B. Fève
Service d'Endocrinologie et INSERM U693, CHU de Bicêtre, AP-HP, Université Paris 11, Le Kremlin-Bicêtre, France.

Dysfonction endothéliale au cours du diabète : déséquilibre des voies de signalisation et implication du stress oxydatif

Mots-clés

- Diabète
- Dysfonction endothéliale
- Insuline
- Insulinorésistance
- Risque cardiovasculaire
- Stress oxydatif

Introduction

Au niveau endothélial, l'insuline stimule la production de monoxyde d'azote (NO), ce qui permet une vasodilatation et une augmentation du flux sanguin, et ainsi facilite l'induction du captage musculaire du glucose [1]. La dysfonction endothéliale, qui se traduit par une réduction de l'activité vasculaire NO-dépendante, est caractéristique des états de résistance à l'insuline que l'on rencontre au cours du diabète, de l'obésité, et du syndrome métabolique [1]. Ceci confère aux patients une susceptibilité accrue à développer une athérosclérose, une coronaropathie, et une hypertension artérielle (HTA).

La liaison de l'insuline à son récepteur active deux voies majeures de signalisation : les voies métaboliques de l'insuline mettent plutôt en jeu la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K), tandis que les effets mitogènes de l'hormone impliquent la MAPK (*Mitogen-activated*

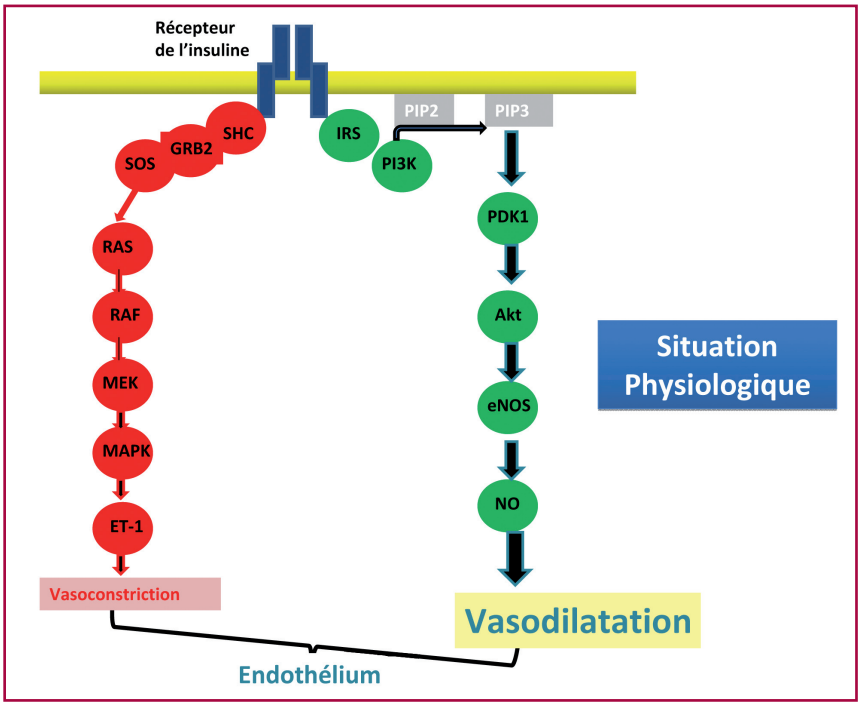

Figure 1 : Voies de signalisation endothéliales impliquées dans la régulation du tonus vasculaire par l'insuline.

Correspondance :

Docteur Bruno Fève
Service d'Endocrinologie et INSERM U693, CHU de Bicêtre, APHP, Université Paris 11, 78 rue du Général Leclerc, F-94270 Le Kremlin-Bicêtre
bfeve@free.fr

© 2008 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

protein kinase) *(Figure 1)*. Au sein de la cellule endothéliale, les voies de signalisation impliquées dans le contrôle de la production du NO sont très similaires à celles qui existent dans l'adipocyte et la cellule musculaire squelettique. Comme nous l'aborderons plus loin, au cours des états de résistance à l'insuline, la glucotoxicité, la lipotoxicité, et les phénomènes inflammatoires, contribuent à la fois au développement de cette insulinorésistance, mais aussi à la dysfonction endothéliale, en inhibant la voie de la PI3K, tout en préservant, voire en activant, la voie de la MAPK [1]. L'analyse mécanistique précise de ces phénomènes permet désormais d'envisager une approche thérapeutique rationnelle de la dysfonction endothéliale.

Voies de signalisation impliquées dans la production de NO en réponse à l'insuline

Une action essentielle de l'insuline au niveau de l'endothélium est d'activer la production du NO. On connaît désormais les mécanismes intracellulaires qui régulent la synthèse du NO stimulée par l'insuline [2] *(Figure 1)*. La liaison de l'insuline à son récepteur permet la phosphorylation du substrat du récepteur de l'insuline (IRS-1, *Insulin Receptor Substrate-1*), qui active ensuite la PI3K, permettant la phosphorylation de la PDK-1 (*3-phosphoinositide-dependent protein kinase*-1), grâce à la production de phosphatidyl-3,4,5-triphosphate. La PDK-1 active à son tour la protéine kinase Akt (également nommée protéine kinase B), qui phosphoryle ensuite la forme endothéliale de la synthase du NO (eNOS), induisant ainsi l'activation de eNOS et la production de NO.

Voies de signalisation de l'insuline impliquées dans la sécrétion d'endothéline-1, de PAI-1 (*Plasminogen activator-inhibitor-1*), et de molécules d'adhésion

L'endothéline-1 (ET-1) est un agent vasoconstricteur puissant produit par l'endothélium, et joue vraisemblablement un rôle important dans la survenue d'une HTA. L'insuline stimule la synthèse d'ET-1, ce qui s'oppose ainsi à l'action vasodilatatrice du NO [3, 4]. Cependant, cette induction de l'ET-1 par l'insuline met en jeu la voie de la MAPK, mais pas celle de la PI3K.

La synthèse accrue par l'endothélium du PAI-1 et de molécules d'adhésion telles que ICAM-1 (*Intercellular adhesion molecule-1*), VCAM-1 (*Vascular Cell adhesion Molecule-1*), et la sélectine E, pourraient représenter des acteurs de l'athérogenèse au cours des états d'insulinorésistance. L'activation par l'insuline de la synthèse de ICAM-1, VCAM-1, et sélectine E dépend de la voie de la MAPK [5, 6]. La voie de la PI3K/Akt s'oppose à celle de la MAPK pour contrôler la production de ces molécules d'adhésion.

Couplage entre les effets hémodynamiques et métaboliques de l'insuline

Dans l'endothélium, les voies de signalisation de l'insuline dépendantes de la PI3K exercent donc une action vasodilatatrice, tandis que celles dépendant de la MAPK exercent à l'inverse une action vasoconstrictrice qui favorise la survenue d'une HTA *(Figure 1)*. En fait, l'insuline régule de façon différentielle le réseau vasculaire de façon temps- et dose-dépendante, de façon à augmenter le flux sanguin microvasculaire, mais aussi le flux sanguin total.

À une phase initiale, la dilatation des artérioles terminales augmente le nombre des capillaires perfusés, ce qui permet un recrutement de ces microvaisseaux en quelques minutes, sans changement du flux sanguin total [2]. Par la suite survient une relaxation des plus gros vaisseaux, qui induit secondairement le flux sanguin total, avec un effet maximal obtenu après un délai d'environ 2 heures [1]. Cette augmentation du flux sanguin est associée à une induction des concentrations circulantes de nitrates et nitrites, qui dérivent de la production de NO. Un prétraitement avec un inhibiteur d'eNOS limite cette induction par l'insuline du flux capillaire et sanguin total, montrant l'implication, au moins partielle, du NO dans ces phénomènes ; on détecte en parallèle une baisse de la captation musculaire du glucose. À l'inverse, l'infusion d'ET-1 diminue le captage musculaire du glucose [7]. Ces données expérimentales soulignent donc que les actions de l'insuline sur le tonus vasculaire participent

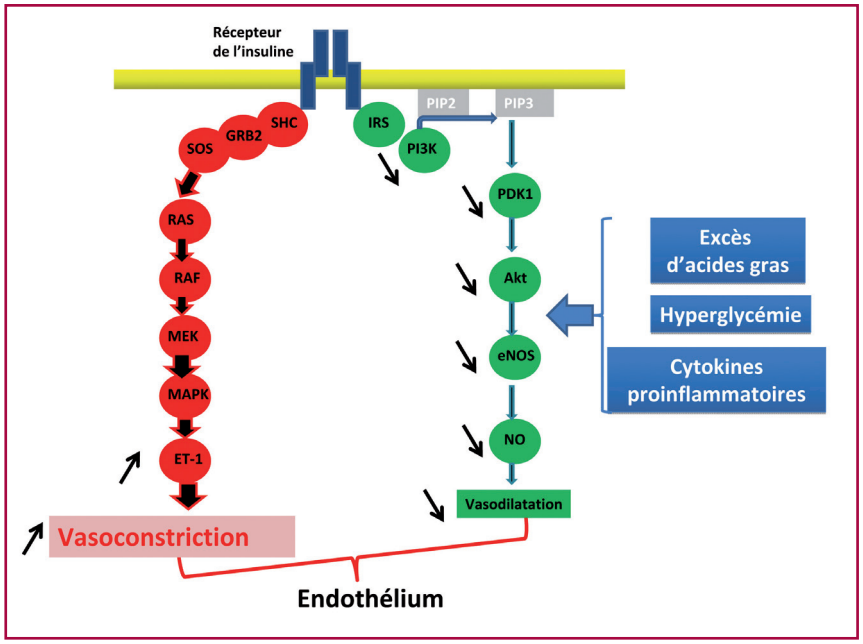

Figure 2 : Altération spécifique de la voie de signalisation PI3K/Akt/eNOS sous l'influence des acides gras libres, du glucose, et des cytokines pro-inflammatoires.

Download English Version:

https://daneshyari.com/en/article/3275669

Download Persian Version:

https://daneshyari.com/article/3275669

Daneshyari.com