

VI<sup>e</sup> Symposium nutrition  
« Intervention nutritionnelle : de la prévention à la thérapeutique » – Brest, octobre 2005

## Lipotoxicité et insulino-résistance <sup>☆</sup>

## Lipotoxicity and insulin resistance

Christophe Magnan

CNRS UMR 7059, université Paris-VII 2, place Jussieu, Case courrier 7126, 75251 Paris cedex 05, France

Disponible sur internet le 15 juin 2006

### Résumé

Le dysfonctionnement du métabolisme des acides gras libres est un facteur déterminant menant à l'insulino-résistance et, chez les sujets prédisposés, au diabète de type 2. Pendant plusieurs décennies, l'existence du cycle de Randle (fondé sur l'inhibition des activités enzymatiques clés de la glycolyse en présence d'acides gras) avéré dans le muscle cardiaque était admise dans le muscle squelettique. Même s'il peut partiellement rendre compte de l'insulino-résistance, d'autres mécanismes existent. Tout d'abord, l'accumulation intracellulaire de triglycérides peut interférer avec la voie de signalisation de l'insuline. Des intermédiaires du métabolisme des lipides déclenchent l'activation de sérine/thréonine kinases (*c-Jun N-terminal kinase*, *nuclear factor-kappaB*, protéines kinases C) qui va phosphoryler le récepteur à l'insuline ou des substrats des récepteurs à l'insuline (IRS1). Un taux anormalement élevé d'acyl-CoA induit aussi un stress oxydatif qui participe également au dysfonctionnement de la voie de signalisation de l'insuline. Enfin, les acides gras peuvent également avoir une action génomique via leur interaction avec les récepteurs nucléaires PPARs.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

### Abstract

Dysregulation of free fatty acids (FFA) metabolism is a key event responsible for etiology of insulin resistance and type 2 diabetes. According to the glucose-fatty acid cycle described by Randle and coll in the early sixties, preferential oxidation of FFA compared to glucose plays a major role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. However, beside the glucose-fatty acid cycle, other mechanisms are now described to explain molecular basis of insulin resistance. Recent studies have suggested that local accumulation of fat metabolites such as ceramides, diacylglycerol or acyl-CoA, inside skeletal muscle and liver may activate a serine kinase cascade -involving *c-Jun N-terminal kinase*, *nuclear factor-kappaB*, protein kinase C- leading to defects in insulin signaling and glucose transport. Inflammation and oxidative stress are also potent mechanisms which could lead to insulin-resistance state. Finally, modulation of transcription by FFA through their binding to peroxisome proliferators activated receptors could also participate to impaired glucose metabolism.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

*Mots clés* : Acyl-CoA ; Céramides ; PPARs ; Sérine/thréonine kinases

*Keywords* : Acyl-CoA; Ceramides; PPARs; Serine/threonine kinases

### 1. Introduction

L'insulino-résistance se définit par l'impossibilité de l'hormone à exercer ses effets physiologiques à une concentration donnée sur ces principales cibles : le muscle squelettique, le foie et le tissu adipeux [1]. Même si la séquence précise des

événements conduisant à l'insulino-résistance est encore mal connue, il est maintenant avéré qu'un dysfonctionnement du métabolisme des lipides et plus particulièrement des AGL — associé souvent à une élévation de leur concentration plasmatique ou un stockage ectopique de triglycérides (TG), dans le foie ou le muscle squelettique — est un élément essentiel menant à l'insulino-résistance [2,3]. L'importance de l'accumulation ectopique de TG dans l'induction de l'insulino-résistance musculaire est, par exemple, bien démontré dans un modèle de souris dépourvue de tissu adipeux [4]. Celles-ci présentent une

<sup>☆</sup> Compte rendu du 6<sup>e</sup> symposium nutrition de Brest (21 octobre 2005).

Adresse e-mail : [magnan@paris7.jussieu.fr](mailto:magnan@paris7.jussieu.fr) (C. Magnan).

insulinorésistance très marquée associée à une accumulation de TG dans le muscle. La transplantation de tissu adipeux chez ces animaux provoque une déplétion du contenu intramyocellulaire en TG et une amélioration consécutive de la sensibilité musculaire à l'insuline [4].

Même si la conséquence finale de l'insulinorésistance est un défaut d'utilisation du glucose par les tissus cibles de l'insuline, les mécanismes moléculaires qui sous-tendent l'effet des AGL ne sont pas encore totalement identifiés. Cependant deux grands axes se dégagent, l'un centré sur une inhibition directe des principales enzymes du métabolisme du glucose, l'autre sur une altération de la voie de signalisation de l'insuline.

## 2. Lipotoxicité et muscle squelettique

### 2.1. Le cycle glucose-acides gras

En 1963, Randle et ses collaborateurs ont mis en évidence, à partir d'expériences réalisées *in vitro* sur le cœur de rat isolé et perfusé, l'existence d'une compétition entre le glucose et les AGL pour être préférentiellement métabolisés [5]. Dans ces expériences, une augmentation de la concentration des AGL dans le milieu de perfusion entraînait un défaut de captage et d'utilisation du glucose par le myocarde. Ils définirent ainsi le cycle « glucose-acides gras » (ou cycle de Randle) selon lequel une oxydation préférentielle des AGL conduit à un défaut d'utilisation du glucose via l'inhibition des activités enzymatiques clés de la glycolyse (Fig. 1). En effet, l'oxydation des acides gras aboutit à la formation d'acétyl-CoA qui inhibe la

pyruvate déshydrogénase et de citrate qui inhibe la phosphofructokinase. Cela provoque une accumulation intracytoplasmique de glucose-6-phosphate (G6P) qui à son tour inactive l'activité hexokinase et finalement l'entrée de glucose dans la cellule (Fig. 1). Ce cycle, parfaitement décrit dans les muscles squelettiques de rongeurs est également décrit chez l'Homme mais il ne semble pas être d'une aussi grande importance. En effet, de nouvelles données obtenues en utilisant la technique de résonance magnétique nucléaire, ont montré qu'on n'observe pas d'augmentation significative de la concentration de G6P dans le muscle squelettique d'un sujet insulinorésistant, cela en désaccord avec le cycle de Randle [6]. En revanche le contenu en glycogène est diminué, suggérant bien un défaut d'utilisation du glucose [6]. Ainsi, même si le cycle de Randle existe probablement chez l'Homme, des mécanismes agissant en amont de l'entrée de glucose — et donc directement dans la voie de signalisation de l'insuline — doivent être envisagés et sont maintenant décrits. Une « reformulation » biochimique du cycle glucose-acides gras a ainsi été proposée dans les années 2000.

### 2.2. Le cycle glucose-acides gras « revisité »

Les mécanismes nouvellement décrits sont fondés sur le fait qu'il existe une accumulation intramusculaire importante de métabolites des AGL : acyl-CoA, céramides, diacylglycerol [7]. Comme illustré dans la Fig. 2, ces derniers activent toute une série de protéines de type serine/thréonine kinases [8] : des protéines kinases C (PKC $\beta$ II et  $\delta$  et  $\zeta$ ), mais aussi IKK $\beta$  (I $\kappa$ -B

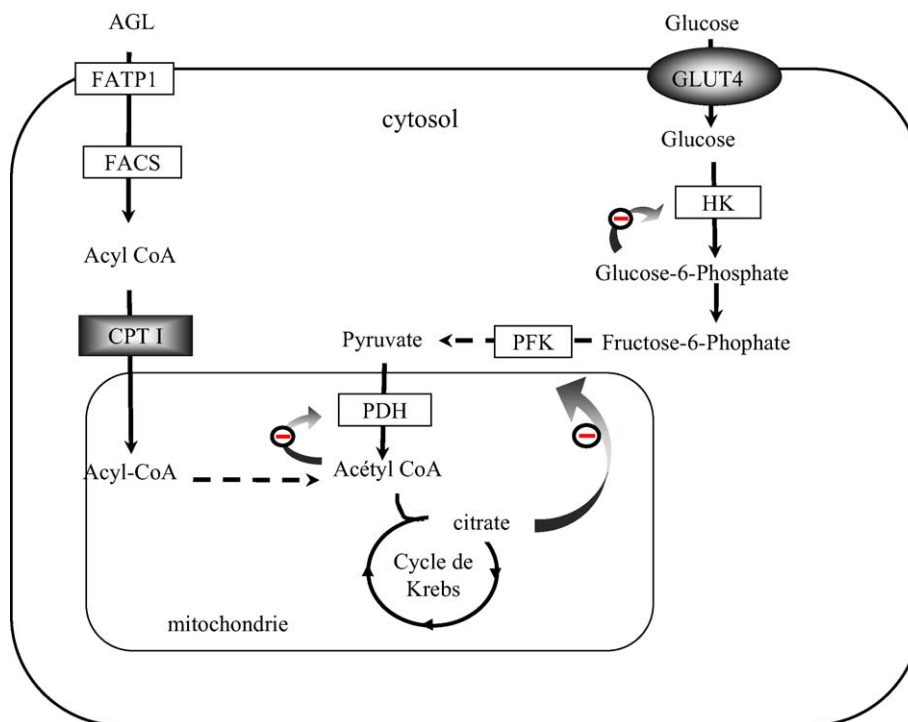


Fig. 1. Le cycle glucose-acides gras : l'oxydation des acides gras induit la formation d'acétyl Co-A (inhibiteur de la PDH), et de citrate (inhibiteur de la PFK). Une accumulation de G6P se produit et cela provoque l'inhibition de l'activité HK et finalement le blocage de l'entrée du glucose dans la cellule. HK, hexokinase, PFK, phosphofructokinase, PDH, pyruvate déshydrogénase, FATP1, *fatty acid transport protein 1*, FACS, *fatty acyl-CoA synthase*, CPT1, *carnitine palmitoyl transferase 1*, GLUT4, *glucose transporter 4*.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2688910>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2688910>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)