

Le diabète de type 2 : Le point sur l'action de l'insuline d'une perspective cellulaire

PAR MINNA WOO, M.D., PH.D.

L'incidence du diabète de type 2 augmente à un rythme alarmant¹. L'exploration du génome humain a évolué et a permis de connaître des gènes sophistiqués qui nous permettent de stocker l'énergie de façon hautement efficace. Seuls les ancêtres ayant cette constitution génétique ont survécu dans des situations où l'apport de nutriments était faible. Cependant, depuis moins d'un siècle, ces « joyaux » génétiques hantent notre existence en raison de l'excès énergétique (aliments) et de la technologie qui encourage l'immobilité au sein de notre société. Ces gènes champions, qui ont évolué avec le temps, doivent maintenant être examinés dans le contexte d'un environnement où règne l'abondance. Dans ce numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques*, nous examinons les facteurs génétiques du diabète de type 2 et tout particulièrement, les effets de l'insulino-résistance dans les tissus cibles traditionnels et non traditionnels de l'insuline. Ces effets ont été élucidés soit au moyen de modèles d'animaux dont certains gènes ont été invalidés, soit au moyen du système cre-loxP.

Facteurs génétiques

Il est bien accepté que le diabète de type 2 est un trouble polygénique, l'interaction de l'environnement et des gènes jouant un rôle important dans sa pathogenèse (tableau 1)². La difficulté à identifier les gènes impliqués dans le diabète de type 2 est due à l'étroite interaction entre les gènes et l'environnement nécessaire pour que la maladie se manifeste. De plus, la prévalence du diabète de type 2 augmente de plus en plus avec l'âge, ce qui rend l'identification des gènes plus difficile. L'importance des facteurs génétiques dans le diabète est appuyée par les taux de concordance élevés de cette maladie chez les jumeaux, l'importance des antécédents familiaux dans son développement et sa prévalence élevée dans des groupes ethniques distincts. De plus, les nourrissons qui sont petits pour leur âge gestationnel présentent un risque de diabète plus tard dans leur vie^{3,4}. Une hypothèse à la base de ce scénario est qu'il existe une atteinte placentaire chez les mères de ces nourrissons – probablement due à une atteinte macro-vasculaire associée à l'insulino-résistance et au diabète – donnant lieu à un apport insuffisant de nutriments au fœtus. Ces femmes donnent naissance à de petits bébés qui ont la même prédisposition génétique pour l'obésité et le diabète de type 2 que celle de leur mère dont ils ont héritée.

De nombreux gènes qui, pense-t-on, jouent un rôle dans le diabète de type 2 entrent dans l'une des deux catégories suivantes : ils interviennent soit dans l'action ou soit dans la sécrétion de l'insuline². Certains de ces gènes spécifiques sont examinés dans ce numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques*. Des données concluantes à l'appui de la nature multigénique du diabète de type 2 proviennent d'études animales dans lesquelles des modèles de diabète ont été reconstitués à partir de mutations dans plus d'un gène lorsque les mutations dans un seul gène étaient insuffisantes pour que la maladie devienne manifeste.

Spectre clinique

Le diabète de type 2 comprend un spectre de maladies délimité par l'insulino-résistance à une extrémité et par des complications vasculaires à l'autre extrémité. Malgré l'absence de distinction évidente entre ces deux entités, les cliniciens utilisent ces deux catégories



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



UNIVERSITY
OF TORONTO

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

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

GILLIAN BOOTH, MD
ALICE CHENG, MD
PHILIP CONNELLY, PHD
CHRISTINE DERZKO, MD
JEANNETTE GOGUEN, MD
AMIR HANNA, MD
SOPHIE JAMAL, MD
DAVID JENKINS, MD, PHD
ROBERT JOSSE, MD
TIM MURRAY, MD
DOMINIC NG, PHD, MD
ROBERT PATTEN, MD
LETICIA RAO, PHD
WILLIAM SINGER, MD
ROBERT VOLPE, MD
VLAD VUKSAN, PHD
QINGHUA WANG, MD, PHD
TOM WOLEVER, MD, PHD
MINNA WOO, MD, PHD
ROBERT ZEMAN, MD

Hôpital St. Michael's
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's, 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.

Tableau 1 : Facteurs génétiques dans le diabète de type 2

- Trouble polygénique
- Taux élevé de concordance chez les jumeaux
- Degré élevé d'interaction entre l'environnement et les gènes
- Gènes intervenant dans l'action de l'insuline
- Gènes intervenant dans la sécrétion de l'insuline

comme moyen de caractériser et de prendre en charge les patients dont le tableau clinique correspond à ce large spectre.

Le syndrome de résistance à l'insuline comprend différentes manifestations cliniques, certaines d'entre elles étant l'obésité, l'adiposité viscérale, l'hypertension, l'acanthosis nigricans, la dyslipidémie, la dysglycémie et l'hyperuricémie. Les critères stricts utilisés pour le diagnostic et le traitement de ce syndrome font encore l'objet de nombreux débats. De plus, un patient reçoit un diagnostic de diabète de type 2 lorsque sa glycémie à jeun est élevée et sa glycémie postprandiale supérieure à un niveau donné et qu'il présente des symptômes concomitants d'hyperglycémie. Après qu'un patient ait fait l'objet d'un diagnostic de diabète de type 2 et après la modification de son style de vie ou pendant celle-ci, on recommande l'administration d'insulino-sensibilisants, suivie de sécrétagogues oraux de l'insuline, et finalement de l'insuline si cela est nécessaire pour maintenir l'euglycémie. De plus, une surveillance étroite des complications du diabète est recommandée. Un grand nombre de données appuient l'avantage d'un contrôle glycémique strict qui permet de réduire l'incidence des complications diabétiques. La question de savoir si les modalités thérapeutiques devraient varier aux divers stades du spectre du diabète est encore débattue.

Anomalies de l'action de l'insuline dans les organes cibles traditionnels

De nombreux travaux de recherche sur la pathogenèse du diabète de type 2 ont révélé des anomalies dans le stockage énergétique et le métabolisme du glucose dues en grande partie à des anomalies de l'action physiologique de l'insuline et de la sécrétion d'insuline⁵. Après un repas, l'insuline facilite l'élimination de la majorité du glucose sanguin dans le muscle squelettique. Dans le foie, l'insuline favorise le stockage énergétique en inhibant la production de glucose hépatique et en permettant la synthèse du glycogène. Dans le tissu adipeux, l'insuline favorise le stockage adipeux sous la forme de triglycérides et, dans une moindre mesure, stimule la captation du glucose dans le tissu adipeux. Le principal rôle de l'insuline en tant qu'hormone anabolique est de prévenir la lipolyse et la dégradation des protéines dans le muscle.

Dans le diabète de type 2, les anomalies de l'action de l'insuline sont évidentes dans le foie, le tissu adipeux et le muscle. On considère ces tissus comme les cibles périphériques traditionnelles de l'action de l'insuline. On qualifie souvent les anomalies de l'action de l'insuline de « résistance périphérique à l'insuline ». Celles-ci comprennent :

- L'incapacité à supprimer la production du glucose hépatique dans le foie
- La perturbation de l'élimination du glucose dans le muscle
- La perte de l'inhibition de la lipolyse et de la stimulation de la lipogenèse dans le foie
- Le développement d'une hyperplasie des cellules bêta pour compenser la résistance à l'insuline périphérique
- La perte de certains aspects de la fonction des cellules bêta, tels que la première phase de sécrétion de l'insuline, dans le diabète de type 2 précoce.

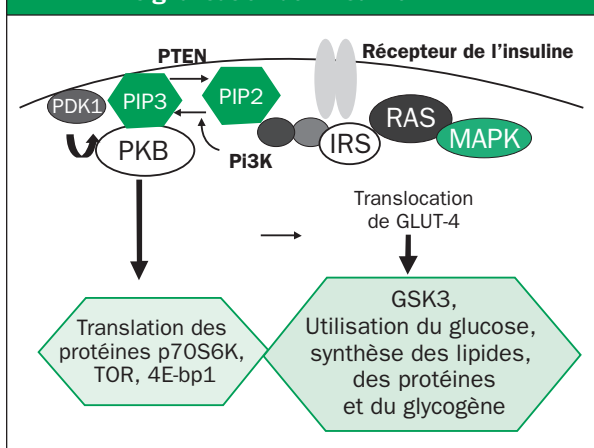
Afin de mieux comprendre les anomalies de l'action de l'insuline dans ces organes, la signalisation moléculaire de l'action de l'insuline a fait l'objet de recherches intensives durant ces dernières décennies.

Action de l'insuline d'une perspective moléculaire

Malgré des différences importantes dans la réponse à l'insuline des différents tissus cibles de l'insuline, il est étonnant de constater que le système de signalisation est en grande partie similaire⁵. En fait, des récepteurs de l'insuline sont présents dans tous les tissus de l'organisme. De plus, le même système de signalisation intracellulaire est utilisé en réponse à d'autres facteurs de croissance au sein de la même cellule, comme la signalisation produite par le biais du facteur de croissance semblable à l'insuline-1 (IGF-1). L'IGF-1 et l'insuline partagent un certain degré d'affinité pour leur récepteur mutuel⁶. C'est pourquoi, l'étude du rôle d'un facteur de croissance donné peut être difficile. Cependant, la technologie récente nous a permis d'analyser la complexité de la voie de signalisation et notamment de molécules spécifiques dans des tissus spécifiques.

L'action de l'insuline est initiée lorsqu'elle se lie au récepteur de l'insuline (IR)⁵. Le récepteur de l'insuline appartient à l'un des principaux groupes de récepteurs connus comme le « récepteur tyrosine kinase ». Le récepteur est composé de deux sous-unités α et β . Lors de la liaison de l'insuline au récepteur de l'insuline sur la surface cellulaire, ce dernier subit un changement conformationnel qui permet sa phosphorylation et il acquiert ensuite la capacité de phosphoryler d'autres protéines⁷. Ce processus donne lieu au recrutement de protéines d'ancrage (docking), les substrats du récepteur de l'insuline (IRS). Les IRS sont les principaux substrats qui deviennent phosphorylés par le récepteur de l'insuline, entraînant l'activation de la voie de signalisation induite

Figure 1 : Médiateurs intracellulaires des voies de signalisation de l'insuline



Curr Opin Neurobiol 2002;12(5):51b

PKB = protéine kinase B ; IRS = substrat du récepteur de l'insuline ; MAPK = protéine kinase activée par le mitogène ; GLUT-4 = transporteur du glucose 4 ; PIP = phosphatidylinositol phosphate

par la protéine P13 kinase (P13K), l'une des principales voies de signalisation dans la signalisation de l'insuline. Pour les besoins de cette discussion, nous n'examinerons pas d'autres voies de signalisation de l'insuline (p. ex. la voie activée par le mitogène [MAPK]).

L'activation de P13K entraîne la phosphorylation de Akt/PKB, l'une des molécules impliquées dans la transmission de la signalisation de l'insuline. La PKB activée phosphoryle ensuite un certain nombre de substrats protéiques, ce qui entraîne l'exécution d'une vaste gamme de processus cellulaires, comprenant la prolifération, la survie et la différenciation. Par exemple, dans les cellules musculaires, une série d'événements de phosphorylation entraînent la translocation du transporteur du glucose 4 (GLUT-4) sur la surface cellulaire pour le transport du glucose dans les cellules musculaires (figure 1). Dans le foie, ces événements entraînent l'activation de la glycogène-synthase pour la synthèse du glycogène. De plus, l'activation de ces molécules en réponse aux facteurs de croissance (p. ex. l'insuline et l'IGF-1) favorise également la croissance cellulaire, la division cellulaire et dans certains cas, la formation du cancer dans certains types de cellules.

Action de l'insuline : une perspective ancestrale

Nombre des molécules dans la voie de signalisation de l'insuline, incluant le récepteur de l'insuline lui-même, Akt/PKB et les protéines Forkhead (substrats de PKB), sont présentes dans des organismes inférieurs, incluant la drosophile *Drosophila melanogaster*, le ver rond *Caenorhabditis elegans* et les éponges marines métazoaires⁸. Dans ces organismes inférieurs, la voie de signalisation de l'insuline détermine le métabolisme énergétique et la taille du corps. Il est intéressant de noter que l'inhibition de la signalisation de l'insuline dans ces organismes inférieurs

Tableau 2 : Molécules de signalisation intracellulaire

- De nombreuses molécules sont hautement conservées à travers leur évolution
- *Caenorhabditis elegans* : la voie de signalisation de l'insuline contrôle :
 - longévité
 - métabolisme
 - développement
- Mammifères
 - prolifération
 - différenciation
 - taille des cellules
 - métabolisme
 - longévité

entraîne également une augmentation de la longévité. On a fait des constatations similaires chez les mammifères en ce qui concerne tous ces paramètres (tableau 2), ce qui soulève une question intéressante, celle de savoir si la mortalité accrue observée chez les patients atteints de diabète de type 2 est partiellement liée à l'hyperinsulinémie associée à l'insulino-résistance.

À mesure que des organismes supérieurs ont évolué, ces mêmes molécules clés ont également évolué pour assumer différentes fonctions cellulaires et acquérir des fonctions spécifiques aux diverses cellules qui sont régulées de façon spécifique aux tissus. L'évolution moléculaire a permis aux tissus et aux organes de concevoir leurs besoins dans le contexte d'une fonction cellulaire hautement spécialisée.

Action de l'insuline spécifique aux tissus

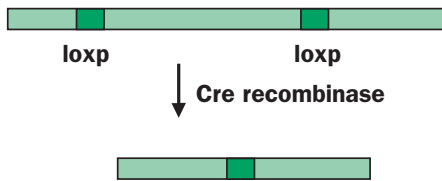
Les stratégies d'inactivation de gènes chez les souris ont été très utiles pour définir la fonction essentielle d'un gène donné dans un organisme vivant. En utilisant cette technologie, des souris invalidées pour le gène du récepteur de l'insuline ont été générées, afin de définir le rôle de l'insuline dans l'ensemble de l'organisme. Il n'est pas surprenant que les souris invalidées pour le gène du récepteur de l'insuline soient mortes durant la période néonatale initiale en raison d'acido-cétose, ce qui confirme la fonction vitale de l'insuline dans un organisme vivant⁹.

Bien que cette information permette de souligner la fonction métabolique de l'insuline dans l'ensemble de l'organisme, ce modèle n'a pas permis de caractériser l'action de l'insuline dans différents tissus. Par conséquent, une autre technologie découverte récemment a été utilisée pour étudier la fonction des gènes spécifique aux tissus dans des organismes vivants. Cette technologie est appelée le système cre-loxP (figure 2) et permet la délétion de gènes spécifiquement dans le type de cellule ou le tissu qui nous intéresse¹⁰.

La protéine cre est une recombinase qui reconnaît une séquence génétique spécifique que l'on appelle un

Figure 2 : Système creLoxP

- Cre est une recombinase qui reconnaît les sites loxP
- Utilisée dans un système de modèle de souris pour cibler le gène spécifique dans un tissu précis



site loxP. Un segment d'un gène donné flanqué de sites loxP sera recombéné en présence de la protéine cre, causant ainsi l'excision du segment génique. Cre peut être exprimée dans le tissu de choix par sa liaison aux promoteurs spécifiques à certains tissus. Par conséquent, en construisant un gène qui nous intéresse flanqué de sites loxP, et exprimant la protéine cre dans un tissu de choix, on a la possibilité d'invalider le gène d'intérêt dans un tissu de choix.

Cet instrument expérimental puissant nous permet d'étudier l'essence d'un gène donné dans un tissu donné dans l'organisme vivant. De tels modèles permettent l'examen direct du rôle spécifique au tissu d'un gène donné sans facteurs confusionnels, tels que les effets compensatoires qui se manifestent souvent dans le métabolisme. En utilisant la technologie cre-loxP, le récepteur de l'insuline a été invalidé dans de nombreux tissus. Ces études sont examinées en détail dans les sections suivantes, afin de mettre en lumière l'importance de l'action de l'insuline, non seulement dans les tissus cibles traditionnels de l'insuline, mais également dans d'autres tissus que l'on pensait antérieurement ne pas être sensibles à l'insuline (p. ex. le cerveau, les cellules β pancréatiques et l'endothélium).

Survol des actions métaboliques traditionnelles de l'insuline

En utilisant la technologie cre-loxP, le gène du récepteur de l'insuline a été le premier à être invalidé dans le muscle squelettique¹¹. Étant donné que la majorité du glucose est éliminée dans le muscle après une charge en glucose et que cette anomalie de l'élimination du glucose dans le muscle est l'un des signes précoces du diabète de type 2, on prévoyait que lorsque le récepteur de l'insuline était « invalidé » dans le muscle, cela entraînerait une anomalie importante du métabolisme glucidique et une intolérance sévère au glucose. Cependant, à la grande surprise des investigateurs, la tolérance au

glucose et l'élimination du glucose étaient tout à fait normaux chez les souris chez qui le gène du récepteur de l'insuline était invalidé dans le muscle.

L'invalidation du gène du récepteur de l'insuline dans le foie a entraîné une intolérance sévère au glucose après une épreuve de charge en glucose, bien que la glycémie à jeun ait été normale¹². Bien que les taux de production basale de glucose aient été normaux, l'insuline n'a pas pu supprimer la production de glucose hépatique. On notera que les souris dont le gène du récepteur avait été invalidé dans le foie ont développé ultérieurement une insuffisance hépatique avec une faible masse hépatique et un faible taux d'albumine. Ces résultats soulignent l'importance de l'insuline, non seulement dans la fonction métabolique, mais également dans la fonction synthétique hépatique et le maintien de la masse organique.

L'invalidation du gène du récepteur de l'insuline dans le tissu adipeux a entraîné une protection contre l'obésité dépendante de l'âge et l'intolérance au glucose et la résistance à l'insuline liées à l'obésité¹³. Ces souris présentent une faible masse adipeuse et une modification de la relation entre les taux plasmatiques de leptine et le poids du corps. On notera que ces souris démontrent également une longévité accrue¹⁴.

Action de l'insuline dans les tissus métaboliques non classiques

Étant donné que les récepteurs de l'insuline sont présents dans tous les tissus et dans la plupart des types de cellules, le rôle de l'action de l'insuline dans d'autres tissus a également été examiné en utilisant la technologie cre-loxP. Ces tissus métaboliques non classiques jouent également un rôle essentiel dans le métabolisme énergétique de tout l'organisme. Il est surprenant que l'invalidation du gène du récepteur de l'insuline dans les cellules β pancréatiques ait eu un effet important sur le métabolisme du glucose, sur la fonction des cellules β et sur la masse des cellules β ¹⁵. Cette étude démontre manifestement que les cellules β sont non seulement l'unique source d'insuline, mais une cible importante de l'action de l'insuline. Après cette étude, plusieurs autres études ont révélé le rôle essentiel des molécules intracellulaires impliquées dans la signalisation de l'insuline sur la détermination de la masse et de la fonction des cellules β .

L'invalidation du gène du récepteur de l'insuline dans le cerveau a entraîné certaines observations intéressantes¹⁶. Les récepteurs de l'insuline sont présents dans certaines régions du cerveau, incluant le bulbe olfactif, l'hypothalamus et l'hypophyse. Des études antérieures ont démontré que les voies de

signalisation de l'insuline dans le cerveau régulent l'apport de nutriments et la croissance neuronale. L'inactivation du gène du récepteur de l'insuline dans le cerveau entraîne une augmentation du poids corporel, de la masse adipeuse et de la résistance à l'insuline. Il est intéressant de noter que l'on a également constaté chez ces souris un taux réduit d'hormone lutéïnizante, entraînant une réduction de la spermatogenèse et de la maturation folliculaire ovarienne. Ces observations appuient l'hypothèse que les voies de signalisation de l'insuline dans certaines parties du cerveau jouent un rôle important dans le maintien de la sensibilité à l'insuline et de la fertilité.

Enfin, l'action de l'insuline dans l'endothélium vasculaire est complexe avec des effets sur la fonction endothéliale traditionnelle ainsi que sur le métabolisme du glucose¹⁷. D'une part, l'insuline s'est avérée protéger le système vasculaire en favorisant l'anti-apoptose, le relâchement des muscles lisses de la paroi vasculaire en produisant du monoxyde d'azote, et l'amélioration des processus intervenant dans l'athérosclérose^{18,19}. D'autre part, l'insuline s'est avérée jouer un rôle néfaste dans la biologie vasculaire en activant des facteurs angiogéniques et vasoconstricteurs, tels que le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire-1 (VEGF) et l'endothéline-1 (ET-1)²⁰. De plus, la résistance à l'insuline est associée à l'hypertension, que l'on peut considérer comme une maladie de l'endothélium vasculaire. Certaines études ont démontré que l'action de l'insuline sur l'endothélium joue un rôle dans l'homéostasie du glucose. Ces derniers effets peuvent être dus à la captation directe du glucose dans l'endothélium ou à la vasodilatation du lit vasculaire du muscle squelettique. L'inactivation du gène du récepteur de l'insuline dans l'endothélium n'entraîne pas d'anomalie du système vasculaire, bien que certains effets sur l'homéostasie du glucose aient été notés en association avec une charge en sel élevée²¹.

Résumé

L'action de l'insuline dans les divers organes de l'organisme est extrêmement complexe, aussi bien au niveau physiologique qu'au niveau moléculaire. L'exploration des médiateurs moléculaires intracellulaires de l'action de l'insuline révèle une plateforme commune du système de signalisation. Cette plateforme remonte à une évolution ancienne. Ces molécules importantes ont désormais évolué pour répondre aux besoins d'un organisme extrêmement complexe.

La caractérisation de l'action de l'insuline dans tous les tissus de l'organisme a été une tâche difficile,

étant donné qu'il existe des interrelations complexes. L'absence d'instruments expérimentaux dans le passé avait limité l'exploration du rôle de l'action de l'insuline dans un tissu donné. Cependant, la nouvelle technologie cre-loxP a permis aux scientifiques d'explorer le rôle de l'insuline dans un tissu donné dans le contexte de l'organisme entier. Cet instrument puissant indique que des tissus non traditionnels jouent un rôle important dans le métabolisme énergétique.

Étant donné l'importance de l'action de l'insuline dans tous les tissus et systèmes, et étant donné que des perturbations de l'action de l'insuline sont à la base du spectre du diabète de type 2, il sera peut-être nécessaire de reconsidérer les classifications cliniques qui entraînent souvent des modalités thérapeutiques distinctes au sein même du spectre du diabète de type 2. Une approche plus unifiée à l'égard du mécanisme de la maladie nous aiderait peut-être à examiner le diabète de type 2 de façon différente. Une compréhension plus précise de l'action globale de l'insuline ne pourra que nous aider à clarifier la complexité du diabète de type 2.

Minna Woo, M.D., FRCPC, Ph.D. est endocrinologue à l'Hôpital St Michael. Elle est un chercheur clinique dont le domaine d'intérêt est les mécanismes moléculaires de la biologie des cellules des îlots pancréatiques dans le diabète.

Références :

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21(9):1414-31.
2. Almind K, Doria A, Kahn CR. Putting the genes for type II diabetes on the map. *Nat Med* 2001;7(3):277-9.
3. Poulsen P, Vaag A. Glucose and insulin metabolism in twins: influence of zygosity and birth weight. *Twin Res* 2001;4(5):350-5.
4. Levy-Marchal C, Jaquet D. Long-term metabolic consequences of being born small for gestational age. *Pediatr Diabetes* 2004;5(3):147-53.
5. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001;414(6865):799-806.
6. Kim JJ, Accili D. Signalling through IGF-I and insulin receptors: where is the specificity? *Growth Horm IGF Res* 2002;12(2):84-90.
7. Patti ME, Kahn CR. The insulin receptor – a critical link in glucose homeostasis and insulin action. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1998;9(2-4):89-109.
8. Skorokhod A, Gamulin V, Gundacker D, Kavsan V, Muller IM, Muller WE. Origin of insulin receptor-like tyrosine kinases in marine sponges. *Biol Bull* 1999;197(2):198-206.
9. Accili D, Drago J, Lee EJ, et al. Early neonatal death in mice homozygous for a null allele of the insulin receptor gene. *Nat Genet* 1996;12(1):106-9.

10. Gu H, Marth JD, Orban PC, Mossmann H, Rajewsky K. Deletion of a DNA polymerase beta gene segment in T cells using cell type-specific gene targeting. *Science* 1994; 265(5168):103-6.
11. Bruning JC, Michael MD, Winnay JN, et al. A muscle-specific insulin receptor knockout exhibits features of the metabolic syndrome of NIDDM without altering glucose tolerance. *Mol Cell* 1998;2(5):559-69.
12. Michael MD, Kulkarni RN, Postic C, et al. Loss of insulin signaling in hepatocytes leads to severe insulin resistance and progressive hepatic dysfunction. *Mol Cell* 2000;6(1):87-97.
13. Bluher M, Michael MD, Peroni OD, et al. Adipose tissue selective insulin receptor knockout protects against obesity and obesity-related glucose intolerance. *Dev Cell* 2002;3(1):25-38.
14. Bluher M, Kahn BB, Kahn CR. Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue. *Science* 2003;299(5606):572-74.
15. Kulkarni RN, Bruning JC, Winnay JN, Postic C, Magnuson MA, Kahn CR. Tissue-specific knockout of the insulin receptor in pancreatic beta cells creates an insulin secretory defect similar to that in type 2 diabetes. *Cell* 1999;96(3):329-39.
16. Bruning JC, Gautam D, Burks DJ, et al. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science* 2000;289(5487):2122-5.
17. Jialal I, Crettaz M, Hachiya HL, et al. Characterization of the receptors for insulin and the insulin-like growth factors on micro- and macrovascular tissues. *Endocrinology* 1985;117(3):1222-9.
18. Hermann C, Assmus B, Urbich C, Zeiher AM, Dimmeler S. Insulin-mediated stimulation of protein kinase Akt: A potent survival signaling cascade for endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(2):402-9.
19. Gerber HP, McMurtrey A, Kowalski J, et al. Vascular endothelial growth factor regulates endothelial cell survival through the phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt signal transduction pathway. Requirement for Flk-1/KDR activation. *J Biol Chem* 1998;273(46):30336-43.
20. Ogiwara T, Asano T, Ando K, et al. Insulin resistance with enhanced insulin signaling in high-salt diet-fed rats. *Diabetes* 2001;50(3):573-83.
21. Vicent D, Ilany J, Kondo T, et al. The role of endothelial insulin signaling in the regulation of vascular tone and insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;111(9):1373-80.

Résumé scientifique d'intérêt connexe

Le faible poids à la naissance et le diabète de type 2 : une étude sur 11 162 jumeaux suédois

ILIADOU A. CNATTINGIUS S, LICHENSTEIN P. STOCKHOLM SUÈDE

Renseignements généraux : Investiguer l'association entre un faible poids à la naissance et le diabète dans un échantillon de jumeaux suédois choisis parmi la population.

Méthodologie : Une cohorte de 11 162 jumeaux suédois du même sexe nés entre 1906 et 1958 a été utilisée pour investiguer le risque de développer le diabète de type 2 entre jumeaux et entre paires de jumeaux en utilisant des modèles linéaires d'effets aléatoires.

Résultats : Entre les paires, on a noté une augmentation significative du risque de développer le diabète de type 2 pour

une augmentation de 1 kg de leur poids moyen de naissance (probabilité = 2,13 ; $p < 0,01$), ajustée en fonction de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle (IMC) et du statut du tabagisme. Le risque correspondant au sein des paires était de 2,03 ($p = 0,07$) pour les jumeaux monozygotes et de 1,15 ($p = 0,71$) pour les jumeaux dizygotes. Le test de l'hétérogénéité des effets au sein des paires de jumeaux et entre les paires de jumeaux n'a pas montré de différence significative entre les estimations.

Conclusions : L'étude suggère que la croissance réduite du fœtus augmente le risque de diabète de type 2 en raison d'un effet de programmation in utero possiblement causé par la malnutrition intra-utérine. Cependant, cela n'exclut pas la possibilité d'un mécanisme génétique commun.

Int J Epidemiol 2004;33(5):948-53; discussion 953-4.

Réunions scientifiques à venir

8 avril 2005

Diabetes Update Combination Therapies in the Management of Diabetes

Metro Toronto Convention Centre, Toronto

Renseignements : Université de Toronto

Tél. : (416) 978-2719

Fax : (416) 971-2200

Site Web : www.cme.utoronto.ca

13 au 16 avril 2005

1^{er} Congrès international sur le « prédiabète » et le syndrome métabolique

Berlin, Allemagne

Renseignements : <http://www.kenes.com/>

prediabetes/tt.asp

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *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 Raphaël Bélanger, Montréal.

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

Aventis Pharma

© 2005 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 de commerce 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.

SNELL

118-034F