si leur validité au niveau individuel reste à confirmer [1].

L'index le mieux décrit et le plus employé est le modèle HOMA (Homeostasis Model Assessment) développé par l'équipe de Mathews et al. [4] largement employé, y compris dans des études prospectives. Il s'agit d'un modèle simple, bien corrélé avec la sensibilité à l'insuline mesurée avec le clamp euglycémique hyperinsulinémique, reproductible et valide chez les enfants [5-11].

L'objectif de notre étude était d'examiner chez les adolescents de poids normal, obèses ou en surpoids de même âge, les déterminants de l'indice HOMA d'insulinorésistance, tout en sachant que la sensibilité à l'insuline est, de plus, réputée diminuer physiologiquement à la puberté.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit de 131 adolescents constantinois (Algérie) scolarisés, 68 filles et 63 garçons, examinés en 2007, âgés de 12 à 18 ans, indemnes de maladies métaboliques : 89 de poids normal et 42 en excédent pondéral selon les normes de l'IOTF (30 en surpoids et 12 obèses), et qui ont bénéficié d'un examen clinique avec mesures anthropométriques et de dosages biologiques. Tous les prélèvements étaient réalisés après un jeun de 12 heures entre 8 heure et 9 heure du matin, acheminés et analysés immédiatement au laboratoire de biochimie du CHU de Constantine. Les dosages plasmatiques réalisés étaient la glycémie (mesurée par auto analyseur ADVIA IMS system) et l'insulinémie (mesurée grâce à l'automate AxSym, où le principe de dosage était enzymatique : Microparticul Enzyme Immuno Essay (MEIA)). Le modèle HOMA a été retenu pour estimer la résistance à l'insuline. L'indice HOMA a été calculé selon la formule: Indice HOMA = [Taux d'insuline à jeun ($\mu\text{U}/\text{mL}$) x Taux de glucose à jeun (g/l) x 5,5] / 22, 5.

Ces données ont été ensuite rapportées dans SPSS (version 15.0. SPSS Inc. Headquarters. 233 S. Wacker Drive, 11th floor, Chicago, Illinois 60606). Les résultats sont exprimés en pourcentages et en valeurs moyennes \pm DS. Les comparaisons entre groupes ont été effectuées par ANOVA pour les variables continues et par test de Chi-2 et le test exact de Fisher pour les variables non continues. Le seuil de significativité statistique était de $p < 0,05$. L'étude était approuvée par la tutelle de la wilaya de Constantine et un consentement éclairé était signé par les parents avant toute prise de sang.

RÉSULTATS

Les résultats biologiques chez la population d'adolescents étudiée de poids normal, surpoids et obèses sont représentés dans le tableau I.

Sur l'ensemble de la population étudiée, le HOMA était corrélé significativement à l'âge ($p = 0,001$) et était plus élevé chez les filles ($2,39 \pm 1,22$ vs $1,92 \pm 1,21$ chez les garçons ; $p = 0,032$). Chez les adolescents de poids normal, le HOMA était aussi corrélé à l'âge ($p = 0,005$) et était également plus élevé chez les

Tableau I. Caractéristiques biologiques en fonction des trois catégories de poids : normal, surpoids et obèses dans la population d'adolescents étudiée.

Paramètre	Total	Sans surpoids	Surpoids	Obèses	P
Nombre	131	89	30	12	
Glycémie à jeun	$0,90 \pm 0,06$	$0,89 \pm 0,09$	$0,90 \pm 0,08$	$0,90 \pm 0,07$	0,96
Insulinémie ($\mu\text{UI}/\text{ml}$)	$9,42 \pm 5,02$	$7,97 \pm 3,59$	$11,67 \pm 5,09$	$13,60 \pm 8,22$	<0,0001
HOMA	$2,16 \pm 1,24$	$1,84 \pm 0,92$	$2,61 \pm 1,21$	$3,41 \pm 2,03$	<0,0001
HOMA >3	25 (19,1%)	11(12,4%)	9 (30%)	5 (41,7%)	0,012

Moyenne \pm DS; N (%).

filles ($2,06 \pm 0,94$ vs $1,62 \pm 0,86$ chez les garçons ; $p = 0,02$).

Chez les adolescents en excédent pondéral, cet indice n'était pas corrélé à l'âge ni au sexe.

L'indice HOMA différait significativement entre les 3 groupes étudiés : $1,85 \pm 0,93$ chez les adolescents sans excédent pondéral, $2,61 \pm 1,22$ chez ceux en surpoids et $3,42 \pm 2,03$ chez les obèses ($p < 0,0001$). De même, l'IR définie par un HOMA > 3 différait significativement entre ces 3 groupes étudiés (0,012) (tableau I).

L'IR définie cette fois-ci par un HOMA > 2,67, qui représente le quartile supérieur de la population globale, était associée dans cette même population à l'âge ($p < 0,0001$), à l'IMC (0,02) et non au sexe, et demeurait seulement associée à l'âge quand on considérait séparément les adolescents de poids normal ($p = 0,007$) et ceux en surpoids ou obèses ($p = 0,02$). Elle était retrouvée chez 32 adolescents en affectant un pourcentage plus élevé d'obèses et de surpoids (38,1%) que d'adolescents de poids normal (17,9%).

DISCUSSION

L'insulinorésistance est de plus en plus étudiée en pédiatrie depuis la recrudescence des cas de diabète de type 2 chez les adolescents de part le monde [12,13]. Elle sous-tend, avec l'obésité abdominale, le syndrome métabolique dont les complications à court et à long terme se précisent de plus en plus dans cette population pédiatrique. Les enfants présentant un syndrome métabolique sont plus exposés à développer des complications cardio-métaboliques à l'âge adulte comparativement à ceux indemnes de ce syndrome [14-17].

De ce fait, la mesure de la sensibilité à l'insuline devient cruciale pour pouvoir identifier les populations présentant une IR. Parmi les moyens disponibles, il existe le modèle HOMA qui représente un outil valide chez l'enfant et de reproductibilité satisfaisante [1,2, 7-10]. Il a l'avantage d'être simple, rapide, moins coûteux et astreignant que les autres méthodes. De plus, il est facile à appliquer dans une population pédiatrique et idéal pour les études longitudinales [8-10].

Cependant, il n'existe pas à l'heure actuelle de normes bien établies définissant l'IR dans cette population. Ceci est dû en partie à l'utilisation de techniques différentes de mesures ainsi qu'à l'absence de grandes cohortes de taille suffisante pour établir une distribution normale de la sensibilité à l'insuline [1].

Malgré ces contraintes, il est bien établi que la sensibilité à l'insuline diminue physiologiquement de 25 à 50% au cours de la puberté, particulièrement chez les filles, donnée confirmée par notre étude, avec un retour aux valeurs initiales à la fin de celle-ci [1, 18]. De plus, le rôle génétique et ethnique est incriminé. Il a été constaté une IR plus marquée chez les adolescents Afro-Américains, Hispaniques, Asiatiques et Indiens Pima, comparativement aux adolescents d'origine Caucásienne [1, 19]. D'autres situations peuvent exposer à un risque plus élevé d'IR au cours de l'adolescence: exposition intra-utérine à un mauvais

contrôle du diabète maternel, gain de poids rapide en période post natale, et prématurité [1, 20-22].

Par ailleurs, nos résultats ont confirmé la forte relation entre l'IR mesurée par l'indice HOMA et le poids. Les études d'IR chez l'enfant par la méthode de référence «le clamp hyperinsulinémique euglycémique» avaient objectivé un lien entre l'association d'IR et obésité et un risque cardiovasculaire élevé comparativement au risque entraîné par chaque facteur indépendamment [1].

En effet, l'obésité en particulier abdominale joue un rôle primordial dans l'IR. Dans une revue en 2008 faite par Després et al. [23], 3 scénarios ont été proposés pour expliquer la relation entre le tissu adipeux et l'IR [23]:

Le premier scénario est celui de la théorie portale: l'état de lipolyse accrue du tissu adipeux omental est à l'origine de l'augmentation du flux d'acide gras libre (AGL) et d'une surexposition du foie à ces AGL, par l'intermédiaire de la circulation portale, responsables de nombreuses altérations du métabolisme hépatique: un état d'hyperinsulinisme (par diminution de la clairance de l'insuline), une intolérance glucosée (par augmentation de la production hépatique de glucose) et une hypertriglycéridémie (par baisse de la dégradation de l'apoprotéine B et augmentation de la production de VLDL).

Le deuxième scénario proposé et partagé, de plus en plus, par de nombreux auteurs est le suivant: le tissu adipeux est un remarquable organe endocrine qui sécrète des adipokines et les cytokines de l'inflammation tels que: IL6, TNF α ... qui interviennent dans les états d'IR, proinflammatoire, prothrombotique, et prohypertensif du Tissu Adipeux Viscéral (TAV). Le TAV, lorsqu'il est en excès, se caractérise par une production relativement moindre de leptine et d'adiponectine par rapport aux autres localisations. En revanche, il produit plus d'adipokines dites «offensives» comme le PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor type 1) et le TNF α . Le TAV semble paradoxalement une source importante d'adiponectine lorsqu'il est «normal». En revanche, les adipocytes viscéraux de grande taille, remplis de triglycérides, produisent moins d'adiponectine que les petits. C'est donc l'excès de TAV qui pourrait être responsable de l'hypo adiponectinémie du sujet obèse insulino-résistant [24]. Un facteur inhibiteur produit par le TAV pourrait être en cause, comme le TNF.

Le troisième scénario: le TAV n'est seulement (ou en partie) qu'un marqueur de l'incapacité relative du tissu adipeux sous-cutané à jouer son rôle dans la régulation métabolique soit parce qu'il est incapable de se développer (le cas de lipodystrophie), soit parce qu'il est hypertrophié, son fonctionnement est altéré et insulino-résistant. Dans le cadre de ce 3^{ème} scénario, Després et al intègrent les personnes sédentaires qui n'arrivent pas à stocker l'excès d'énergie dans le tissu adipeux sous cutané; le flux d'acides gras est trop important, par excès d'apport ou défaut d'oxydation, les capacités de stockage du tissu adipeux sont dépassées, des dépôts ectopiques de lipides apparaissent alors dans d'autres sites tels que le foie, le muscle squelettique, le cœur et même dans la cellule bêta du pancréas. Ce phénomène qui a un impact majeur sur la sensibilité à l'insuline est un des facteurs impliqués dans la lipotoxicité [23].

CONCLUSION

Nos données confirment que la sensibilité à l'insuline baisse avec l'âge chez les adolescents et suggèrent qu'elle est plus faible chez les filles que chez les garçons de poids normal et que l'IR affecterait deux fois plus souvent les adolescents en excédent pondéral.

RÉFÉRENCES

- 1- Levy-Marchal C, Arslanian S et al. on behalf of ESPE-LWPES-ISPAD-APPES-APEG-SLEP-JSPE, and the Insulin Resistance in Children Consensus Conference Group. Insulin Resistance in Children: Consensus, Perspective, and Future Directions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 5189–5198.
- 2- Steinberger J et al. Progress and Challenges in Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2009; 119: 628-647.
- 3- De Fronzo RA, Tobin JD, Andreas R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 85: 214–23.
- 4- Matthews DR et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985; 28: 412–9.
- 5- Sarafidis PA et al. Validity and reproducibility of HOMA-IR, 1/HOMA-IR, QUICKI and McAuley's indices in patients with hypertension and type II diabetes. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 709–16.
- 6- Antuna-Puente B, Faraj M et al. HOMA or QUICKI: Is it useful to test the reproducibility of formulas? *Diabetes & Metabolism.* 2008; 34: 294–296.
- 7- Tounian P. Evaluation clinique et biologique de l'enfant obèse. In: P. Tounian Editor. L'obésité de l'enfant. Paris. Editions John Libbey Eurotext; 2006: 68-96.
- 8- D'Annunzio G, Vanelli M, Pistorio A et al. Insulin resistance and secretion indexes in healthy Italian children and adolescents: a multi-centre study ACTA BIOMED 2009; 80: 21-28.
- 9- Kurtoglu S, Hatipoglu N et al. Insulin Resistance in Obese Children and Adolescents : HOMA-IR Cut-Off Levels in the Prepubertal and Pubertal Periods. *J Clin Res Ped Endo* 2010; 2: 100-106.
- 10- Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M. Homeostasis Model Assessment Is More Reliable Than the Fasting Glucose/Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for Assessing Insulin Resistance Among Obese Children and Adolescents. *Pediatrics* 2005; 115, 4: 500-503.
- 11- Tresaco B et al. Homeostatic Model Assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem,* 2005; 61: 381-388.
- 12- Zimmet P, Alberti G, Kaufman F & Al. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet* 2007; 369: 2059-61.
- 13- Cali A M G, Caprio S. Ectopic Fat Deposition and the Metabolic Syndrome in Obese Children and Adolescents *Horm Res.* 2009;71:2–7.
- 14- Benmohammed K, Nguyen M.T, Khensal S, Valensi P, Lezzar A. Arterial hypertension in overweight and obese Algerian adolescents. Role of Abdominal adiposity. *Diabetes & Metabolism.* 2011 ; 37: 291–297.
- 15- Biro FM, Wien M. Childhood obesity and adult morbidities. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91 (suppl): 1499S–1505S.

- 16- Bao W, Srinivasan SR, Wattigney W, Berenson GS.** Persistence of multiple cardiovascular risk clustering related to syndrome x from childhood to young adulthood. The bogalusa heart study. Arch Intern Med 1994; 154: 1842-7.
- 17- Morrison JA, Aronson Friedman L, Wang P, Glueck CJ.** Metabolic syndrome in childhood predicts adult metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus 25 to 30 years later. J Pediatr. 2008; 152: 201-6.
- 18- Goran MI, Gower BA.** Longitudinal study on pubertal insulin resistance. Diabetes. 2001; 50: 2444-2450.
- 19- Goran MI, Bergman RN, Cruz ML, Watanabe R.** Insulin resistance and associated compensatory responses in African-American and Hispanic children. Diabetes Care. 2002; 25: 2184-2190.
- 20- Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, Mullen JA, Charles MA, Pettitt DJ.** Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. Diabetes Care. 2007 ; 30: 2287-2292.
- 21- Finken MJ, Keijzer-Veen MG, Dekker FW, Frolich M, Hille ET, Romijn JA, Wit JM.** Preterm birth and later insulin resistance: effects of birth weight and postnatal growth in a population based longitudinal study from birth into adult life. Diabetologia. 2006; 49: 478-485.
- 22- Hofman PL, Regan F, Jackson WE, Jefferies C, Knight DB, Robinson EM, Cutfield WS.** Premature birth and later insulin resistance. N Engl J Me. 2004 ; 351: 2179-2186.
- 23- Després JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E et al.** Abdominal Obesity and the Metabolic Syndrome: Contribution to Global Cardiometabolic Risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008; 28: 1039-1049.
- 24- Ziegler O, Trebea A, Tourpe D, Böhme P, Quilliot D, Guerci B.** Tissu adipeux viscéral : Rôle majeur dans la genèse du syndrome métabolique. Cah. Nutr. Diét. 2007 ; 42: 85-89.