

Les effets de la réduction de la masse des cellules bêta dans le développement du diabète

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

Plus de deux millions de Canadiens souffrent de diabète et de nombreuses études épidémiologiques indiquent que la prévalence des populations prédiabétiques et diabétiques continuera à augmenter au Canada et dans le monde¹. Cette situation est partiellement due à l'augmentation de la prévalence du diabète avec l'âge. À mesure que la population générale continuera de vieillir, le nombre de personnes atteintes de diabète augmentera considérablement. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), on estime que le nombre de sujets diabétiques dans le monde actuellement à 140 millions, augmentera à 300 millions d'ici l'année 2025^{1,2}. La majorité des personnes atteintes de diabète (plus de 90-95 %) souffrent de diabète de type 2, qui se manifeste lorsque le pancréas ne produit plus suffisamment d'insuline et/ou lorsque l'organisme ne peut pas utiliser efficacement l'insuline qui est produite. L'étude de référence UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) a démontré que le diabète de type 2 est une maladie progressive et sa progression est due principalement à la baisse de la fonction des cellules bêta pancréatiques^{3,4}.

Homéostasie du glucose

Dans des conditions normales, la glycémie est maintenue dans une gamme physiologique étroite. Le maintien de cette gamme de valeurs fait intervenir le pancréas, le foie, les tissus périphériques qui répondent à l'insuline, les muscles et la graisse (figure 1). L'insuline (produite par les cellules bêta pancréatiques) et le glucagon (sécrété par les cellules alpha pancréatiques) sont les principales hormones qui régulent la glycémie. Lorsque la glycémie augmente (p. ex. après un repas), la sécrétion d'insuline augmente. L'insuline agit sur le foie pour supprimer la production de glucose. En outre, l'insuline contribue au captage du glucose par le muscle et la graisse, réduisant ainsi la glycémie. La sécrétion de glucagon est stoppée en réponse à une augmentation de la glycémie. En conséquence, la production de glucose hépatique est réduite.

Résistance à l'insuline

La résistance à l'insuline est définie comme une réponse réduite à l'insuline par les tissus périphériques (muscles et graisse) qui, à son tour, altère le transport du glucose dans ces tissus. Ce processus est important, en particulier pour contrôler la concentration de glucose après l'ingestion d'aliments^{5,6}. Lorsque l'insuline se lie à son récepteur à la surface cellulaire, une voie comprenant un certain nombre de molécules de signalisation importantes (comprenant PI3-K et Akt) est activée. En conséquence il y a recrutement des transporteurs de glucose, GLUT 4, à partir d'un compartiment intracellulaire et translocation vers la surface cellulaire afin de faciliter le captage du glucose.^{5,7} Les anomalies des voies de transport du glucose peuvent entraîner une résistance à l'insuline, causant l'hyperglycémie et une hyperinsulinémie concomitante. L'hyperinsulinémie est généralement une conséquence de la production d'une plus grande quantité d'insuline par les cellules bêta pancréatiques, afin de lutter contre l'hyperglycémie qui résulte de la résistance à l'insuline^{8,9}. En outre, la résistance à l'insuline peut également se manifester dans le foie où une concentration normale d'insuline ne peut pas supprimer la production de glucose hépatique^{10,11}.



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's

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

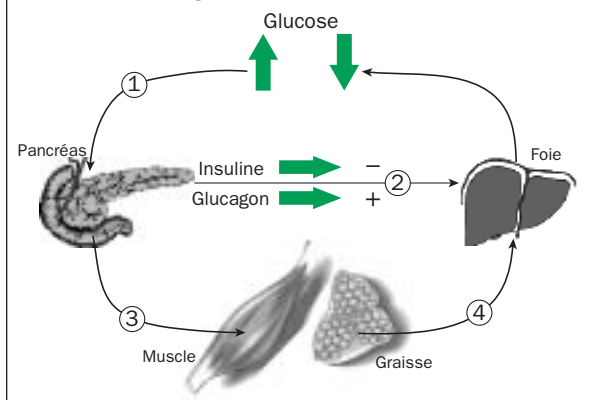
GILLIAN BOOTH, MD
PHILIP CONNELLY, PHD
CHRISTINE DERZKO, MD
JEANNETTE GOGUEN, MD
AMIR HANNA, MD
SOPHIE JAMAL, MD
DAVID JENKINS, MD, PHD
ROBERT JOSSE, MD
TIM MURRAY, MD
DOMINIC NG, PHD, MD
ROBERT PATTEN, MD
LETICIA RAO, PHD
WILLIAM SINGER, MD
ROBERT VOLPE, MD
VLAD VUKSAN, PHD
QINGHUA WANG, MD, PHD
TOM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

Figure 1 : L'homéostasie du glucose est contrôlée principalement par l'insuline et le glucagon, faisant intervenir 3 organes : le pancréas, le foie et les muscles/la graisse

- 1) Le glucose augmente la sécrétion d'insuline et diminue la libération de glucagon à partir des cellules bêta pancréatiques et des cellules alpha pancréatiques, respectivement.
- 2) L'insuline inhibe, alors que le glucagon stimule la production de glucose hépatique dans le foie.
- 3) L'insuline favorise la captation du glucose dans les muscles et les cellules adipeuses.
- 4) Les acides gras libres (AGL) produits par les cellules adipeuses peuvent être fournis au foie pour la production de glucose.



La résistance à l'insuline entraîne généralement un besoin accru d'insuline par l'organisme. Au début de la résistance à l'insuline, la glycémie peut généralement être maintenue dans la gamme physiologique normale en raison de la production accrue d'insuline par les cellules des îlots pancréatiques. Cependant, dans le diabète de type 2, une hyperglycémie se manifeste malgré la présence d'une hyperinsulinémie, cette dernière étant une réponse compensatrice inadéquate des cellules des îlots de Langerhans du pancréas. À ce stade, les cellules bêta peuvent fonctionner à leur capacité maximale et à mesure que la résistance périphérique à l'insuline progresse, le pancréas peut perdre sa capacité à produire suffisamment d'insuline pour répondre aux besoins de l'organisme, entraînant un diabète^{11,12}.

La masse des cellules bêta et la dysfonction des cellules bêta

Une masse fonctionnelle de cellules bêta est un facteur important dans la régulation de l'homéostasie du glucose. Le maintien de la masse des cellules bêta est un processus dynamique, subissant des hausses et des baisses pour maintenir la glycémie dans une gamme physiologique normale^{1,3-6}. Les îlots pancréatiques s'adaptent à long terme à la demande accrue d'insuline principalement par l'augmentation de la masse des cellules bêta^{13,14}. Ce mécanisme de compensation assure le maintien de l'euglycémie chez les sujets en bonne santé. La masse des

cellules bêta est contrôlée principalement par un équilibre entre la survie des cellules bêta et la mort de ces cellules¹⁵, selon l'équation suivante¹⁶ :

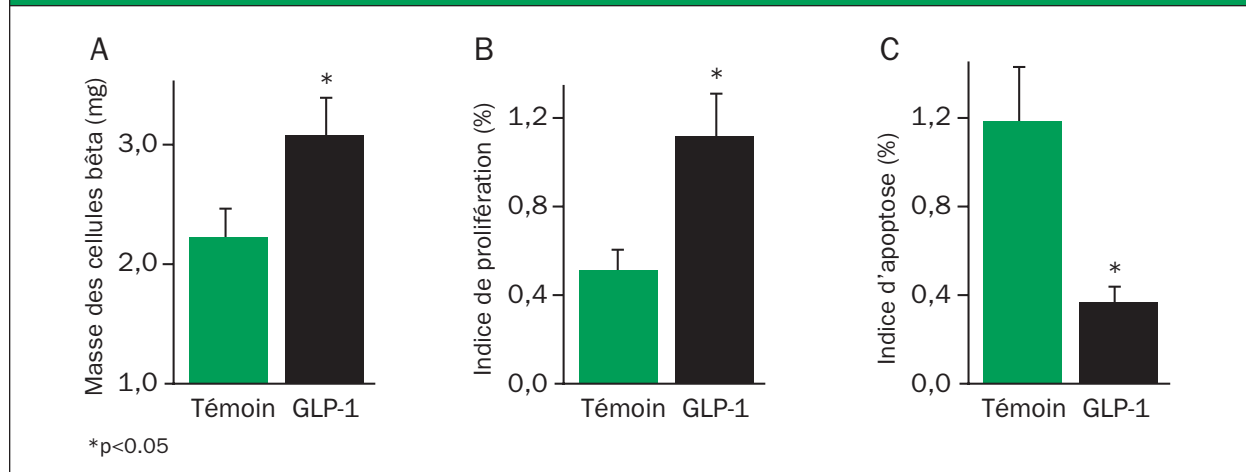
$$d(\text{masse de cellules } \beta)dt = \text{survie des cellules } \beta - \text{mort des cellules } \beta$$

(survie des cellules β = néogenèse + prolifération, et mort des cellules β = nécrose + apoptose).

Les cellules des îlots de Langerhans du pancréas bien différenciées subissent une mitose à un rythme constant¹⁷. La prolifération des cellules bêta peut être stimulée par des nutriments, tels que le glucose et les acides aminés^{17,18} et des facteurs de croissance, tels que l'hormone de croissance, les facteurs de croissance semblables à l'insuline et une hormone intestinale le glucagon-like peptide-1 (GLP-1)^{19,20}. On pense que la régulation de la masse des cellules bêta dépend du glucose. Des études utilisant des îlots pancréatiques humains ont démontré que la prolifération des cellules bêta augmente durant les premières 24 heures d'incubation des îlots contenant une forte concentration de glucose (33,3 mM), alors qu'une durée d'incubation plus longue avec la même concentration de glucose réduit le taux de prolifération de cellules bêta²¹. Cependant, on a constaté que le taux accru d'apoptose des cellules bêta causée par la forte concentration de glucose changeait de façon minimale après 24 à 48 heures²¹. Il est donc concevable que l'exposition à long terme des îlots à de fortes concentrations de glucose entraîne une perte de la masse des cellules bêta en raison de leur mort accrue et de leur prolifération réduite^{22,23}. L'observation d'une « glucotoxicité » peut refléter la perte des cellules bêta induite par le glucose²⁴. En fait, on a démontré que chez les patients atteints de diabète de type 2 depuis une longue période, la masse des cellules bêta est réduite de 20 à 40 %²⁵.

L'apoptose est la principale cause de la mort des cellules bêta pancréatiques, non seulement dans le diabète de type 1, mais également dans le diabète de type 2. Lors du développement du diabète de type 2, l'altération de l'action de l'insuline à la périphérie précède habituellement l'apparition d'une intolérance au glucose lorsque le pancréas s'efforce de compenser la résistance à l'insuline en augmentant la production et la sécrétion d'insuline, soit en améliorant la capacité de sécrétion des cellules soit en augmentant la masse cellulaire^{11,26}. Lorsque les cellules bêta perdent leur capacité de compensation et que la sécrétion d'insuline ne peut pas compenser la résistance sous-jacente à l'insuline, il peut se produire une intolérance au glucose et finalement, une hyperglycémie manifeste²⁷. L'hyperglycémie peut, à son tour, exacerber l'altération de la fonction des cellules pancréatiques, causant l'apoptose des cellules^{22,29}. Outre de la glucotoxicité observée fréquemment chez les patients atteints de diabète de type 2, des concentrations plasmatiques élevées d'acides gras libres (AGL) peuvent augmenter l'apoptose des cellules bêta. Des études utilisant des rats ZDF (Zucker Diabetic Fatty), un modèle de diabète de type 2, indiquent qu'un taux accru d'AGL circulants et une accumulation des lipides dans les îlots arrêtent la

**Figure 2 : Après 14 jours de traitement avec le GLP-1/Ex4 chez des souris db/db prédiabétiques, on a noté :
A. une amélioration de la masse des cellules bêta B. une augmentation de la prolifération des cellules bêta et
C. une réduction de l'apoptose³³**



sécrétion d'insuline en raison de la lipotoxicité qui entraîne également l'apoptose des cellules bêta^{28,29}.

La masse des cellules bêta comparativement à l'insulinorésistance

Au début de l'apparition de la résistance à l'insuline, l'insuline libérée par les cellules bêta augmente en raison de la masse accrue des cellules bêta qui compense la réduction de la sensibilité à l'insuline^{30,31}. L'augmentation de la sécrétion d'insuline peut compenser la résistance à l'insuline, renforçant davantage le concept selon lequel le diabète n'apparaît que lorsque la masse fonctionnelle des cellules bêta est inadéquate. De nombreuses études confirment que si la capacité de compensation des cellules bêta est maintenue, la résistance à l'insuline n'est pas suffisante en elle-même pour provoquer un diabète²⁷⁻³². Par exemple, la majorité des patients présentant une insulinorésistance due à l'obésité ne développe pas de diabète parce que la capacité de compensation des cellules bêta est maintenue et seulement 15 à 20 % de ces sujets en sont atteints^{9,31}. En outre, des études menées auprès de Pimas d'Arizona démontrent une tolérance au glucose normale, malgré la résistance à l'insuline et l'obésité²⁷. Le maintien de l'euglycémie nécessite d'augmenter constamment les doses d'insuline avec le temps. Dans la mesure où les cellules peuvent répondre à la demande, on peut éviter le diabète. Cependant, l'incapacité des cellules bêta à compenser les besoins accrus d'insuline survient tôt durant le développement de la maladie.

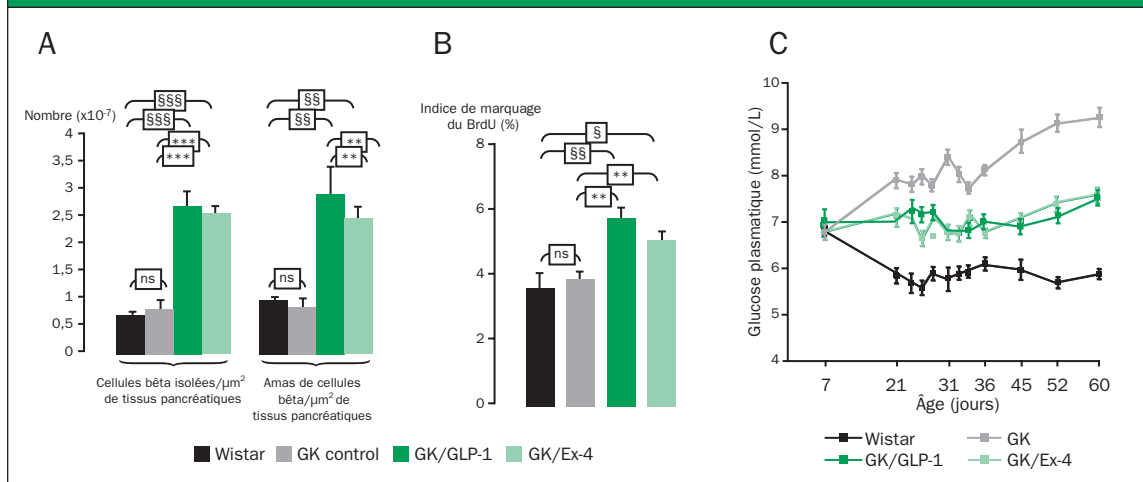
La masse des cellules bêta et l'apparition du diabète

Notre hypothèse est que le rétablissement d'un taux adéquat d'insuline en augmentant la masse fonctionnelle des cellules bêta à un stade précoce améliore la tolérance au glucose et empêche ou retarde l'apparition du diabète^{12,27}. Cette hypothèse a été vérifiée récemment chez des souris db/db prédiabétiques³³. En raison de l'ab-

sence d'un récepteur fonctionnel de la leptine, les souris db/db développent spontanément une obésité, une résistance à l'insuline et une intolérance au glucose à l'âge de 4 à 6 semaines. Ceci conduit à un diabète franc à l'âge de 8 semaines. Pour étudier si l'augmentation de la masse fonctionnelle des cellules bêta prévient ou retarde l'apparition du diabète chez ces souris obèses prédiabétiques, des injections quotidiennes d'exendine-4 (Ex4), un analogue du GLP-1 à longue durée d'action, ont été administrées à des souris âgées de 6 semaines pendant une période de 2 semaines. Le GLP-1 est une hormone insulino-tropique sécrétée par les cellules du tractus gastro-intestinal en réponse à l'ingestion de nutriments¹⁹ et est connu pour augmenter la masse des cellules bêta³⁴⁻³⁹. Le GLP-1 a diverses fonctions biologiques, comprenant la stimulation de la sécrétion de l'insuline dépendante du glucose et l'inhibition de la libération du glucagon²⁰. En raison de ses propriétés biologiques intéressantes, on a proposé que le GLP-1 soit utilisé comme agent thérapeutique pour le traitement de l'hyperglycémie chez les patients atteints de diabète de type 2²⁰.

Après 14 jours de traitement avec le GLP-1/Ex4, la masse des cellules bêta a augmenté significativement en raison de la néogenèse et de la prolifération accrues des cellules bêta et de la réduction de l'apoptose des cellules bêta chez les souris db/db traitées, ceci comparativement à leurs homologues non traités (figure 2). L'augmentation de la masse des cellules bêta chez ces souris obèses était accompagnée d'une augmentation du stockage de l'insuline dans les cellules des îlots pancréatiques et d'une amélioration de la sécrétion d'insuline évaluée par des dosages de la sécrétion d'insuline *in vitro* et *in vivo*³³. Bien que la résistance à l'insuline ait persisté, la tolérance au glucose s'est significativement améliorée chez les souris traitées avec le GLP-1/Ex4. Et surtout, à l'âge de 8 semaines, la glycémie à jeun se situait dans la gamme normale (< 7 mM) chez les souris traitées avec le GLP-1/Ex4. Leurs homologues non traités ont développé un

Figure 3 : L'augmentation de la masse des cellules bêta par GLP-1/Ex4 (A,B) améliore la tolérance au glucose à jeun (C) chez des rats GK prédiabétiques³⁴



§§§ $p < 0.001$ §§ $p < 0.01$ § $p < 0.05$ vs Wistar; *** $p < 0.001$ ** $p < 0.01$ * $p < 0.05$

diabète franc, indiquant que l'augmentation de la masse des cellules bêta par le GLP-1 prévient ou du moins retarde l'apparition du diabète chez les sujets obèses insulino-résistants³³.

Ces observations sont également appuyées par une étude récente chez des rats Goto-Kakizaki (GK) prédiabétiques³⁴. Le rat GK est un modèle de rat mince atteint de diabète de type 2 bien caractérisé. Des études *in vivo* et *in vitro* ont démontré que la sécrétion d'insuline provoquée par le glucose est notablement réduite chez le rat GK adulte en raison de la masse totale réduite des cellules bêta (jusqu'à 50 %) et de la déplétion des réserves d'insuline pancréatique (jusqu'à 60 %)⁴⁰. Le diabète apparaît spontanément chez ces rats 3 à 4 semaines après leur naissance^{40,41}. Dans cette étude, les rats GK prédiabétiques ont reçu une injection quotidienne de GLP-1 ou d'Ex4 pendant 5 jours après leur naissance (du 2^e au 6^e jour) et les rats ont été examinés pendant 2 mois. On a constaté une amélioration importante de la masse totale des cellules bêta dans les groupes de rats GK traités avec le GLP-1/Ex4 par rapport aux témoins non traités (figure 3). Ce phénomène a été attribué à une augmentation de la prolifération et de la néogenèse des cellules bêta³⁴. Conformément aux observations faites chez les souris db/db, chez les rats GK traités avec le GLP-1 ou l'Ex4, la teneur en insuline pancréatique était accrue et la sécrétion d'insuline était améliorée en réponse à la charge en glucose³⁴. Le traitement avec le GLP-1 et l'Ex-4 retarde manifestement l'apparition de l'hyperglycémie basale chez les rats GK adultes (figure 3)³⁴.

Étant donné que la prévalence du diabète augmente avec l'âge, des études utilisant des rats Wistar, un modèle d'intolérance au glucose qui apparent avec l'âge⁴², ont démontré que l'amélioration de la masse des cellules bêta par le GLP-1 était associée à

la normalisation de la réponse de l'insuline à la charge en glucose^{36,42}, illustrant l'importance d'une masse fonctionnelle des cellules bêta pour maintenir une glycémie normale.

Chez les êtres humains, l'évaluation de la masse des cellules bêta est beaucoup plus difficile, étant donné qu'elle ne peut être directement mesurée que dans un pancréas cadavérique. En outre, la mesure de l'insuline plasmatique circulante n'est pas une mesure directe de la sécrétion d'insuline, car environ 50 % de l'insuline sécrétée est éliminée par premier passage dans le foie⁴³. Ainsi, divers indices sont utilisés comme marqueurs de substitution de la fonction cellulaire *in vivo*. On utilise souvent l'indice d'évaluation de la fonction des cellules bêta à l'aide du modèle d'homéostasie fondé sur des critères physiologiques (HOMA) pour évaluer la fonction des cellules bêta dans des études chez l'être humain^{44,45}. Conformément aux données provenant d'études chez l'animal, des études récentes par Lugari et coll.⁴⁵ utilisant le score HOMA pour estimer la fonction des cellules bêta indiquent que la détérioration des cellules bêta due à une altération du peptide GLP-1 pourrait contribuer à l'apparition du diabète clinique de type 2. La notion que la résistance à l'insuline n'entraîne pas de diabète de type 2 en l'absence de dysfonction cellulaire est appuyée par des données scientifiques démontrant que dans le syndrome MODY, les sujets peuvent être atteints de diabète en l'absence de résistance à l'insuline³⁰, ce qui souligne l'importance relative des anomalies des cellules bêta dans la pathogenèse de la maladie.

Conclusion

La masse fonctionnelle des cellules bêta est importante dans la régulation de l'homéostasie du glucose et une réduction de la masse de ces cellules

est une indication de la présence de diabète de type 2. La résistance à l'insuline n'entraîne pas le diabète de type 2 en l'absence de dysfonction cellulaire. Les données démontrant que l'amélioration de la masse des cellules bêta prévient ou retarde l'apparition du diabète chez les sujets insulino-résistants suggèrent que l'amélioration de la masse des cellules bêta permettra de prévenir et de traiter le diabète de type 2.

Quighua Wang, M.D., Ph.D., est chercheur à l'hôpital St Michael et professeur adjoint de physiologie et de médecine, Université de Toronto.

Références

- Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, Haring HU. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocr Rev* 2000;21:585-618.
- Fujimoto WY, Bergstrom RW, Boyko EJ, et al. Preventing diabetes: applying pathophysiological and epidemiological evidence. *Br J Nutr* 2000;84(Suppl 2):S173-S176.
- Bonner-Weir S. Life and death of the pancreatic beta cells. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:375-378.
- Kahn SE. The importance of the beta-cell in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2000;108 (Suppl 6a):2S-8S.
- Holman GD, Sandoval IV. Moving the insulin-regulated glucose transporter GLUT4 into and out of storage. *Trends Cell Biol* 2001;11:173-179.
- Michelle FL, Poon V, Klip A. GLUT4 activation: thoughts on possible mechanisms. *Acta Physiol Scand* 2003;178:287-296.
- Furtado LM, Somwar R, Sweeney G, Niu W, Klip A. Activation of the glucose transporter GLUT4 by insulin. *Biochem Cell Biol* 2002;80:569-578.
- Cavaghan MK, Ehrmann DA, Polonsky KS. Interactions between insulin resistance and insulin secretion in the development of glucose intolerance. *J Clin Invest* 2000;106:329-333.
- Kahn SE, Prigeon RL, Schwartz RS, et al. Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and islet beta-cell function as explanations for metabolic diversity. *J Nutr* 2001;131:354S-360S.
- Lam TK, Carpentier A, Lewis GF, van deWerve G, Fantus IG, Giacca A. Mechanisms of the free fatty acid-induced increase in hepatic glucose production. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:E863-E873.
- Kahn CR. Diabetes. Causes of insulin resistance. *Nature* 1995; 373:384-385.
- Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999;104:787-794.
- Bernard C, Berthault MF, Saulnier C, Ktorza A. Neogenesis vs. apoptosis as main components of pancreatic beta cell mass changes in glucose-infused normal and mildly diabetic adult rats. *FASEB J* 1999;13:1195-1205.
- Bonner-Weir S. Islet growth and development in the adult. *J Mol Endocrinol* 2000;24:297-302.
- Bonner-Weir S. Beta-cell turnover: its assessment and implications. *Diabetes* 2001;50(Suppl 1):S20-S24.
- Finegood DT, Scaglia L, Bonner-Weir S. Dynamics of beta-cell mass in the growing rat pancreas. Estimation with a simple mathematical model. *Diabetes* 1995;44:249-256.
- Brockenbrough JS, Weir GC, Bonner-Weir S. Discordance of exocrine and endocrine growth after 90% pancreatectomy in rats. *Diabetes* 1988;37:232-236.
- Swenne I. Pancreatic beta-cell growth and diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992;35(3):193-201.
- Elliott RM, Morgan LM, Tredger JA, Deacon S, Wright J, Marks V. Glucagon-like peptide-1 (7-36) amide and glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion in response to nutrient ingestion in man: acute postprandial and 24-h secretion patterns. *J Endocrinol* 1993;138:159-166.
- Drucker DJ. Biological actions and therapeutic potential of the glucagon-like peptides. *Gastroenterology* 2002;122:531-544.
- Maedler K, Fontana A, Ris F, et al. FLIP switches Fas-mediated glucose signaling in human pancreatic beta cells from apoptosis to cell replication. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:8236-8241.
- Federici M, Hribal M, Perego L, et al. High glucose causes apoptosis in cultured human pancreatic islets of Langerhans: a potential role for regulation of specific Bcl family genes toward an apoptotic cell death program. *Diabetes* 2001;50:1290-1301.
- Efanova IB, Zaitsev SV, Zhivotovsky B, et al. Glucose and tolbutamide induce apoptosis in pancreatic beta-cells. A process dependent on intracellular Ca²⁺ concentration. *J Biol Chem* 1998;273:33501-33507.
- Kaiser N, Leibowitz G, Neshler R. Glucotoxicity and beta-cell failure in type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:5-22.
- Gepts W, Lecompte PM. The pancreatic islets in diabetes. *Am J Med* 1981;70:105-115.
- Sesti G. Apoptosis in the beta cells: cause or consequence of insulin secretion defect in diabetes? *Ann Med* 2002;34:444-450.
- Weyer C, Bogardus C, Pratley RE. Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes* 1999;48:2197-2203.
- Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2002; 32(Suppl 3):14-23.
- Unger RH, Zhou YT. Lipotoxicity of beta-cells in obesity and in other causes of fatty acid spillover. *Diabetes* 2001; 50(Suppl 1):S118-S121.
- Bergman RN, Finegood DT, Kahn SE. The evolution of beta-cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 2002;32(Suppl 3):35-45.
- Ferrannini E. Insulin resistance versus insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes mellitus: problems and prospects. *Endocr Rev* 1998;19:477-490.
- Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999;104:787-794.
- Wang Q, Brubaker PL. Glucagon-like peptide-1 treatment delays the onset of diabetes in 8-week-old db/db mice. *Diabetologia* 2002;45:1263-1273.
- 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;51:1443-1452.
- Perfetti R, Zhou J, Doyle ME, Egan JM. Glucagon-like peptide-1 induces cell proliferation and pancreatic-duodenum homeobox-1 expression and increases endocrine cell mass in the pancreas of old, glucose-intolerant rats. *Endocrinology* 2000; 141:4600-4605.
- Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes* 1999;48:2270-2276.
- Stoffers DA, Kieffer TJ, Hussain MA, et al. Insulinotropic glucagon-like peptide 1 agonists stimulate expression of homeodomain protein IDX-1 and increase islet size in mouse pancreas. *Diabetes* 2000;49:741-748.
- Edvell A, Lindstrom P. Initiation of increased pancreatic islet growth in young normoglycemic mice (Umea +?). *Endocrinology* 1999;140:778-783.
- Tourrel C, Bailbe D, Meile MJ, Kergoat M, Portha B. Glucagon-like peptide-1 and exendin-4 stimulate beta-cell neogenesis in streptozotocin-treated newborn rats resulting in persistently improved glucose homeostasis at adult age. *Diabetes* 2001;50: 1562-1570.
- Movassat J, Saulnier C, Portha B. Beta-cell mass depletion precedes the onset of hyperglycaemia in the GK rat, a genetic model of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Metab* 1995;21:365-370.

41. Serradas P, Giroix MH, Saulnier C, et al. Mitochondrial deoxyribonucleic acid content is specifically decreased in adult, but not fetal, pancreatic islets of the Goto-Kakizaki rat, a genetic model of noninsulin-dependent diabetes. *Endocrinology* 1995;136: 5623-5631.
42. Doyle M, Egan JM. Glucagon-like peptide-1. *Recent Prog Horm Res* 2001;56:377-399.
43. Field JB. Extraction of insulin by liver. *Annu Rev Med* 1973;24:309-314.
44. Porte D Jr. Mechanisms for hyperglycemia in the metabolic syndrome. The key role of beta-cell dysfunction. *Ann N Y Acad Sci* 1999;892:73-83.
45. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
46. Lugari R, Dei Cas A, Ugolotti D, et al. Evidence for early impairment of glucagon-like peptide 1-induced insulin secretion in human type 2 (non insulin-dependent) diabetes. *Horm Metab Res* 2002;34:150-154.

Résumé scientifique d'intérêt connexe

Le traitement avec le GLP-1 retarde l'apparition du diabète chez des souris db/db âgées de 8 semaines

WANG Q, BRUBAKER PL, TORONTO, ONTARIO

OBJECTIF/HYPOTHÈSE : Le GLP-1 améliore les symptômes du diabète par la stimulation de la sécrétion d'insuline et l'amélioration de la masse des cellules bêta. Nous avons donc examiné les effets du GLP-1 sur le développement du diabète, en utilisant des souris db/db comme modèle de diabète de type 2.

MÉTHODOLOGIE : L'analogue puissant du GLP-1 l'exendine-4 ou l'excipient (témoins) ont été administrés (1 nmol/kg) à des souris db/db obèses âgées de 6 semaines pendant 14 jours (n = 10).

RÉSULTATS : À l'âge de 8 semaines, les souris db/db témoins ont manifesté une hyperglycémie (à jeun : $10,4 \pm 0,5$ mmol/L), une hyperinsulinémie et une diminution de la tolérance au glucose. Cependant, le traitement par l'exendine-4 a prévenu l'hyperglycémie (à jeun : $6,1 \pm 1,0$ mmol/L) et a amélioré la tolérance au glucose (p < 0,05). La sensibilité à l'insuline périphérique n'a pas été affectée. Cependant, la libération de l'insuline in vivo et in vitro à partir du pancréas perfusé a été améliorée par l'exendine-4, ainsi que les concentrations d'insuline pancréatique ($0,54 \pm 0,02$ vs $0,32 \pm 0,01$ µg/mg protéine, p < 0,05). Ces changements sont survenus conjointement à une augmentation de la masse des cellules bêta ($3,01 \pm 0,31$ vs $2,22 \pm 0,22$ mg, p < 0,05) et de la prolifération des cellules bêta (BrdU(+) cellules bêta : $1,08 \pm 0,20$ vs $0,47 \pm 0,11$ %, p < 0,05) ainsi qu'à une diminution de l'apoptose (Tunel (+) cellules bêta : $0,37 \pm 0,06$ vs $1,20 \pm 0,21$ %). Le transfert Western a démontré l'expression accrue d'Akt1 (d'un facteur de cinq, p < 0,01) et de p44 MAP kinase (d'un facteur de six, p < 0,01) et une activation réduite de la caspase-3 (de 30 %, p < 0,05).

CONCLUSION/INTERPRÉTATION : Les résultats que nous avons obtenus indiquent que le traitement avec l'Ex4 retarde l'apparition du diabète chez des souris db/db de 6 à 8 semaines, par un mécanisme faisant intervenir l'Akt1 et l'expansion de la masse fonctionnelle des cellules bêta.

Diabetologia 2002;45(9):1263-73

Réunions scientifiques à venir

11 au 15 octobre 2003

Réunion annuelle scientifique 2003 de la NAASO North American Association for the Study of Diabetes

Fort Lauderdale, FL

Renseignements : NAASO

Tél. : 301-563-6526

Fax : 301-563-6595

15 au 18 octobre 2003

7^e Conférence professionnelle et réunions annuelles de l'Association canadienne du diabète (ACD) et de la Société canadienne d'endocrinologie et métabolisme

Ottawa, Ontario

Renseignements : Lucy Montana

Tél. : 416 363-0177 ext. 571

Fax : 416 363-7465

Site Web : www.diabetes.ca

24 au 27 octobre 2003

Clinical Endocrinology Update

Miami, FL

Renseignements : Beverly Glover, The Endocrine Society

Tél. : 301-941-0220

Fax : 301-941-0259

25 au 26 octobre 2003

8th McGill International Symposium on Reproductive Endocrinology and Infertility

Montréal, Québec

Renseignements : Najwa Sailman

Tél. : (514) 843-1729

Fax : (514) 843-1678

Courriel : symposium@mcgillivf.com

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.

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

© 2003 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. ^{MC}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

118-020F