



Physiopathologie du diabète de type 2

Ceramides in insulin resistance

Scott A. Summers

Marion Bretault

*Progress in
Lipid Research*

Introduction (1)



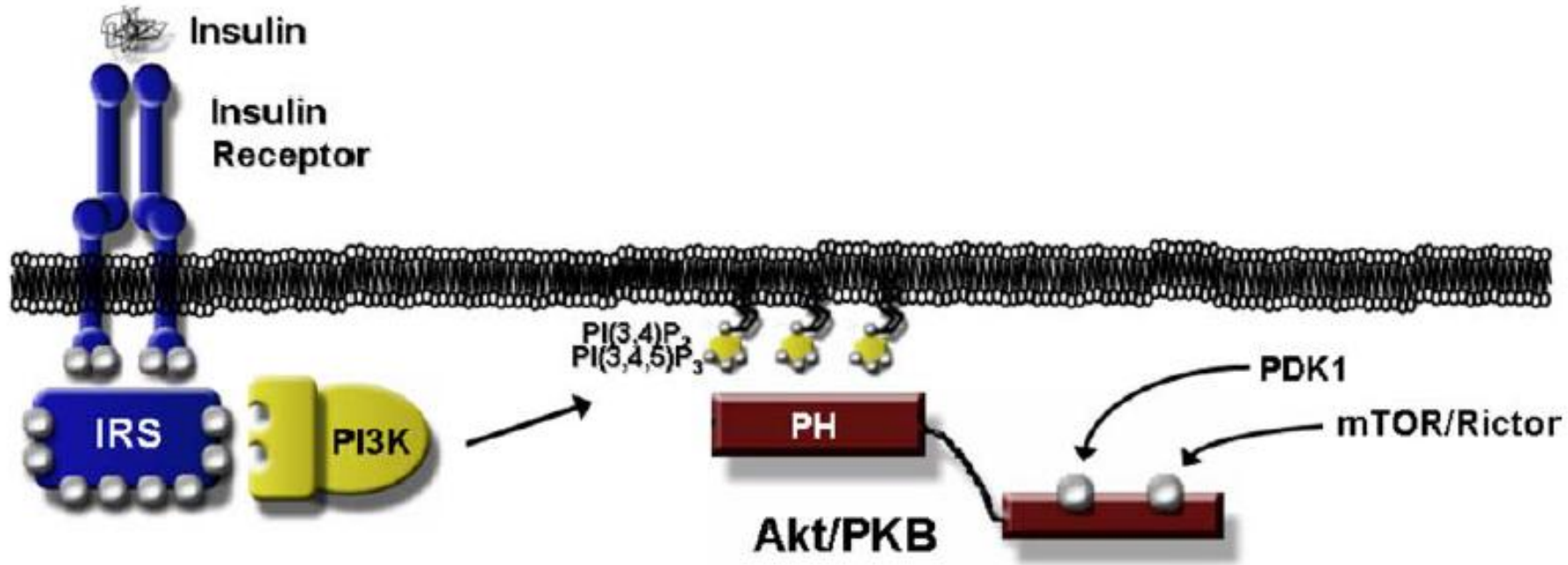
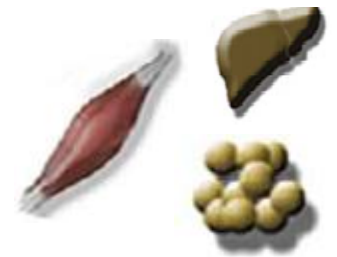
- Insulino-résistance
- 2 anomalies métaboliques:
 - Insulino-résistance
 - Trouble de l'insulino-sécrétion
- Associés à des facteurs génétiques et environnementaux

Introduction (2)



- 2 mécanismes proposés pour expliquer l'insulino-résistance:
 - Théorie des céramides: Surplus de lipides non stockés ou métabolisés → métabolites inhibant l'action de l'insuline
 - Théorie de l'inflammation: Augmentation du tissu adipeux → Inflammation chronique → cytokines → antagonisation de la signalisation de l'insuline

Voies de signalisation de l'insuline



IRS = Insuline Receptor Substrat

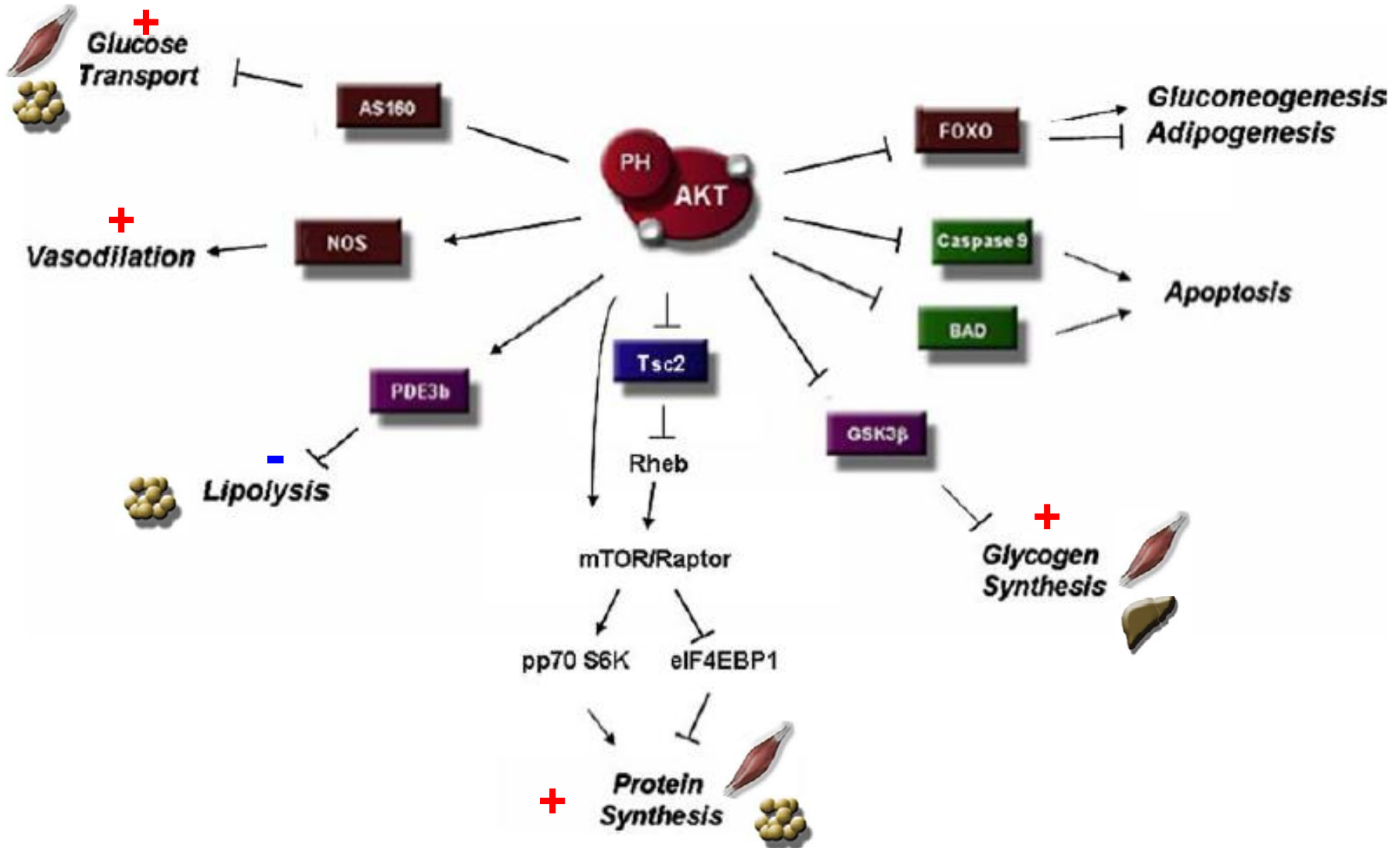
PDK1 = phosphoinositide dependent kinase-1

PH= pleckstrin homology

mTOR = mammalian target of rapamycin

céramides

Rôles de PKB/Akt





Rôle des Céramides dans l'insulino-résistance

Palmitoyl Co-A

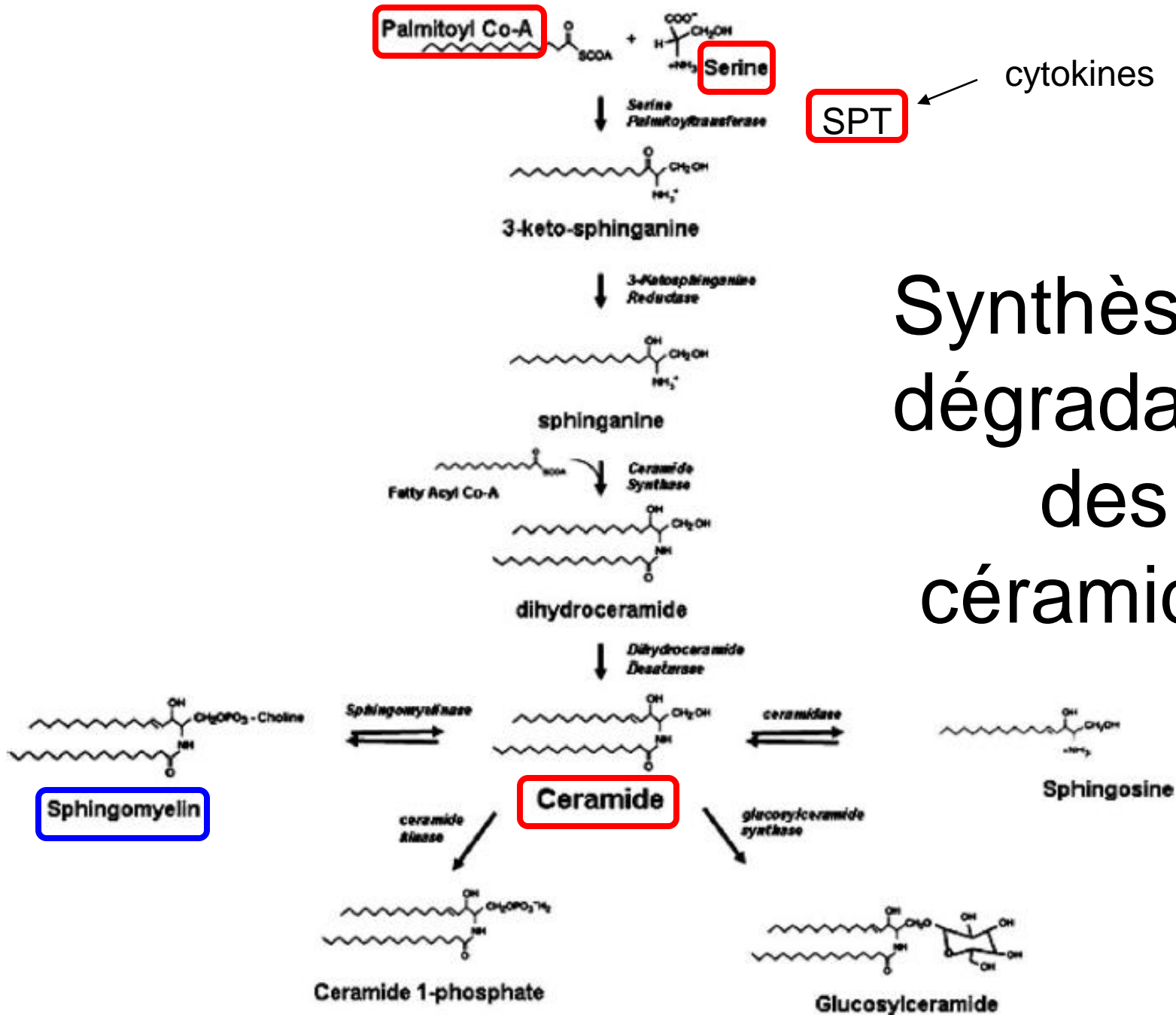
Serine

SPT

cytokines



Synthèse et dégradation des céramides



Sphingomyelin

Ceramide

Sphingosine

Ceramide 1-phosphate

Glucosylceramide

Accumulation des céramides dans les tissus R à l'insuline



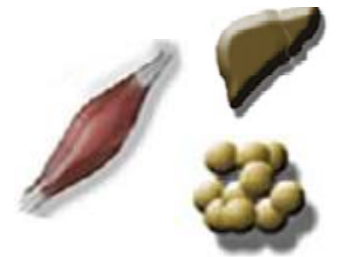
- Turinsky et al. en 1990
- Adams et al. sur biopsies musculaires : contenu en céramides double chez les sujets obèses
- Straczkowski et al. : corrélation négative entre contenu musculaire en céramides et l'insulino-sensibilité / perfusion de lipides
- Gorska et al. : taux plasmatiques élevés de sphingosine chez le DT2

Céramides et insuline (1)



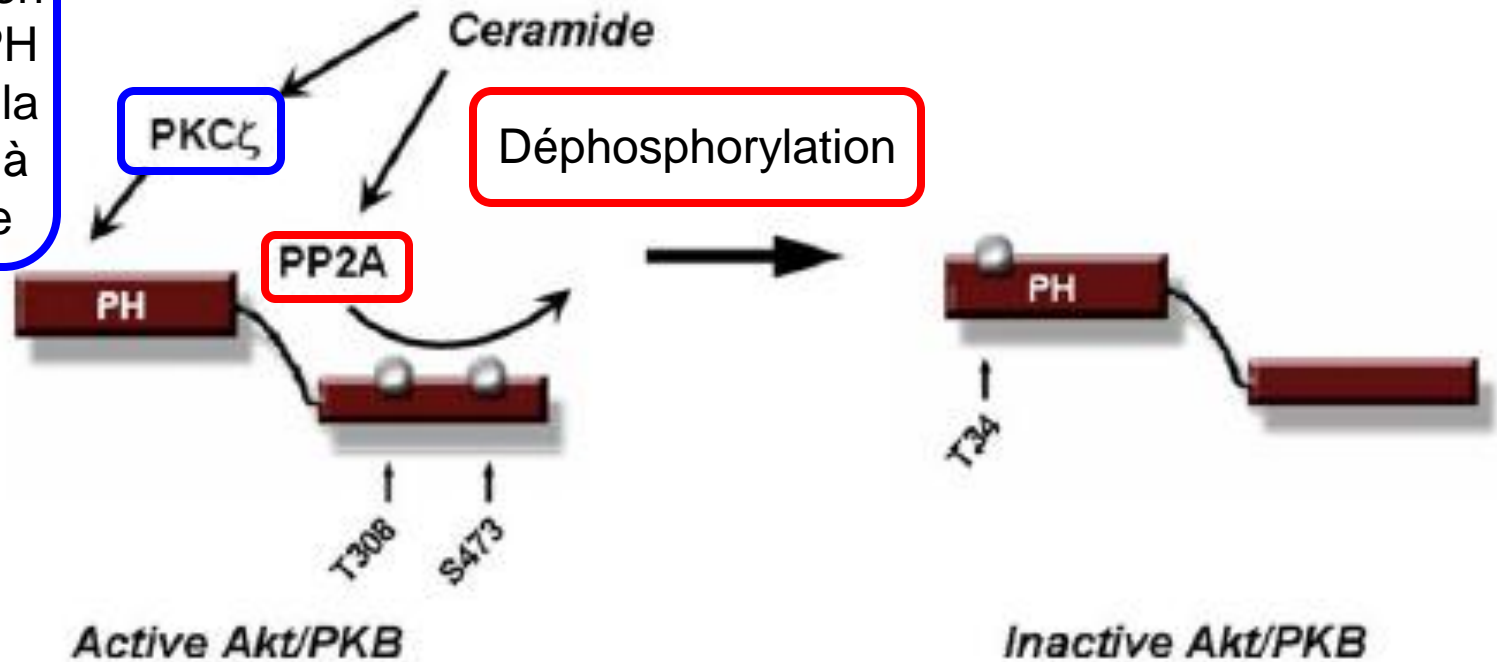
- Céramides = antagonisation de l'action de l'insuline
- Mécanismes :
 - Inactivation de l'IRS-1 par des enzymes activées par MLK3?
 - Blocage de la PI3K?
 - Inhibition de la phosphorylation et activation de la PKB/Akt

Céramides et insuline (2)



Inhibition de Akt

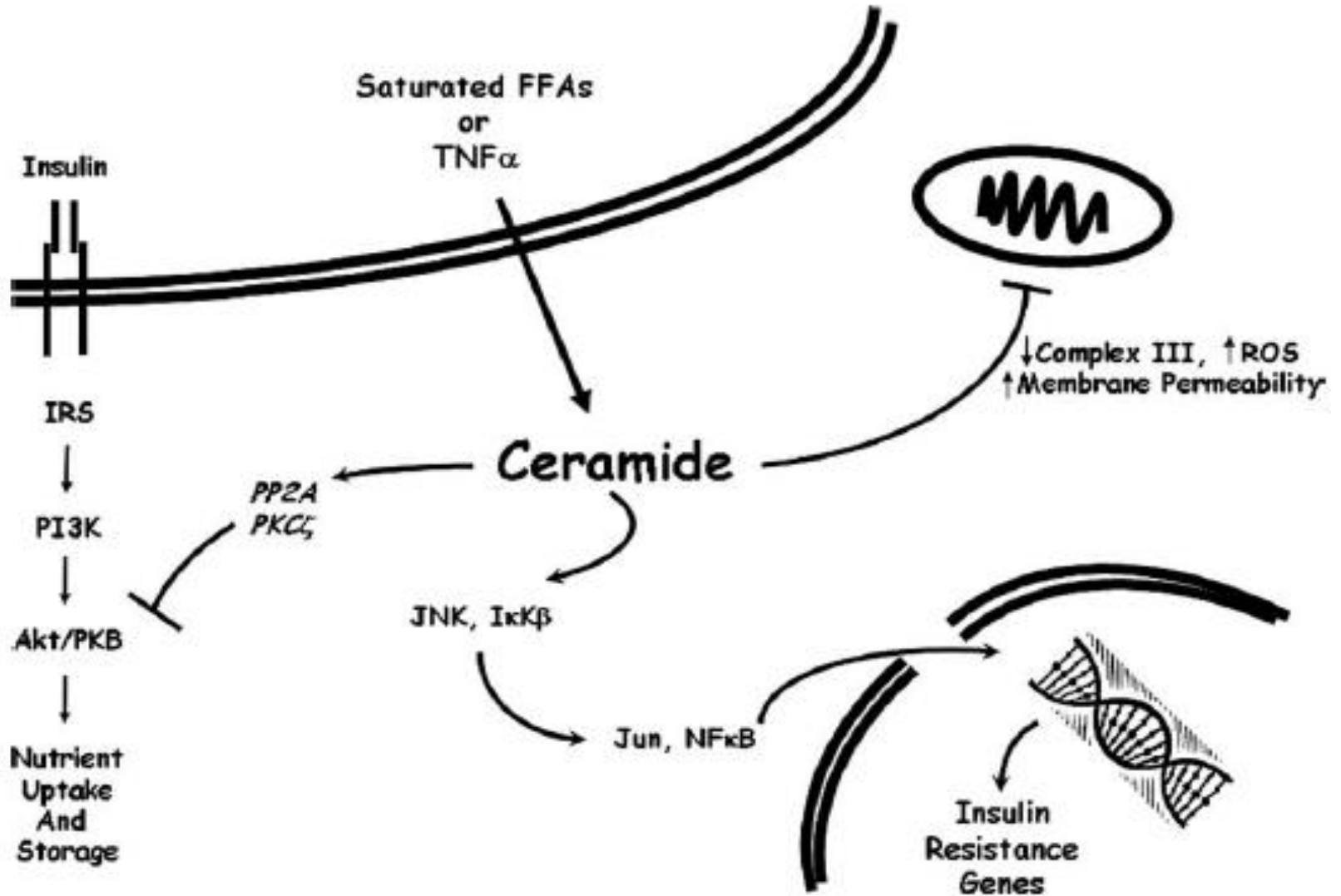
Phosphorylation
du domaine PH
= Blocage de la
translocation à
la membrane



PKC = protéine kinase C atypique

PP2A = protein phosphatase 2A

Résumé sur les Céramides



Céramides et mitochondries

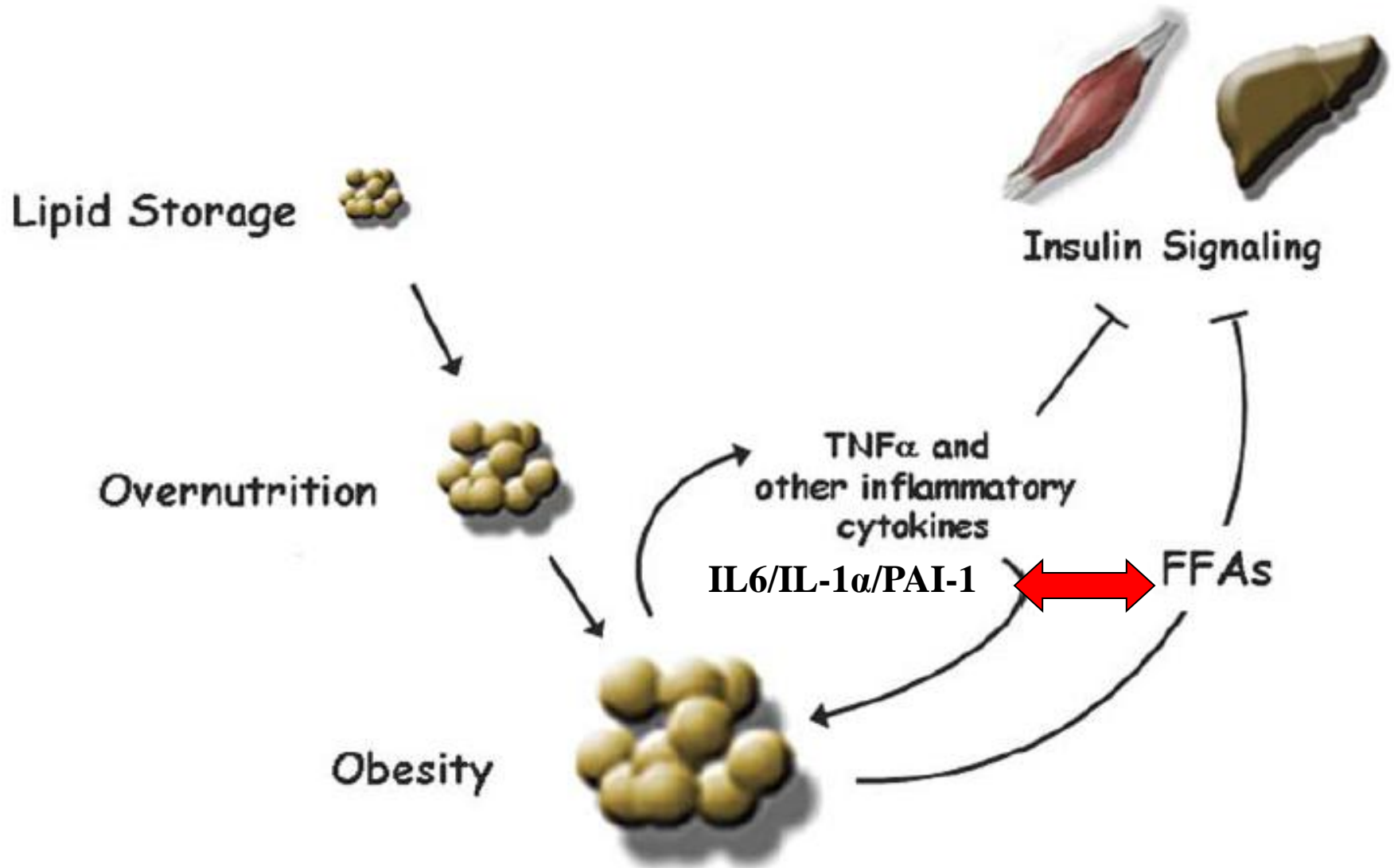


- Sujets insulinoR ont une dysfonction mt
Chez le rat*: inhibition des transporteurs
des lipides dans la mt → insulinoR
- Nombreuses études**: accumulation
aberrante de céramides → altération de la
fonction des mt
- Conséquences :
 - Cellules β pancréatiques
 - Cellules endothéliales, cardiomyocytes

*Dobbins RL et Al. Diabetes 2001;50:123–30.

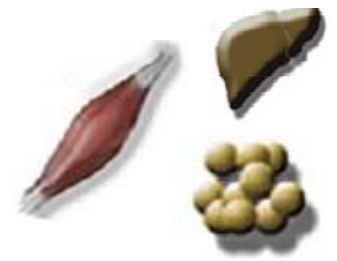
**Lowell BB et Al. Science 2005;307:384–7. / Petersen KF et Al. NEJM 2004;350:664–71

Au total



Céramides = éléments clés du développement de l'insulino-résistance

Merci de votre attention



Référence complète de l'article :

Scott A. Summers, Ceramides in insulin resistance and lipotoxicity, Progress in Lipid Research, doi:10.1016/j.plipres.2005.11.002