

L'insulinorésistance due à la dysfonction des cellules bêta contribue à l'apparition du diabète

PAR QINGHUA WANG, M.D., PH.D.

L'insuline est un facteur de croissance ubiquiste qui régule la prolifération cellulaire, l'expression des gènes, la synthèse des protéines et la survie cellulaire dans la plupart des tissus mammifères. Des études récentes indiquent que l'insuline joue un rôle important dans la régulation de la croissance et de la fonction des cellules bêta des îlots pancréatiques. Lors du développement d'une insulinorésistance périphérique entraînant une demande accrue d'insuline, l'hyperplasie compensatrice des îlots pancréatiques associée à une augmentation de la masse des cellules bêta et de la production d'insuline est un mécanisme essentiel du maintien de l'euglycémie malgré cette résistance. L'altération de la signalisation insulinique dans les cellules bêta et l'apoptose accrue des cellules bêta sont associées à l'apparition du diabète dans des modèles de diabète insulino-dépendant de type 2 (DT2) chez des sujets obèses. Des études utilisant des techniques d'inactivation de gènes chez des souris ont démontré également que la voie de signalisation de l'insuline dans les cellules bêta est essentielle dans la médiation de l'action de l'insuline sur ces cellules pour maintenir une masse appropriée et la production d'insuline. La baisse de la signalisation de l'insuline dans les cellules bêta pourrait être une conséquence d'une action insuffisante de l'insuline dans les îlots pancréatiques et/ou d'une réduction de la réponse des cellules bêta à l'insuline. Il est possible que l'insulinorésistance, qui est généralement associée au mécanisme compensateur de l'hyperinsulinémie, survenant dans les cellules bêta puisse contribuer de façon majeure à une altération de la signalisation insulinique et à une augmentation du taux de mort des cellules bêta. On a émis l'hypothèse qu'une stratégie visant à améliorer l'action de l'insuline dans les îlots pancréatiques par l'augmentation de la capacité de réponse des cellules bêta pourrait offrir un bénéfice considérable dans la prévention et le traitement du DT2. Dans ce numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques*, nous examinons les mécanismes à la base du fonctionnement des cellules bêta et la réponse à la signalisation insulinique dans le développement du DT2.

La réduction de la masse des cellules bêta et le développement du diabète

La réduction de la masse des cellules bêta due à un taux excessif de mort des cellules bêta est une cause importante d'hyperglycémie, la caractéristique clinique majeure du diabète et la cause prédominante des complications à long terme associées au diabète. Les cellules bêta subissent une différenciation rapide et une prolifération aux stades embryonnaire et fœtal¹. Au stade néonatal et à l'âge adulte, la prolifération des cellules bêta des îlots pancréatiques ne demeure pas statique, mais change en réponse à des stimuli externes, tels que des lésions ou l'ingestion d'aliments². Le maintien de la masse des cellules bêta est un processus dynamique. Il implique leur augmentation par la formation de nouvelles cellules bêta à partir de cellules précurseurs (réplication et néogenèse) et l'hypertrophie et l'hyperplasie des cellules bêta³. La mort des cellules bêta, principalement due à l'apoptose, sert de contre-régulateur de ce processus dynamique. Cette réponse dynamique est essentielle pour la régulation de l'homéostasie énergétique, maintenant la glycémie dans une étroite gamme physiologique. Cependant, dans certaines circonstances (p. ex. l'insulinorésistance), l'apoptose accrue des cellules bêta, avec la réduction de la masse de ces cellules qui en résulte, entraîne une altération de la capacité compensatrice des cellules bêta à produire et à sécréter de l'insuline en réponse à une épreuve de charge en glucose³⁻⁵.

Le glucose est le combustible le plus important utilisé par la plupart des cellules de l'organisme pour produire l'énergie nécessaire au maintien de l'activité cellulaire. Une hypoglycémie prolongée due à une altération des cellules bêta et à la sécrétion hormonale contre-régulatrice ultérieure peut entraîner une grande variété de dysfonctions cellulaires et d'anomalies comportementales^{6,7}. Dans le système nerveux central, le glucose est l'unique combustible pour maintenir des fonctions neuronales appropriées. Une carence soutenue en glucose dans le cerveau peut causer des lésions cérébrales irréversibles, le coma, ou même la mort. Cependant, le glucose agit également comme un déclencheur important pour initier le processus de sécrétion de l'insuline, principalement par une voie de détection du glucose dans les cellules bêta pancréatiques⁸.



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



Membres de la Division d'endocrinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael

LAWRENCE LEITER, MD (CHEF)
RÉDACTEUR, *ENDOCRINOLOGIE*
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES

GILLIAN BOOTH, MD
ALICE CHENG, MD
PHILIP CONNELLY, PHD
CHRISTINE DERZKO, MD
RICHARD GILBERT, MD
JEANNETTE GOGUEN, MD
LOREN GROSSMAN, MD
AMIR HANNA, MD
SOPHIE JAMAL, MD
DAVID JENKINS, MD, PHD
ROBERT JOSSE, MD
MARIA KRAW, MD
TIM MURRAY, MD
DOMINIC NG, PHD, MD
JOEL RAY, MD
WILLIAM SINGER, MD
VLAD VUKSAN, PHD
QINGHUA WANG, MD, PHD
TOM WOLEVER, MD, PHD
MINNA WOO, MD, PHD
CATHERINE YU, MD

Hôpital St. Michael

6121-61, rue Queen
Toronto (Ontario) M5C 2T2
Fax : (416) 867-3696

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.

Cependant, l'exposition prolongée à une concentration élevée de glucose peut causer l'apoptose des cellules bêta. En fait, l'hyperglycémie diabétique persistante est une cause majeure de mort ou de dysfonction des cellules bêta et d'altération de la sécrétion d'insuline⁵. En outre, l'altération du métabolisme glucosique est généralement associée à l'altération du métabolisme lipidique. L'hyperglycémie et l'hyperlipidémie sont des altérations biochimiques importantes chez les patients atteints de DT2, d'obésité et d'insulinorésistance qui produisent des effets toxiques. Le taux élevé d'acides gras libres est particulièrement toxique dans le contexte de l'hyperglycémie⁶. L'effet toxique synergique de l'hyperglycémie et de l'hyperlipidémie chroniques combinées est appelé la « glucolipotoxicité ». C'est une cause majeure de dysfonction et de lésion des cellules bêta, ainsi que la cause fréquente de mortalité chez les patients atteints de DT2¹⁰. Ces effets toxiques inhibent la transcription du gène de l'insuline induite par le glucose et entravent l'action autocrine de l'insuline sur les cellules bêta par la perturbation de la cascade de signalisation de l'insuline et de liaison au récepteur^{11,12}. Des études récentes suggèrent que l'insulinorésistance induite par les acides gras libres dans les cellules bêta pancréatiques est associée à l'activation soutenue de la voie de signalisation de la Jun-N-terminal kinase (JNK)¹². Cependant, dans un modèle de rat présentant une obésité sévère, les acides gras libres exogènes intensifient la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose (SISG) dans les îlots pancréatiques¹³. C'est une manifestation du traitement aigu par glucose favorisant la prolifération des cellules bêta, alors que l'hyperglycémie prolongée entraîne une apoptose accrue des cellules bêta et une réduction de la prolifération de ces cellules.

Régulation de la masse des cellules bêta par les facteurs de croissance

La néogenèse et la réplication des cellules bêta sont les deux principaux mécanismes pour augmenter la masse des cellules bêta. Lors de la grossesse et de la puberté, un état d'insulinorésistance transitoire survient naturellement, mais la plupart des sujets ne développent pas le diabète, car leurs cellules bêta peuvent croître et sécréter davantage d'insuline pour surmonter l'insulinorésistance. On considère qu'une baisse de la masse des cellules bêta est la cause majeure d'apparition du DT2 chez les animaux et les êtres humains¹⁴, en raison de la perte de la capacité compensatrice des cellules bêta à produire une quantité appropriée d'insuline pour répondre aux besoins corporels en présence d'une insulinorésistance. Actuellement, les agents antihyperglycémiques oraux réduisent la glycémie par différents mécanismes, mais ils n'inversent pas directement la réduction de la masse des cellules bêta. Des données précliniques récentes démontrent que les approches thérapeutiques impliquant l'amélioration de la masse des cellules bêta peuvent potentiellement inverser une réduction de la masse de ces cellules dans des modèles de DT2¹⁵⁻¹⁷. Il est connu que l'expansion des cellules bêta est stimulée par divers facteurs de croissance, incluant le glucagon-like-peptide-1 (GLP-1), le polypeptide insulinotrope glucose-dépendant (GIP), l'hormone de croissance, le facteur de croissance semblable à l'insuline 1 (IGF-1), la prolactine, le facteur de croissance épidermique (EGF), la gastrine et l'insuline. Les effets des facteurs de croissance sur la croissance des cellules bêta s'exercent par l'activation des voies de transduction des signaux post récepteur dans les cellules bêta¹⁸. L'exénatide, un nouvel analogue fonctionnel de l'incrétine humaine GLP-1, est approuvé comme traitement

insulinotrope pour le DT2^{19,20}. L'effet trophique du GLP-1 sur les cellules bêta est exemplifié par la promotion de la prolifération et la suppression de l'apoptose qui peuvent augmenter la masse des cellules bêta chez les sujets atteints de DT2^{12,17,21-23}. Le GLP-1 qui agit par la voie de l'adénocine monophosphate-protéine kinase A cyclique (AMPC-PKA), active la voie dépendante de la phosphatidylinositol (PI) 3 kinase/protéine kinase B (PI3K/Akt) pour favoriser la réplication des cellules bêta et prévenir leur apoptose. Cela se produit par l'induction du substrat-2 des récepteurs de l'insuline dans les cellules bêta dont la protéine de liaison de l'élément répondant à l'AMPC est à l'origine^{22,24}. Des stratégies équivalentes visant à améliorer la masse des cellules bêta impliquent la combinaison de facteurs de croissance, tels que l'EGF et la gastrine, qui favorisent la néogenèse des cellules bêta et améliorent les symptômes du diabète^{3,15,25}. Une étude récente menée par Park et coll.²⁶ suggère que les effets à long terme induits par le GLP-1 sur la croissance et la survie des cellules bêta sont causés par la voie de signalisation de l'insuline/l'IRS-1.

L'insuline et l'action de l'insuline

L'insuline, une hormone peptidique composée de 51 acides aminés ayant un poids moléculaire de 5808 Da, est produite par les cellules bêta pancréatiques. L'insuline a des effets étendus sur le métabolisme énergétique. Elle active un récepteur tyrosine kinase sur la surface cellulaire pour exercer diverses actions biologiques dans les cellules sensibles à l'insuline, telles que le muscle, la graisse et les cellules hépatiques. En présence d'hyperglycémie (p. ex. postprandiale), l'insuline facilite la capture du glucose dans le muscle, la graisse et le tissu hépatique et supprime la production de glucose dans le foie, maintenant ainsi la glycémie dans une gamme physiologique étroite. Lorsque le taux d'insuline est faible ou nul, comme chez les sujets atteints de DT1 chez qui les cellules bêta des îlots sont détruites en raison d'attaques auto-immunes, l'hyperglycémie apparaît et ces patients ont besoin d'insuline exogène pour leur survie. Dans certaines circonstances, la réaction des tissus sensibles à l'insuline endogène est réduite. C'est ce que l'on appelle l'insulinorésistance que l'on observe habituellement chez les sujets obèses. En présence d'insulinorésistance périphérique, on observe une augmentation compensatrice de la production et de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta, qui est associée à une masse accrue de cellules bêta, pour maintenir la glycémie dans une gamme normale²⁷. Cependant, lorsque l'insulinorésistance devient sévère, les cellules bêta peuvent perdre leur capacité compensatrice, entraînant l'apparition d'une hyperglycémie diabétique. Cependant, la majorité des patients présentant une insulino-résistance résultant de leur obésité ne développent pas le diabète. En fait, si leur capacité de compensation par les cellules bêta est maintenue, seuls 15 à 20 % de ces sujets deviennent diabétiques^{28,29}. Étant donné que la majorité des sujets ont une tolérance normale au glucose malgré une insulinorésistance et une obésité sévères^{30,31}, cela indique que le diabète n'est pas nécessairement une conséquence directe de l'insulinorésistance. Cette dernière ne survient que lorsque les cellules bêta ne peuvent pas produire ou sécréter suffisamment d'insuline pour répondre à une demande accrue. Une question intéressante se pose alors : pourquoi les cellules bêta sont-elles incapables de compenser les besoins accrus en insuline chez les sujets présentant une insulinorésistance, mais non chez la majorité de la population ? Des études récentes de modèles de DT2

Tableau 1 : Paramètres métaboliques des rats LETO et OLETF³²

Groupe	n	Poids corporel (g)	Longueur du corps (cm)	Insuline à jeun (mIU/L)	Insuline après 2 heures (mIU/L)
LETO	6	474,0 ± 9,5	23,7 ± 0,67	2,34 ± 0,28	1,75 ± 0,24
OLETF	6	581,3 ± 21,8**	25,0 ± 0,58	2,66 ± 0,44	5,45 ± 1,06*
Groupe	n	ISI	HOMA-IR	Cholestérol total (mmol/L)	Triglycérides (mmol/L)
LETO	6	0,1169 ± 0,0003	0,38 ± 0,17	1,67 ± 0,07	0,36 ± 0,05
OLETF	6	0,0336 ± 0,0021*	1,32 ± 1,21*	2,19 ± 0,20*	1,36 ± 0,12***

Les données représentent une moyenne ± ÉT (rats OLETF, n = 6; rats LETO, n = 6). * P<0,05, ** P<0,01, *** P<0,001. Rats OLETF vs LETO. LETO=Long-Evans Tokushima-Otsuka; OLETF=Otsuka Long-Evans Tokushima fatty; HOMA-IR=évaluation du modèle d'homéostasie -insulinorésistance; ISI=indice de sensibilité à l'insuline.

démontrent que lors de la progression de l'insulinorésistance, bien que la masse des cellules bêta ait été relativement plus importante (comparativement à des souris témoins non obèses), l'altération de la transduction des signaux par l'insuline dans les cellules bêta et leur teneur réduite en insuline (faible taux d'IRS-1 et d'IRS-2) a pu contribuer finalement à l'apparition du diabète³². Ces constatations impliquent que la survenue d'une insulinorésistance dans les cellules bêta des îlots pancréatiques peut mettre en lumière le mécanisme par lequel les cellules bêta de certains sujets obèses ne peuvent pas compenser l'insulinorésistance périphérique, entraînant une hyperglycémie diabétique.

La signalisation de l'insuline est essentielle dans le maintien de la fonction des cellules bêta

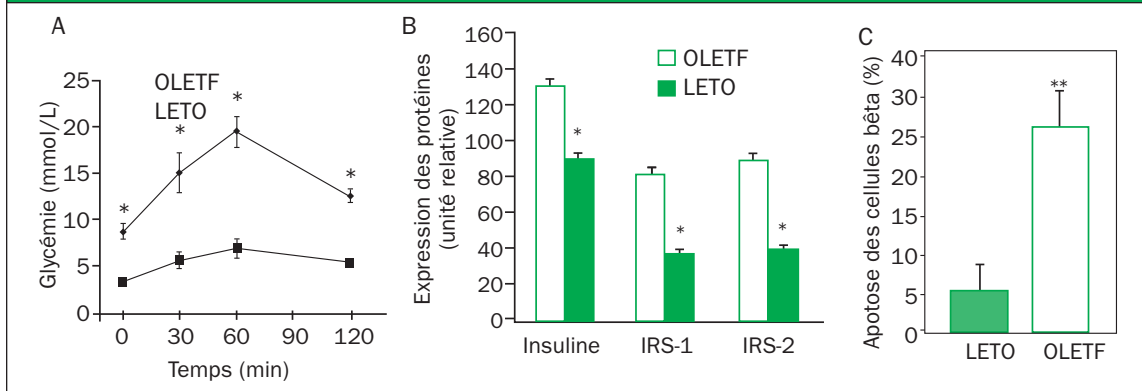
La liaison de l'insuline à son récepteur sur la surface cellulaire active le complexe de signalisation par le recrutement de molécules adaptatrices, incluant la famille IRS et la protéine SHC (*src homologous collagen-like protein*). Lors de la phosphorylation de la tyrosine, ces protéines ont une interaction avec les molécules de signalisation par leur domaines SH2, ce qui entraîne l'activation de diverses voies de signalisation, incluant la signalisation PI3K/Akt et l'activation de la protéine kinase activée par les mitogènes. (MAPK). Ces voies agissent de façon coordonnée pour réguler le transport du glucose, la synthèse des protéines et des lipides et les réponses mitogènes³³. La signalisation PI3K/Akt est également une voie pro-proliférative/anti-apoptotique bien caractérisée dans une variété de types de cellules³⁴.

En tant qu'hormone de croissance, l'insuline joue un rôle important dans la promotion de la croissance des cellules bêta. Certaines constatations indiquent que l'altération de la signalisation de l'insuline dans les cellules bêta peut avoir d'importants effets pathophysiologiques sur la fonction de sécrétion et la survie cellulaire³⁵. Des études menées par Okada et coll.³⁶ ont démontré que les récepteurs de l'insuline sur la surface des cellules bêta jouent un rôle clé dans la promotion de leur croissance et dans la compensation de l'insulinorésistance périphérique. En utilisant des modèles de souris génétiquement modifiées, ces études ont démontré que les souris LIRKO (*Liver-specific insulin-receptor knockout*) montrent une insulinorésistance associée à une hyperinsulinémie due à l'augmentation de la masse des cellules bêta. Ces souris LIRKO n'ont pas développé le diabète, ce qui confirme le concept qu'une amélioration adéquate de la masse des cellules bêta peut permettre de produire suffisamment d'insuline pour compenser l'insulinorésistance périphérique. Cependant, les souris LIRKO ont développé un diabète sévère entraînant une mort prématurée lorsque

les récepteurs de l'insuline spécifiques aux cellules bêta ont été inactivés (LIRKO/bêta IRKO). Leur mort était due à une intolérance importante au glucose et à une incapacité à provoquer la réaction compensatrice d'expansion des cellules bêta³⁶. L'impact relatif de l'insuline par rapport aux récepteurs IGF-1 dans la croissance des cellules bêta a été évalué de façon plus approfondie en utilisant des souris chez qui le récepteur de l'insuline (bêta IRKO) ou le récepteur de l'IGF-1 (bêta IGFRKO) dans les cellules bêta était absent³⁶. Les investigateurs ont constaté que chez les souris chez qui le récepteur bêta IRKO était absent, mais non chez celles dépourvues du récepteur bêta IGFRKO, la croissance des cellules bêta en réponse à une insulinorésistance induite par une alimentation à haute teneur en graisse était inadéquate³⁶, ce qui indique que la voie de signalisation de l'insuline joue un rôle essentiel dans l'augmentation compensatrice des cellules bêta en réponse à l'insulinorésistance.

Dans de nombreuses cellules différentes de mam-mifère^{37,38}, l'insuline exerce des effets proliférateurs et anti-apoptotiques en activant les protéines IRS dans les cellules bêta^{39,40}. La voie de signalisation de l'insuline est essentielle dans la régulation de la croissance des cellules bêta des îlots pancréatiques et dans la prévention de la mort de ces cellules. Cela a été confirmé dans des études utilisant des souris déficientes en protéine IRS par des techniques de mutation génique ciblée. En fait, les souris déficientes en IRS-1 (KO pour IRS-1) ont montré un retard de croissance, une hyperinsulinémie et des îlots pancréatiques hyperplasiques, sans développer de diabète manifeste^{40,42}, alors que les souris KO pour IRS-2 développent une insulinorésistance et une hypoplasie des îlots pancréatiques causant le diabète^{43,44}. Ces observations indiquent que l'IRS-1 peut jouer un rôle prédominant en étant responsable de l'action de l'insuline sur le métabolisme glucosique dans les cellules sensibles à l'insuline, alors que l'IRS-2 peut jouer un rôle plus important dans la coordination du mécanisme compensateur des cellules bêta en présence d'une insulinorésistance⁴⁵. Ces observations sont démontrées par les données qui indiquent que les souris KO pour IRS-1 ont montré une insulinorésistance qui est associée à l'expression accrue de la protéine IRS-2 dans les cellules bêta et elles appuient la possibilité que les cellules bêta jouent un rôle dans la compensation de l'insulinorésistance⁴². En outre, les essais de prolifération des cellules bêta *in vitro* ont démontré que la prolifération des cellules bêta induite par le sérum est associée à la phosphorylation accrue sur tyrosine d'IRS-2 et au recrutement de PI3K dans la signalisation IRS-2. Ce phénomène est comparable aux observations faites chez les souris déficientes en IRS-2 chez qui la masse des cellules bêta est notablement

Figure 1 : L'apparition du diabète chez des rats OLETF est associée à une altération de la signalisation de l'insuline et à l'augmentation du taux de mort des cellules bêta³²



A. À l'âge de 25 semaines, les rats OLETF ont développé une hyperglycémie et une intolérance au glucose. **B.** Cela est associé à un taux réduit d'IRS-1, d'IRS-2 et de Akt active (non indiqué). **C.** L'apoptose des cellules bêta a été significativement accrue chez les rats diabétiques OLETF, comparativement aux rats témoins. * $P < 0,05$, ** $P < 0,05$, $n = 6$.

réduite⁴⁶. Par conséquent, les cellules des îlots pancréatiques de souris déficientes en IRS-1 et les lignées de cellules bêta déficientes en IRS-1 ont montré des anomalies marquées de la sécrétion d'insuline en réponse à une épreuve de charge en glucose⁴⁰. Ces constatations concordent avec les observations faites pour les cellules bêta de souris déficientes en Akt active⁴⁷.

Récemment, l'effet de l'IRS-2 sur la croissance des cellules bêta a été vérifié en utilisant l'approche de la transplantation où l'insulinorésistance de l'hôte est isolée de la fonction des cellules des îlots pancréatiques⁴⁸. Dans ces études, les cellules des îlots pancréatiques isolées de souris de type sauvage ont été transplantées sous la capsule du rein chez des souris mâles de type sauvage ou KO pour IRS-1 et insulinorésistantes. Le taux de prolifération des cellules bêta (déterminé par dosage de la 5-bromo-2-désoxyuridine [BrdU] dans les îlots pancréatiques transplantés de receveurs KO pour IRS-1 et insulinorésistants) a été significativement accru comparativement aux receveurs de type sauvage. En outre, l'apoptose des cellules bêta déterminée par un test de détection de la fragmentation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) par la rhodamine (*terminal deoxyribotransferase [TdT]-UTP nick end labelling [test TUNEL]*) a été considérablement réduite dans les greffons de receveurs KO pour IRS-1 comparativement aux receveurs de type sauvage. Ces changements ont été associés à une augmentation considérable de l'expression d'IRS-2 et à une amélioration du facteur de transcription Forkhead (FoxO1) cytosolique dans les îlots pancréatiques transplantés chez des souris KO pour IRS-1, ainsi que dans les îlots endogènes de souris KO pour IRS-1. Cela indique que dans des conditions d'insulinorésistance périphérique, les îlots pancréatiques transplantés subissent un processus compensateur avec la voie améliorée insuline/IRS-2/Akt⁴⁸. Ces observations *in vivo* suggèrent que l'insuline exerce des effets tropiques sur les cellules bêta par une voie de signalisation médiée par l'IRS-2. Elles concordent avec des données *in vitro* récentes issues d'une étude menée par Lingohr et coll.⁴⁹, démontrant la régulation de l'expression de l'IRS-2 par le glucose et l'insuline, lesquels contrôlent à leur tour la survie des cellules bêta par la modulation des activités de l'Akt kinase.

L'insulinorésistance dans les îlots pancréatiques et la survenue du diabète

Dans le DT2, la prévalence d'une insulinorésistance périphérique précède la dysfonction des cellules bêta. Il est intéressant de se demander si la réduction de la sensibilité des cellules bêta due à une anomalie de la signalisation de l'insuline peut entraîner une dysfonction des cellules bêta et une incapacité à compenser une demande accrue et par conséquent, une hyperglycémie diabétique. En collaboration avec le Hu Laboratory à l'Université Fudan de Shanghai, nous avons étudié le modèle de rat OLETF (*Otsuka Long-Evans Tokushima fatty*) pour confirmer cette notion. Les rats OLETF sont déficients en un récepteur fonctionnel de la cholécystokinine-A et par conséquent, souffrent d'hyperphagie, d'obésité, d'insulinorésistance et développent simultanément une hyperglycémie diabétique à l'âge de 25 semaines (tableau 1)^{32,50}. Au cours de leur alimentation, l'adaptation de la masse des cellules bêta et la signalisation de l'insuline dans les cellules bêta en réponse à la progression de l'insulinorésistance ont été démontrées. On a constaté que lors de l'apparition du diabète, l'expression des protéines IRS-1 et IRS-2 était significativement réduite³². On notera que lors de l'apparition du diabète, malgré l'hyperplasie des îlots pancréatiques et des cellules bêta démontrée chez des rats OLETF, la teneur relative en insuline des cellules bêta était réduite. En outre, l'immunohistochimie a démontré que lors de l'apparition du diabète, malgré le nombre élevé de cellules bêta, le taux d'apoptose des cellules bêta était significativement accru. Ce phénomène était associé à une réduction du taux de kinase Akt phosphorylée. Ces observations indiquent que l'altération des voies de signalisation de l'insuline/IRS/Akt contribue à la dysfonction des cellules bêta et à l'apparition du diabète (figure 1). Il est intéressant de noter que la masse accrue des cellules bêta observée lors de l'apparition du diabète chez les rats OLETF pourrait représenter un mécanisme compensateur des cellules bêta en réponse à l'altération de la signalisation de l'insuline (insulinorésistance des cellules bêta), en outre de l'insulinorésistance périphérique. À ce stade, il est possible que bien que les cellules bêta fonctionnent à une capacité maximale, elle ne puissent pas produire suffisamment d'insuline pour compenser totalement l'insulinorésistance périphérique entraînant l'apparition d'un diabète manifeste³².

L'altération de l'action autocrine de l'insuline et la dysfonction des cellules bêta

On pensait autrefois que l'insuline agissait comme un régulateur négatif des cellules bêta dans la synthèse et la sécrétion de l'insuline. Cependant, on a démontré récemment que l'insuline sécrétée agit directement sur les cellules bêta par son propre récepteur pour favoriser la croissance, la survie^{45,51} et la sécrétion⁵² des cellules bêta. Une telle action autocrine de l'insuline exerce également des effets stimulateurs sur l'expression du gène de l'insuline et la synthèse de l'insuline aux niveaux transcriptionnel et translationnel. Cette voie autocrine peut également réguler la détection/l'utilisation du glucose, étant donné que l'altération de la signalisation de l'insuline dans les cellules bêta affecte la sécrétion de l'insuline⁴⁰. Par conséquent, l'action autocrine de l'insuline est un mécanisme important dans la compensation des cellules bêta, permettant un modelage dynamique de la masse des cellules bêta en réponse aux besoins en insuline. Des études récentes menées par Johnson et coll.⁵⁷ ont démontré que les faibles concentrations nanomolaires exogènes d'insuline (0,2-20 nM) ont totalement prévenues l'apoptose des îlots pancréatiques de souris et d'êtres humains induite par le retrait du sérum, suggérant que les concentrations physiologiques d'insuline sont anti-apoptotiques et que la signalisation de l'insuline est auto-limitative dans les îlots pancréatiques⁵⁷. La localisation nucléaire du facteur de transcription homeobox, Pdx1, est probablement à l'origine de l'effet bénéfique de l'insuline sur les cellules bêta pancréatiques^{57,58}. En outre, l'insuline prévient la mort des cellules bêta non seulement pendant une demande métabolique élevée, mais également pendant un stress oxydatif. L'activation de la voie de signalisation PI3k/Akt est à l'origine de l'inhibition de l'insuline des cellules bêta des îlots pancréatiques sous l'effet du stress oxydatif⁵⁴. Le rôle autocrine de l'insuline dans la protection des cellules bêta des îlots a été démontré également dans des études menées par Paraskevas et coll.⁵⁹, démontrant que la mort des cellules bêta induite par les cytokines pourrait être évitée par l'insuline exogène dans les îlots isolés de pancréas canins et de cadavres humains.

Il est important de noter que l'insuline en tant que suppresseur physiologique de la sécrétion de glucagon est un processus physiologique important, étant donné que la sécrétion excessive de glucagon par les cellules alpha est une cause majeure d'hyperglycémie diabétique. L'action paracrine de l'insuline sur la sécrétion des cellules alpha est le mécanisme cellulaire à la base de la sécrétion du glucagon supprimée par l'insuline dans l'organisme^{60,61}. Les anomalies de la signalisation de l'insuline dans les îlots pancréatiques, que l'on appelle l'insulinorésistance des cellules alpha, contribuent à l'hyperglucagonémie et à l'hyperglycémie chez les patients diabétiques⁵⁵. Cette action complémente l'insulinorésistance dans les cellules bêta pancréatiques qui peut entraîner l'apparition de l'hyperglycémie diabétique⁶⁷. Il est possible que la prévalence de l'insulinorésistance dans les cellules bêta des îlots pancréatiques diminue l'action autocrine de l'insuline et puisse être la cause de l'incapacité des cellules bêta à compenser l'insulinorésistance périphérique, en raison de la mort accrue des cellules bêta et de leur teneur accrue en insuline⁵².

Conclusion

L'insuline joue un rôle important dans la régulation de la masse et de la fonction des cellules bêta des îlots pancréatiques. L'adaptation de la masse des cellules bêta et de la production d'insuline est un mécanisme essentiel pour faire face à la demande d'insuline et maintenir le taux de glycémie dans une gamme physiologique normale. L'insuline favorise la croissance des cellules bêta, l'expression du gène de l'insuline et la production et la sécrétion d'insuline. L'action autocrine de l'insuline sur les cellules bêta est essentielle au maintien de la fonction normale des cellules bêta. Par conséquent, l'altération de la signalisation de l'insuline dans les cellules bêta peut entraîner la dysfonction de ces cellules en raison de leur apoptose accrue et de la perturbation de la synthèse et de la sécrétion de l'insuline. Étant donné que l'apparition du diabète est associée à l'apoptose accrue des cellules bêta et à la diminution de la signalisation de l'insuline, il est possible qu'un traitement fondé sur la redifférentiation⁶³ des cellules bêta et ciblant la voie de signalisation de l'insuline pourrait être une alternative efficace⁵².

Références

1. Bouwens L, Rooman I. Regulation of pancreatic beta-cell mass. *Physiol Rev*. 2005;85(4):1255-1270.
2. Dor Y, Brown J, Martinez OI, Melton DA. Adult pancreatic beta-cells are formed by self-duplication rather than stem-cell differentiation. *Nature*. 2004;429(6987):41-46.
3. de Koning EJ, Bonner-Weir S, Rabelink TJ. Preservation of beta-cell function by targeting beta-cell mass. *Trends Pharmacol Sci*. 2008;29(4):218-227.
4. Butler AE, Janson J, Soeller WC, Butler PC. Increased beta-cell apoptosis prevents adaptive increase in beta-cell mass in mouse model of type 2 diabetes: evidence for role of islet amyloid formation rather than direct action of amyloid. *Diabetes*. 2003;52(9):2304-2314.
5. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(1):102-110.
6. Telushkin PK, Nozdrachev AD. [Hypoglycemia and the brain: metabolism and the mechanisms of neuronal damage]. *Usp Fiziol Nauk*. 1999;30(4):14-27.
7. Frier BM. Hypoglycaemia and cognitive function in diabetes. *Int J Clin Pract Suppl*. 2001;(123):30-37.
8. Thorens B. GLUT2 in pancreatic and extra-pancreatic gluco-detection. *Mol Membr Biol*. 2001;18(4):265-273.
9. El-Asaad W, Buteau J, Peyot ML, et coll. Saturated fatty acids synergize with elevated glucose to cause pancreatic beta-cell death. *Endocrinology*. 2003;144(9):4154-4163.
10. Poutout V, Robertson RP. Glucolipotoxicity: fuel excess and beta-cell dysfunction. *Endocr Rev*. 2008;29(3):351-366.
11. Taniguchi CM, Ueki K, Kahn R. Complementary roles of IRS-1 and IRS-2 in the hepatic regulation of metabolism. *J Clin Invest*. 2005;115(3):718-727.
12. Solinas G, Naugler W, Galimi F, Lee MS, Karin M. Saturated fatty acids inhibit induction of insulin gene transcription by JNK-mediated phosphorylation of insulin-receptor substrates. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(44):16454-16459.
13. Nolan CJ, Leahy JL, Delghingaro-Augusto V, et coll. Beta cell compensation for insulin resistance in Zucker fatty rats: increased lipolysis and fatty acid signalling. *Diabetologia*. 2006;49(9):2120-2130.
14. Gepts W, Lecompte PM. The pancreatic islets in diabetes. *Am J Med*. 1981;70(1):105-115.
15. Baggio LL, Drucker DJ. Therapeutic approaches to preserve islet mass in type 2 diabetes. *Annu Rev Med*. 2006;57:265-281.
16. Wang Q, Brubaker PL. Glucagon-like peptide-1 treatment delays the onset of diabetes in 8 week-old db/db mice. *Diabetologia*. 2002;45(9):1263-1273.
17. Tourrel C, Bailbe D, Lacorne M, Meile MJ, Kergoat M, Portha B. Persistent improvement of type 2 diabetes in the Goto-Kakizaki rat model by expansion of the beta-cell mass during the prediabetic period with glucagon-like peptide-1 or exendin-4. *Diabetes*. 2002;51(5):1443-1452.
18. Rhodes CJ. IGF-I and GH post-receptor signalling mechanisms for pancreatic beta-cell replication. *J Mol Endocrinol*. 2000;24(3):303-311.
19. Joy SV, Rodgers PT, Scates AC. Incretin mimetics as emerging treatments for type 2 diabetes. *Ann Pharmacother*. 2005;39(1):110-118.
20. Nielsen LL, Young AA, Parkes DG. Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes. *Regul Pept*. 2004;117(2):77-88.
21. Nielsen JH, Svensson C, Galsgaard ED, Moldrup A, Billestrup N. Beta cell proliferation and growth factors. *J Mol Med*. 1999;77(1):62-66.

22. McCarty MF. Exenatide and biotin in conjunction with a protein-sparing fast for normalization of beta cell function in type 2 diabetics. *Med Hypotheses*. 2007; 69(4):928-932.
23. Gedulin BR, Nikoulina SE, Smith PA, et coll. Exenatide (exendin-4) improves insulin sensitivity and [beta]-cell mass in insulin-resistant obese fa/fa Zucker rats independent of glycemia and body weight. *Endocrinology*. 2005;146(4):2069-2076.
24. Jhala US, Canetti G, Sreerath RA, et coll. cAMP promotes pancreatic beta-cell survival via CREB-mediated induction of IRS2. *Genes Dev*. 2003;17(13):1575-1580.
25. Suarez-Pinzon WL, Rabinovitch A. Combination therapy with epidermal growth factor and gastrin delays autoimmune diabetes recurrence in nonobese diabetic mice transplanted with syngeneic islets. *Transplant Proc*. 2008;40(2):529-532.
26. Park S, Dong X, Fisher TL, et coll. Exendin-4 uses IRS2 signalling to mediate pancreatic beta cell growth and function. *J Biol Chem*. 2006; 281(2):1159-1168.
27. Kahn CR. Diabetes. Causes of insulin resistance. *Nature*. 1995;373(6513):384-385.
28. Bonner-Weir S. Life and death of the pancreatic beta cells. *Trends Endocrinol Metab*. 2000;11(9):375-378.
29. Seidell JC. Obesity, insulin resistance and diabetes – a worldwide epidemic. *Br J Nutr*. 2000;83(Suppl 1):S5-S8.
30. Weyer C, Bogardus C, Pratley RE. Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes*. 1999; 48(11):2197-2203.
31. Bogardus C, Tataranni PA. Reduced early insulin secretion in the etiology of type 2 diabetes mellitus in Pima Indians. *Diabetes*. 2002;51(Suppl 1):S262-S264.
32. Zhao J, Zhang N, He M, et coll. Increased beta-cell apoptosis and impaired insulin signalling pathway contributes to the onset of diabetes in OLETF rats. *Cell Physiol Biochem*. 2008;21(5-6):445-454.
33. Bevan P. Insulin signalling. *J Cell Sci*. 2001;114(Pt 8):1429-1430.
34. Maeda H, Rajesh KG, Maeda H, Suzuki R, Sasaguri S. Epidermal growth factor and insulin inhibit cell death in pancreatic beta cells by activation of PI3-kinase/AKT signalling pathway under oxidative stress. *Transplant Proc*. 2004; 36(4):1163-1165.
35. Sesti G. Apoptosis in the beta cells: cause or consequence of insulin secretion defect in diabetes? *Ann Med*. 2002;34(6):444-450.
36. Okada T, Liew CW, Hu J, et coll. Insulin receptors in beta-cells are critical for islet compensatory growth response to insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(21):8977-8982.
37. Tseng YH, Ueki K, Kriacunas KM, Kahn CR. Differential roles of insulin receptor substrates in the anti-apoptotic function of insulin-like growth factor-1 and insulin. *J Biol Chem*. 2002;277(35):31601-31611.
38. Myers MG Jr, Mendez R, Shi P, Pierce JH, Rhoads R, White MF. The COOH-terminal tyrosine phosphorylation sites on IRS-1 bind SHP-2 and negatively regulate insulin signaling. *J Biol Chem*. 1998;273(41):26908-26914.
39. Kulkarni RN. Receptors for insulin and insulin-like growth factor-1 and insulin receptor substrate-1 mediate pathways that regulate islet function. *Biochem Soc Trans*. 2002;30(2):317-322.
40. Kulkarni RN, Winnay JN, Daniels M, et coll. Altered function of insulin receptor substrate-1-deficient mouse islets and cultured beta-cell lines. *J Clin Invest*. 1999;104(12):R69-R75.
41. Tamemoto H, Kadowaki T, Tobe K, et coll. Insulin resistance and growth retardation in mice lacking insulin receptor substrate-1. *Nature*. 1994;372(6502):182-186.
42. Araki E, Lipes MA, Patti ME, et coll. Alternative pathway of insulin signalling in mice with targeted disruption of the IRS-1 gene. *Nature*. 1994;372(6502):186-190.
43. Kubota N, Tobe K, Terauchi Y, et coll. Disruption of insulin receptor substrate 2 causes type 2 diabetes because of liver insulin resistance and lack of compensatory beta-cell hyperplasia. *Diabetes*. 2000;49(11):1880-1889.
44. Withers DJ, Gutierrez JS, Towery H, et coll. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. *Nature*. 1998;391(6670):900-904.
45. Lingohr MK, Buettnner R, Rhodes CJ. Pancreatic beta-cell growth and survival – a role in obesity-linked type 2 diabetes? *Trends Mol Med*. 2002;8(8):375-384.
46. Schuppert GT, Pons S, Hugl S, et coll. A specific increased expression of insulin receptor substrate 2 in pancreatic beta-cell lines is involved in mediating serum-stimulated beta-cell growth. *Diabetes*. 1998;47(7):1074-1085.
47. Bernal-Mizrachi E, Fatrai S, Johnson JD, et coll. Defective insulin secretion and increased susceptibility to experimental diabetes are induced by reduced Akt activity in pancreatic islet beta cells. *J Clin Invest*. 2004;114(7):928-936.
48. Hennige AM, Ozcan U, Okada T, et coll. Alterations in growth and apoptosis of insulin receptor substrate-1-deficient beta-cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;289(2):E337-E346.
49. Lingohr MK, Briaud I, Dickson LM, et coll. Specific regulation of IRS-2 expression by glucose in rat primary pancreatic islet beta-cells. *J Biol Chem*. 2006; 281(23):15884-15892.
50. Mizuno A, Noma Y, Kuwajima M, Murakami T, Zhu M, Shima K. Changes in islet capillary angioarchitecture coincide with impaired B-cell function but not with insulin resistance in male Otsuka-Long-Evans-Tokushima fatty rats: dimorphism of the diabetic phenotype at an advanced age. *Metabolism*. 1999;48(4):477-483.
51. Navarro-Tableros V, Sanchez-Soto MC, Garcia S, Hiriart M. Autocrine regulation of single pancreatic beta-cell survival. *Diabetes*. 2004;53(8):2018-2023.
52. Aspinwall CA, Lakey JR, Kennedy RT. Insulin-stimulated insulin secretion in single pancreatic beta cells. *J Biol Chem*. 1999;274(10):6360-6365.
53. Leibiger IB, Leibiger B, Moede T, Berggren PO. Exocytosis of insulin promotes insulin gene transcription via the insulin receptor/PI-3 kinase/p70 s6 kinase and CaM kinase pathways. *Mol Cell*. 1998;1(6):933-938.
54. Xu GG, Rothenberg PL. Insulin receptor signalling in the beta-cell influences insulin gene expression and insulin content: evidence for autocrine beta-cell regulation. *Diabetes*. 1998;47(8):1243-1252.
55. Xu G, Marshall CA, Lin TA, et coll. Insulin mediates glucose-stimulated phosphorylation of PHAS-I by pancreatic beta cells. An insulin-receptor mechanism for autoregulation of protein synthesis by translation. *J Biol Chem*. 1998; 273(8):4485-4491.
56. Rutter GA. Insulin secretion: feed-forward control of insulin biosynthesis? *Curr Biol*. 1999;9(12):R443-R445.
57. Johnson JD, Bernal-Mizrachi E, Alejandro EU, et coll. Insulin protects islets from apoptosis via Pdx1 and specific changes in the human islet proteome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(51):19575-19580.
58. Babu DA, Deering TG, Mirmira RG. A feat of metabolic proportions: Pdx1 orchestrates islet development and function in the maintenance of glucose homeostasis. *Mol Genet Metab*. 2007;92(1-2):43-55.
59. Paraskevas S, Aikin R, Maysinger D, et coll. Modulation of JNK and p38 stress activated protein kinases in isolated islets of Langerhans: insulin as an autocrine survival signal. *Ann Surg*. 2001;233(1):124-133.
60. Stagner JJ, Samols E. The vascular order of islet cellular perfusion in the human pancreas. *Diabetes*. 1992;41(1):93-97.
61. Xu E, Kumar M, Zhang Y, et coll. Intra-islet insulin suppresses glucagon release via GABA-GABAA receptor system. *Cell Metab*. 2006;3(1):47-58.
62. Ueki K, Okada T, Hu J, et coll. Total insulin and IGF-I resistance in pancreatic beta cells causes overt diabetes. *Nat Genet*. 2006;38(5):583-588.
63. McCarty MF. Incorporation of beta cell redifferentiation therapy into a lipopivric strategy for reversing type 2 diabetes. *Med Hypotheses*. 2002;58(6):462-471.

Réunions scientifiques à venir

7 au 11 septembre 2008

44^e Conférence annuelle de l'Association européenne pour l'étude du diabète

Rome, Italie

Renseignements : www.easd.org

15 au 18 octobre 2008

Conférence professionnelle et assemblées annuelles de l'Association canadienne du diabète (ACD)/Société canadienne d'endocrinologie et du métabolisme (CSEM)

Montréal, Québec

Renseignements : http://www.diabetes.ca/Section_Professionals/ConfIndex.asp

Le Dr Wang a reçu une subvention de recherche de Novo Nordisk Canada.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement à *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Endocrinologie – Conférences scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le Dr George Honos, Montréal.

Fourni à titre de service à la médecine grâce à une subvention à l'éducation de

sanofi-aventis

© 2008 Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. SM*Endocrinologie – Conférences scientifiques* est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.

118-068F

SNELL