

Adaptations du métabolisme des lipides à l'exercice physique chez l'obèse

Cédric Moro

Laboratoire de Recherche sur les Obésités,

INSERM UMR 1048, Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires, Toulouse

Cedric.Moro@inserm.fr

L'obésité se caractérise par une diminution des capacités oxydatives musculaires associées à la sédentarité. L'exercice physique sans restriction calorique n'induit pas de perte de poids significative mais apparaît comme une contre-mesure efficace aux complications métaboliques de l'obésité en améliorant le métabolisme des lipides. Nous avons montré que les principaux systèmes de contrôle de la dégradation des graisses dans le tissu adipeux, i.e. lipolyse, sont défectueux chez l'obèse et en partie restaurés par un programme d'entraînement en endurance. L'entraînement améliore également la capacité oxydative, l'utilisation des lipides et la sensibilité à l'insuline. Ces adaptations s'accompagnent de remaniements importants du métabolisme lipidique dans le muscle squelettique.

Mots clés : Obésité ; tissu adipeux ; lipolyse ; exercice ; muscle squelettique

INTRODUCTION

Le surpoids et l'obésité sont en progression constante dans nos sociétés occidentales et, selon le rapport 2009 de l'enquête Obépi-Roche, affecteraient près d'une personne sur deux en France. L'obésité se caractérise par un excès de masse grasse défini par un indice de masse corporelle $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, et constitue un facteur de risque important dans le développement de maladies métaboliques et cardiovasculaires notamment le diabète de type 2 et l'infarctus du myocarde. D'un point de vue énergétique l'obésité résulte d'un déséquilibre chronique de la balance entre les apports et les dépenses caloriques. La diminution de la pratique d'exercice physique et l'augmentation des comportements sédentaires représentent des déterminants essentiels de la diminution des dépenses énergétiques chez l'obèse. La prescription d'exercice physique seul chez l'obèse n'induit pas de perte de poids cliniquement significative mais améliore le statut métabolique des patients en surpoids ou obèses et participe efficacement à la prévention des complications métaboliques et cardiovasculaires de l'obésité. Pour comprendre les bénéfices de l'exercice physique, nous décrivons les principales modifications du métabolisme des lipides (mobilisation et utilisation) observées chez l'obèse avec une attention particulière sur le tissu adipeux et le muscle squelettique. Nous discuterons également les mécanismes par lesquels l'exercice physique améliore le statut métabolique des individus en surcharge pondérale.

CONTROLE DE LA LIPOLYSE CHEZ L'HOMME

Jusqu'en 2000, le contrôle de la lipolyse était essentiellement attribué aux catécholamines et à l'insuline via la modulation de l'AMPC intracellulaire. Nous avons montré au laboratoire que les peptides natriurétiques (PN), des peptides d'origine cardiaque impliqués dans la régulation de la balance hydro-sodée, induisent un effet lipolytique très puissant et comparable à celui de l'isoprénaline *in vitro* chez les primates exclusivement (1). Leur effet est relayé par un signal GMPc au niveau cellulaire, l'activation d'une protéine kinase GMPc- $I\alpha$, et la phosphorylation de la lipase hormono-sensible et de la périlipine-A. Cette voie originale est indépendante de la modulation des niveaux intracellulaires d'AMPC. Nous avons également validé un effet lipolytique *in vivo* des PN dans diverses situations physiologiques (2).

ADAPTATIONS METABOLIQUES A L'ENTRAINEMENT CHEZ L'OBÈSE

Nous avons étudié la lipolyse du tissu adipeux sous-cutané abdominal par la technique de microdialyse qui permet de mesurer les modulations de la lipolyse *in situ* dans son environnement physiologique. Nous avons mis en évidence que la contribution relative du peptide atrial natriurétique (ANP), des catécholamines et de l'insuline était du même ordre (environ un tiers) chez des sujets sains de poids normal. La contribution de ces différentes

hormones dans la stimulation de la lipolyse varie en fonction de l'intensité de l'exercice, du degré d'adiposité et du sexe. Nous avons également montré que l'effet lipolytique des catécholamines et de l'ANP était diminué *in vivo* chez des individus en surpoids ou obèses et partiellement restauré après 4 mois d'entraînement en endurance. De plus, nous avons montré que l'entraînement aérobie améliore la mobilisation des lipides induite au cours d'un exercice physique modéré chez des individus en surpoids. Cet effet proviendrait d'une réduction du recrutement de récepteurs α_2 -adrénergiques antilipolytiques du tissu adipeux par les catécholamines, dont les niveaux plasmatiques diminuent après 4 mois d'entraînement pour une même puissance relative (3).

Associé à ces défauts de mobilisation des lipides chez l'obèse, plusieurs études ont également mis en évidence une diminution de l'utilisation des lipides au cours de l'exercice physique (4). Ce phénomène pourrait s'expliquer en partie par un défaut de mobilisation des lipides mais aussi par une diminution des capacités oxydatives musculaires. La diminution des capacités oxydatives est en partie reflétée par une diminution de l'activité des enzymes de l'oxydation et une diminution du nombre et de la taille des mitochondries. Au cours de différentes études, nous avons pu montrer que l'entraînement en endurance (aérobie) améliore l'oxydation des lipides et diminue le niveau circulant d'acides gras plasmatique. Pour un exercice de même intensité relative (même % de la consommation maximale d'oxygène), les lipides fournissent plus d'énergie que les glucides après une période d'entraînement. Ceci s'explique en partie par une augmentation de la disponibilité en acides gras libres et une augmentation des capacités oxydatives musculaires après entraînement. Ces adaptations s'accompagnent d'une augmentation du nombre et de la fonctionnalité des mitochondries au niveau musculaire ainsi que de remaniements importants des protéines impliquées dans la régulation de la lipolyse et du pool de triglycérides intramusculaires. De plus, l'entraînement induit une augmentation de la sensibilité à l'insuline générale et de la signalisation insulinique au niveau du muscle squelettique.

CONCLUSION

En résumé, ces différentes études démontrent l'intérêt de l'exercice physique dans la prévention des complications métaboliques de l'obésité et pourraient conduire à la mise en place de programmes d'entraînements spécifiquement adaptés pour optimiser l'utilisation des lipides et améliorer la sensibilité à l'insuline chez les individus obèses.

BIBLIOGRAPHIE

1. Moro C, Berlan M (2006). Cardiovascular and metabolic effects of natriuretic peptides. *Fundam Clin Pharmacol*; 20, 41-49.
2. Lafontan M, Moro C, Berlan M, Crampes F, Sengenès C, Galitzky J (2008). Control of lipolysis by natriuretic peptides and cyclic GMP. *Trends Endocrinol Metab*, 19, 130-137.
3. de Glisezinski I, Moro C, Pillard F, Marion-Latard F, Harant I, Meste M, Berlan M, Crampes F, Riviere D (2003). Aerobic training improves exercise-induced lipolysis in SCAT and lipid utilization in overweight men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 285, E984-990.
4. Moro C, Bajpeyi S, Smith SR: Determinants of intramyocellular triglyceride turnover: implications for insulin sensitivity (2008). *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 294, E203-213.