

# Journée Romande du Diabète

Genève

22 novembre 2008

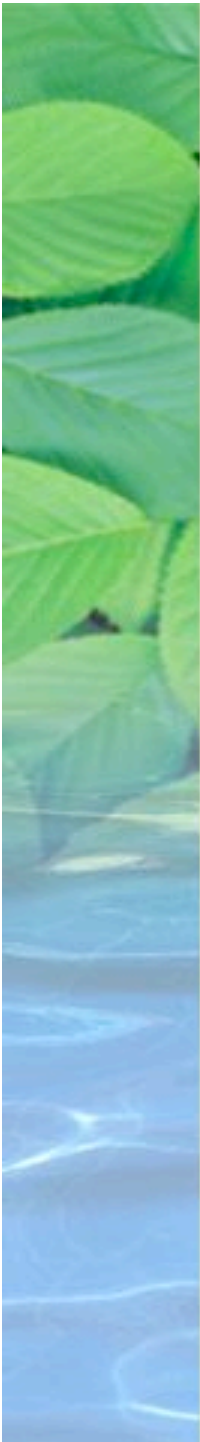
## Le GLP-1 peut-il restaurer la fonction des cellules bêta chez les diabétiques?

*Bernard Thorens,  
Université de Lausanne*

The logo of the University of Lausanne (UNIL) features the word 'Unil' in a stylized, cursive blue font.

UNIL | Université de Lausanne





## **Le GLP-1 ou glucagon-like peptide 1**

- **Hormone sécrétée par des cellules spécialisées de l'intestin: les cellules L.**
- **La sécrétion du GLP-1 est déclenchée par la prise alimentaire, en particulier par le glucose et les acides gras.**

### **Deux types d'effets sur les cellules bêta:**

#### **Effets rapides:**

- **Potentialisation de l'insulinosécrétion stimulée par le glucose**

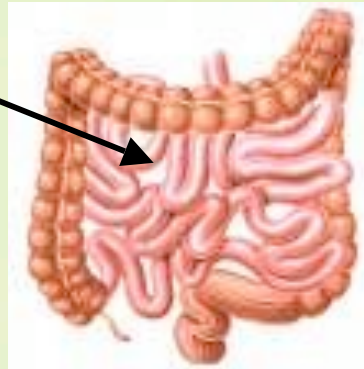
#### **Effets modulateurs de la masse fonctionnelle des cellules $\beta$ -pancréatiques:**

- **Stimulation de la différenciation de précurseurs en cellules  $\beta$  matures**
- **Stimulation de la prolifération de cellules  $\beta$  matures**
- **Protection des cellules  $\beta$  contre l'apoptose**

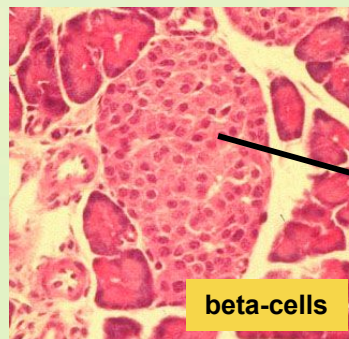
### Effets rapides:

- Potentialisation de l'insulinosécrétion stimulée par le glucose

Sucres  
graisses



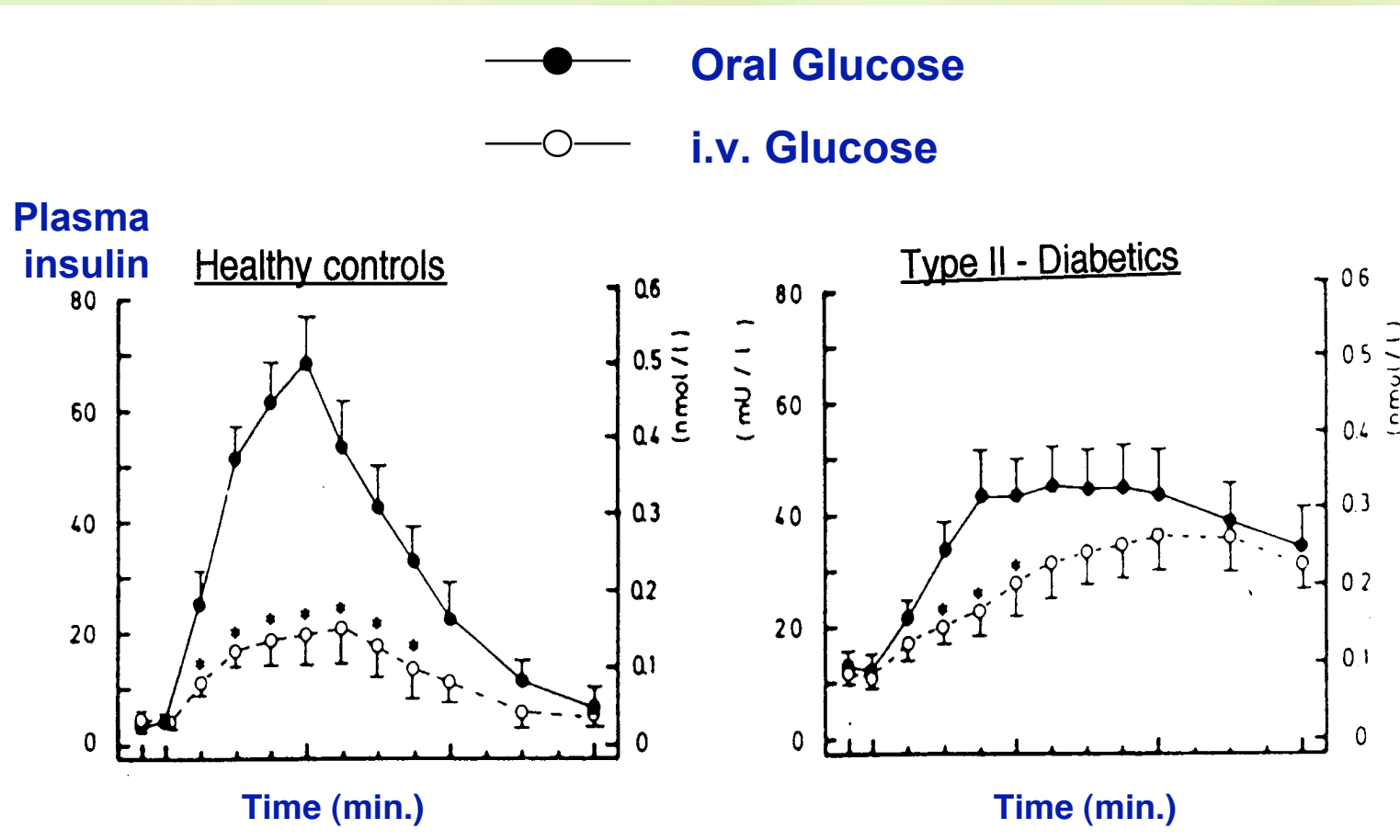
Glucose  
+  
GLP-1



Effets  
rapides

Sécrétion  
d'insuline

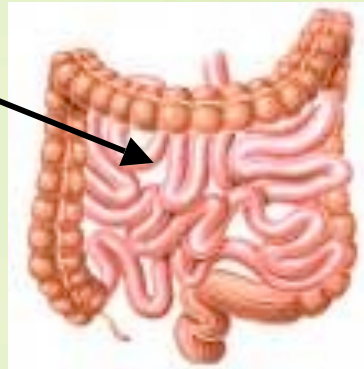
## L'effet gluco-incréatine chez l'individu normal et le patient diabétique



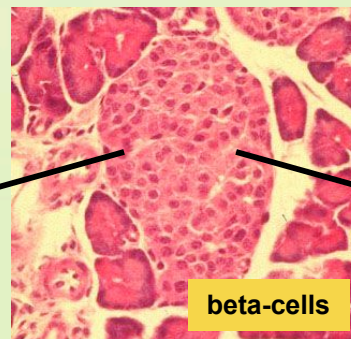
Ebert, R., & Creutzfeld, W. *Diabet/Metab. Rev.* 3:1, 1987

## Effets sur le nombre et la fonction des cellules $\beta$ -pancréatiques:

Sucres  
graisses



GLP-1



Effets  
rapides

Sécrétion  
d'insuline

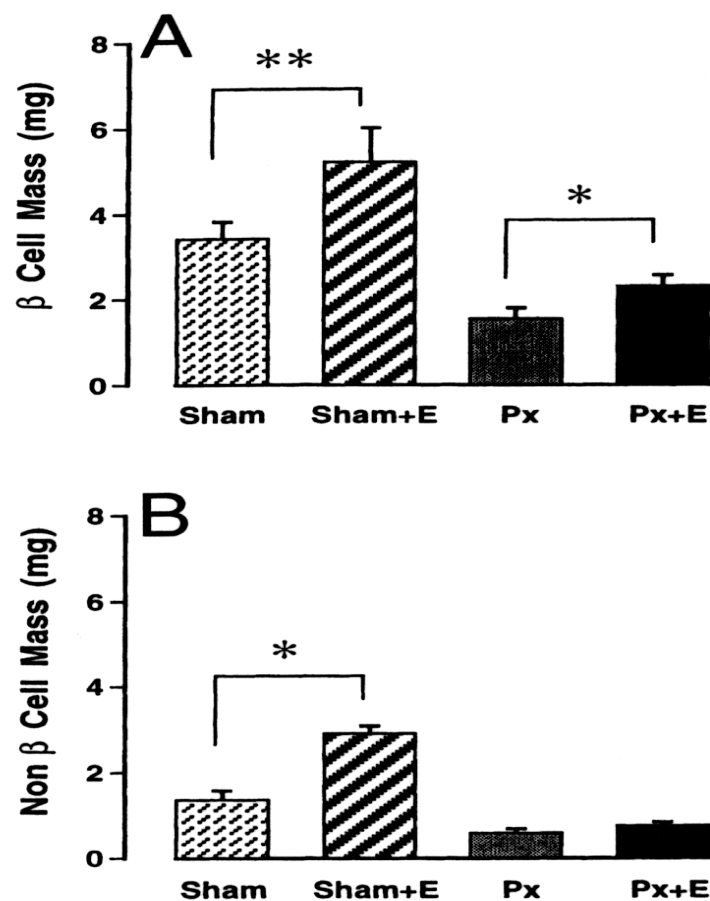
Effets  
à long-terme

Augmente la production d'insuline  
Prolifération  
Différenciation  
Protection contre l'apoptose

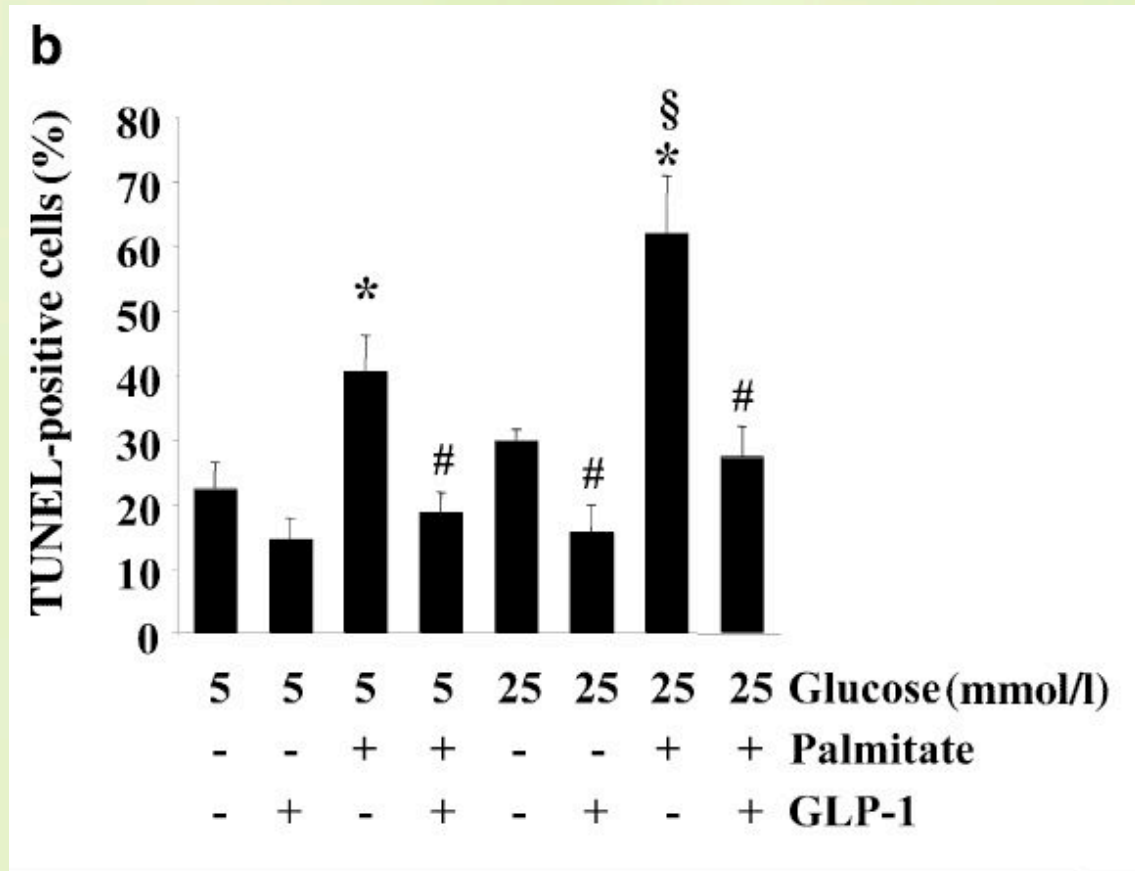


# Augmentation de la masse des cellules bêta en réponse au GLP-1

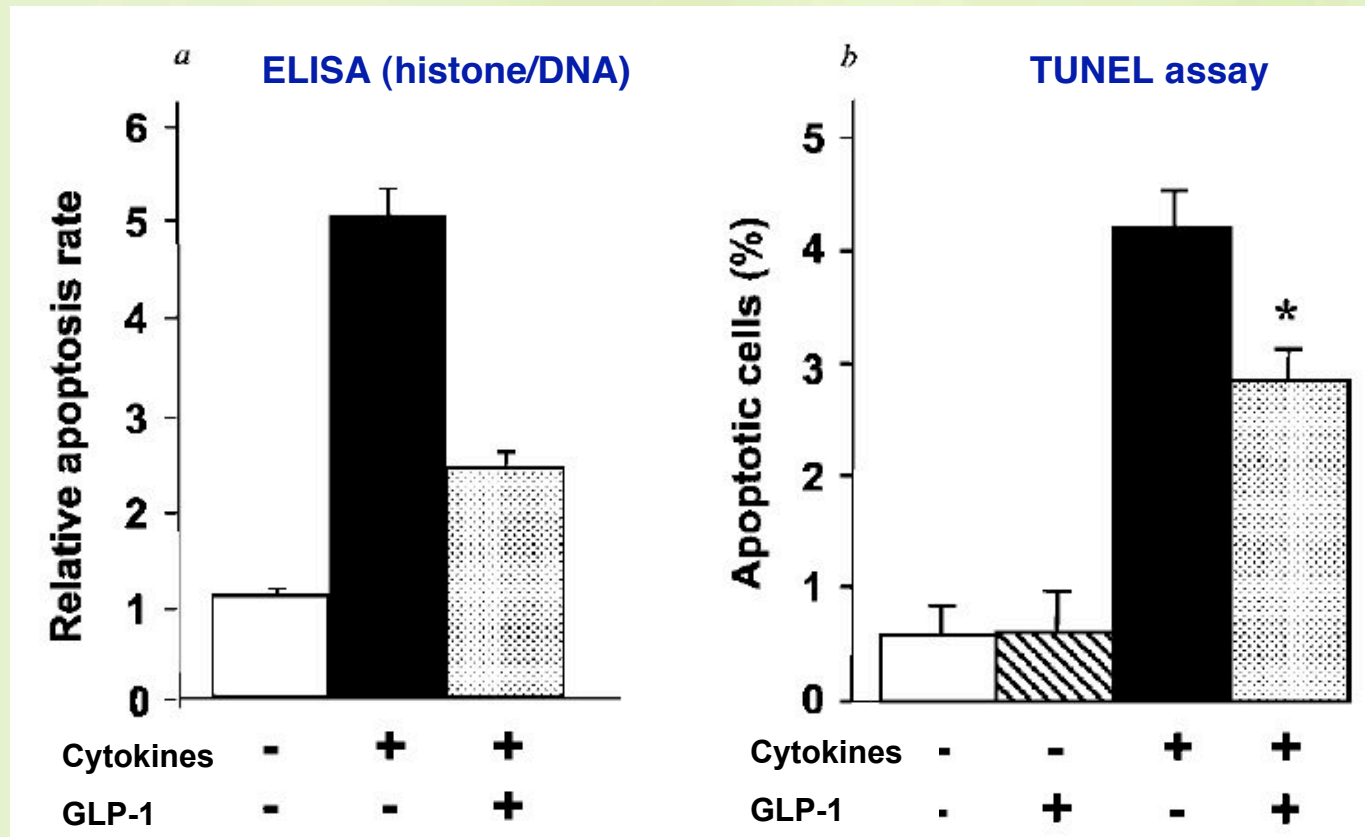
Injections quotidiennes de GLP-1 pendant 10 jours à des rats avec pancréatectomie partielle



## Le GLP-1 protège les îlots humains contre l'apoptose induite par la gluco-lipotoxicité

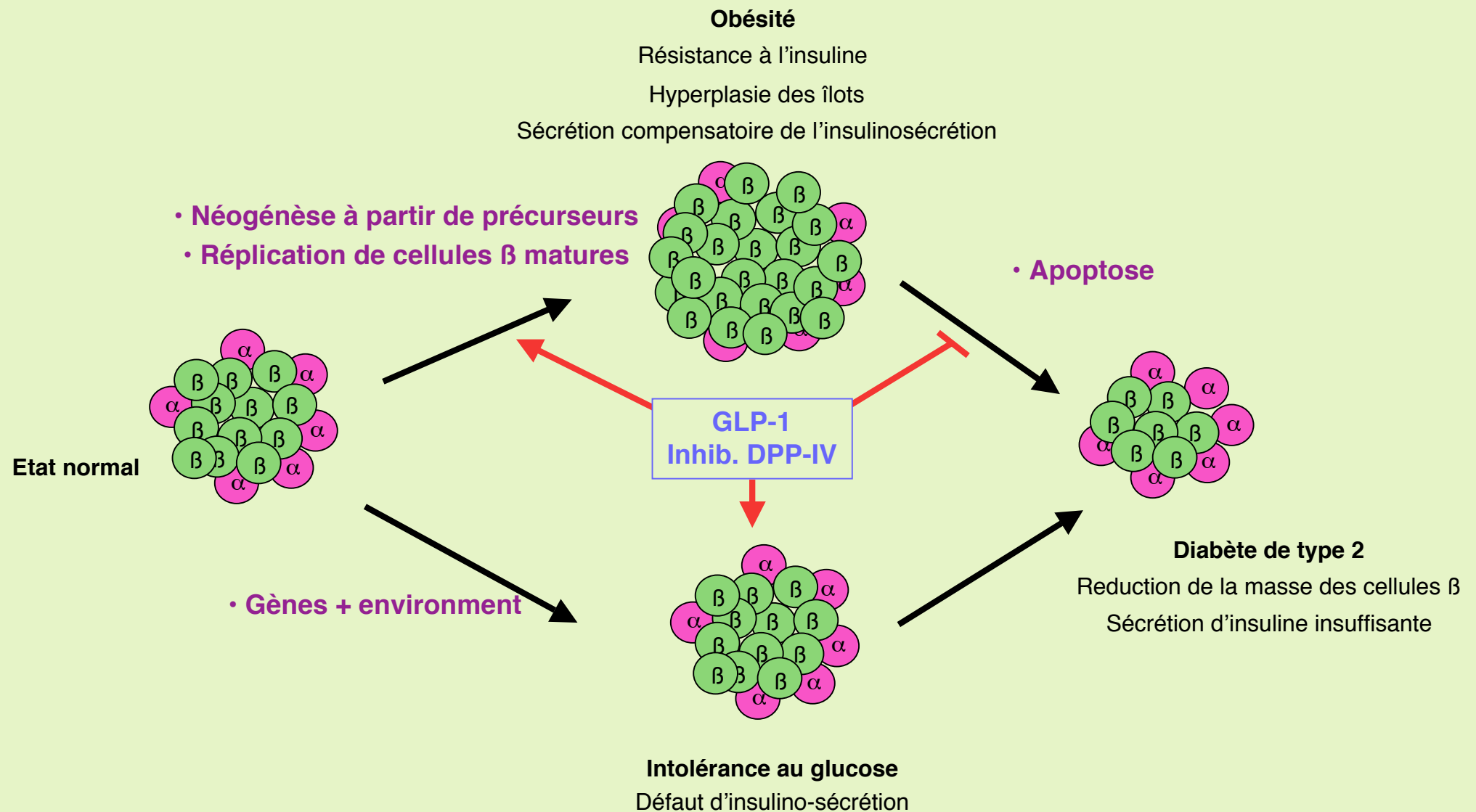


## Le GLP-1 protège les cellules bêta contre l'apoptose induite par les cytokines inflammatoires

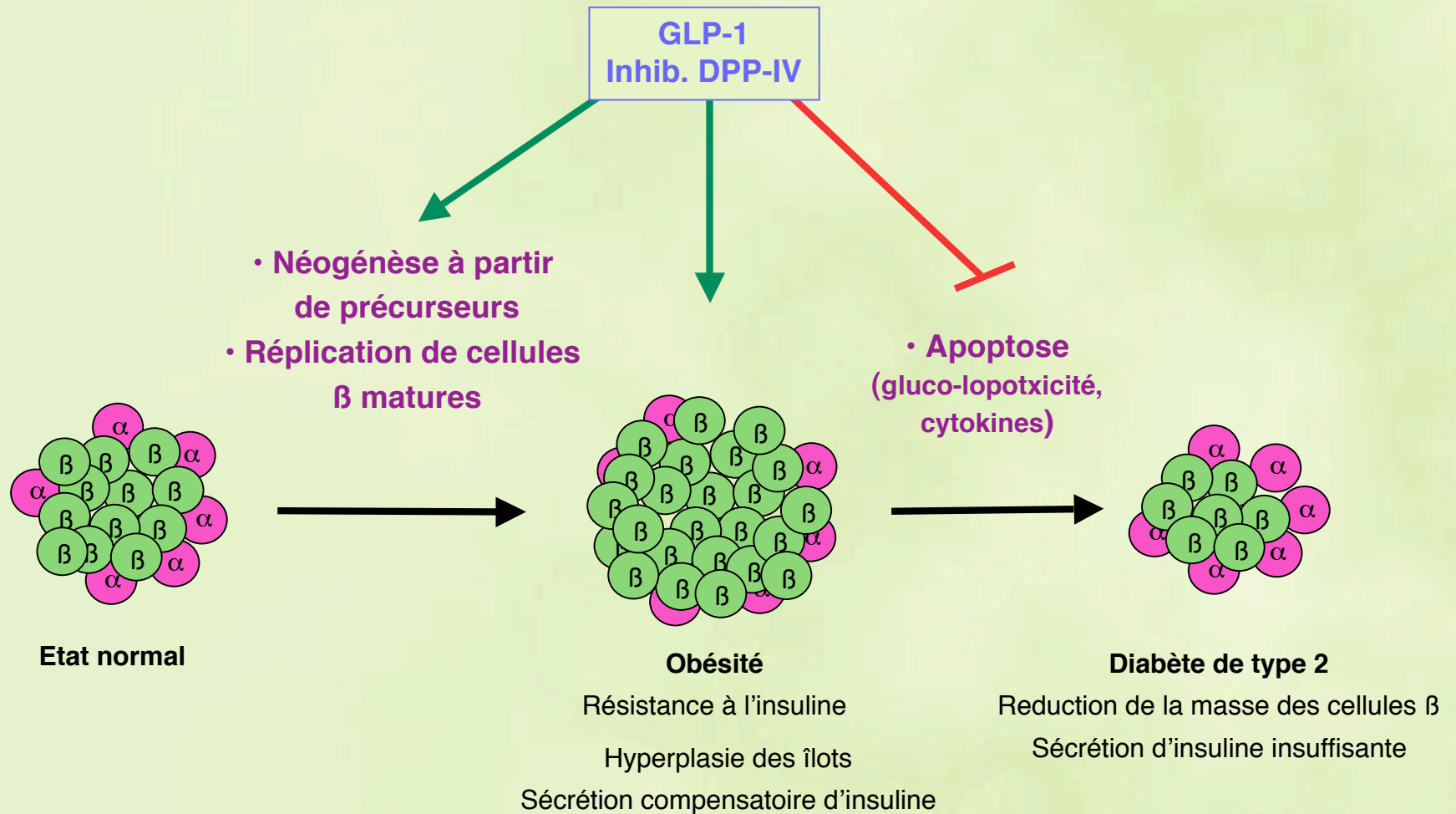




# Mécanismes de réduction de l'insulinosécrétion au cours du diabète de type 2:



# Mécanismes de réduction de l'insulinosécrétion au cours du diabète de type 2:





## GLP-1: Potentiel thérapeutique

- **Effets sur la cellule  $\beta$ -pancréatique:**

- augmentation de la sécrétion d 'insuline glucose-dépendante,
- augmentation de la production d 'insuline,
- augmentation de la masse cellulaire  $\beta$ ,
- protection anti-apoptotique.



## GLP-1: Potentiel thérapeutique

- **Effets extrapancréatiques:**

(probablement liés à l'activation du système nerveux autonome - senseur hépatoportal)

- Ralentissement de la vidange gastrique.
- Augmentation de la satiété et réduction de la prise alimentaire.
- Augmentation de la clairance du glucose.
- Contrôle de la première phase de sécrétion d'insuline.



# Utilisation thérapeutique du GLP-1

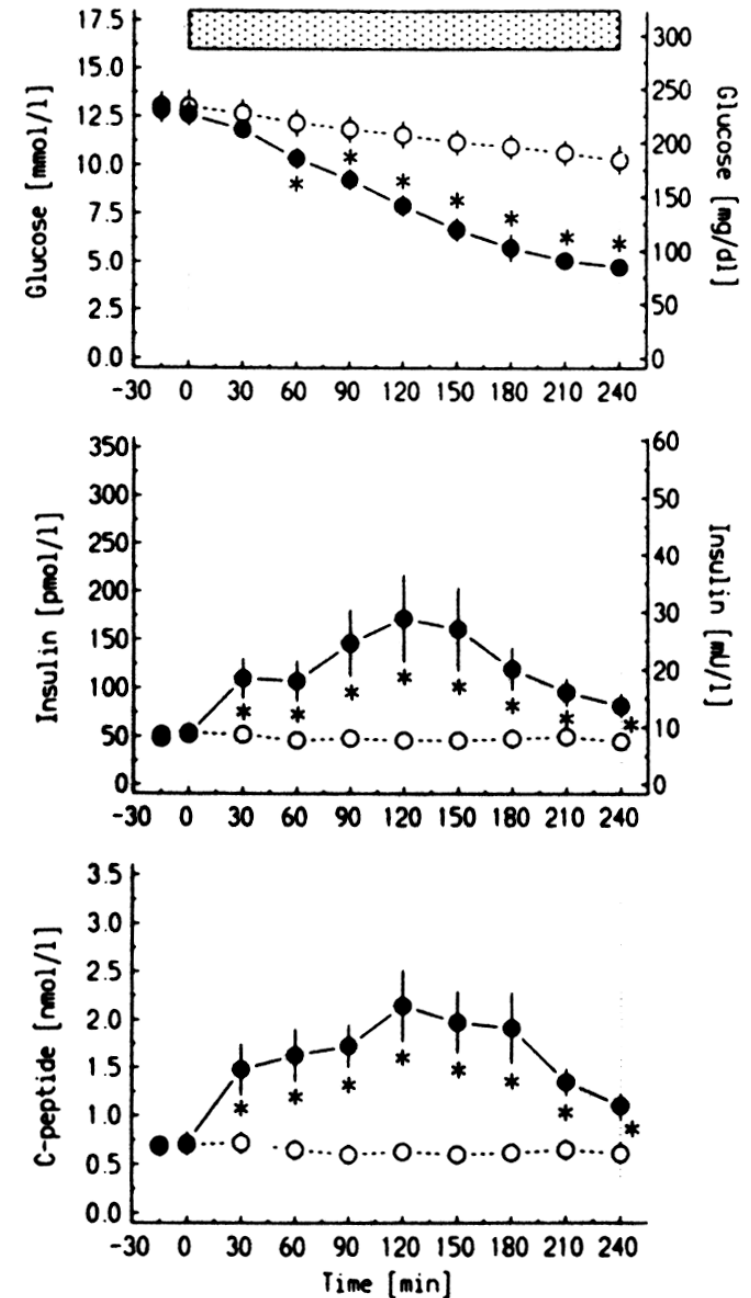
- **Infusion continue de GLP-1**
- Injection de formes stables du GLP-1
- Utilisation d'inhibiteurs de la DPP-IV



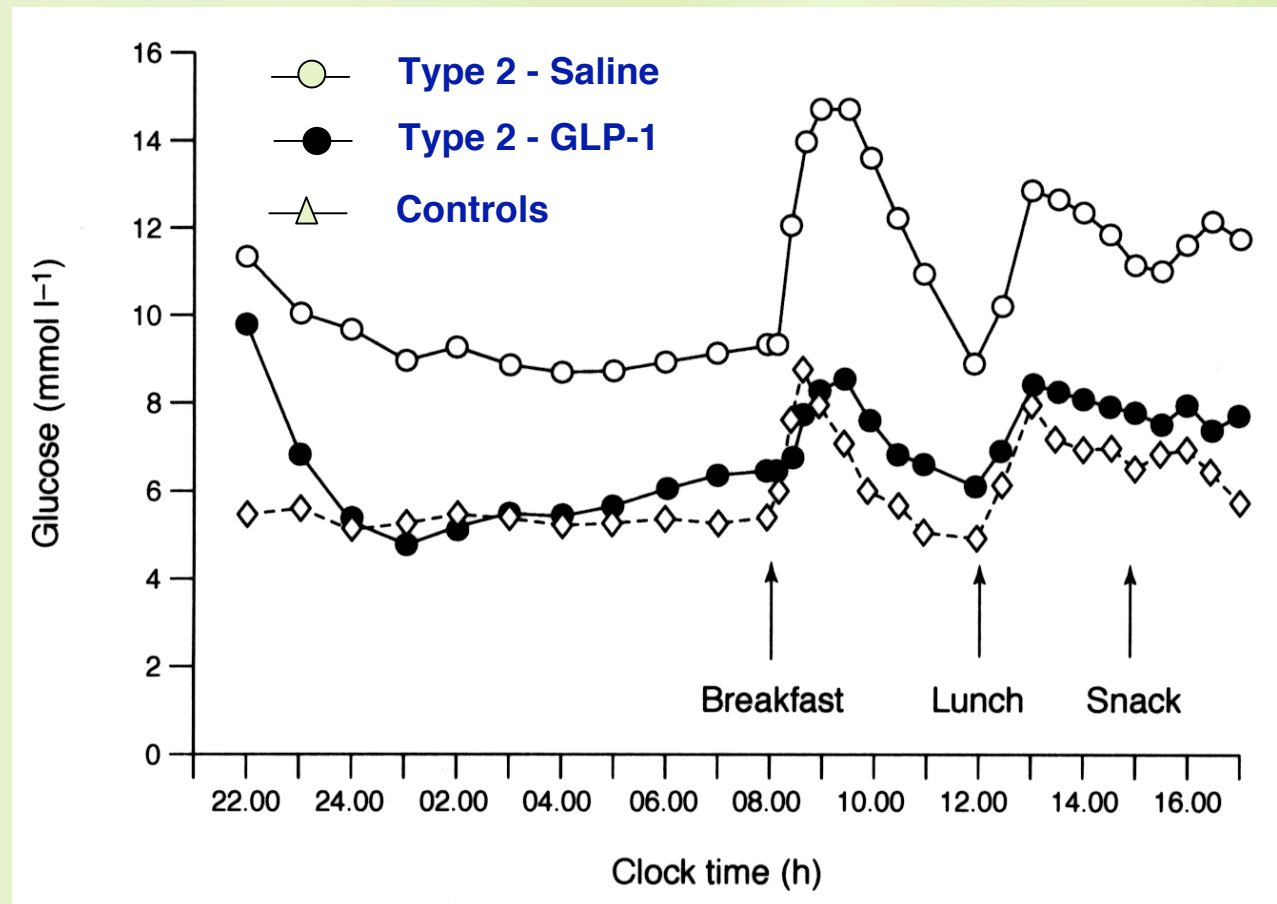
## Infusion de GLP-1 pendant 2 heures chez des patients diabétiques type 2

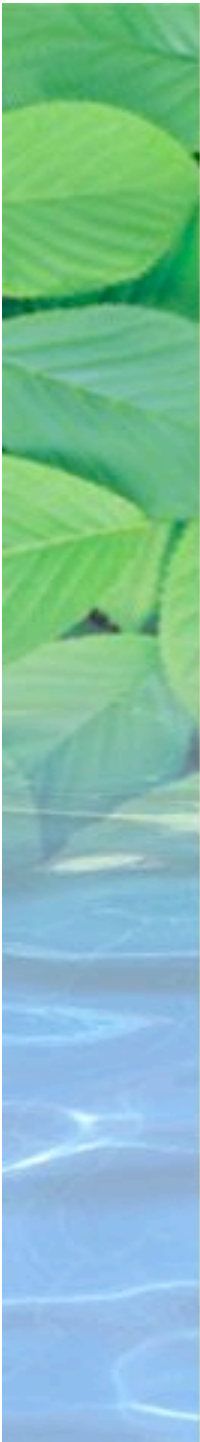
### Stimulation de la sécrétion d'insuline Glucose-dépendante

Nauck et al., Diabetologia, 36: 741-744, 1993



## Infusion continue de GLP-1 corrige le profil glycémique des patients diabétiques type 2



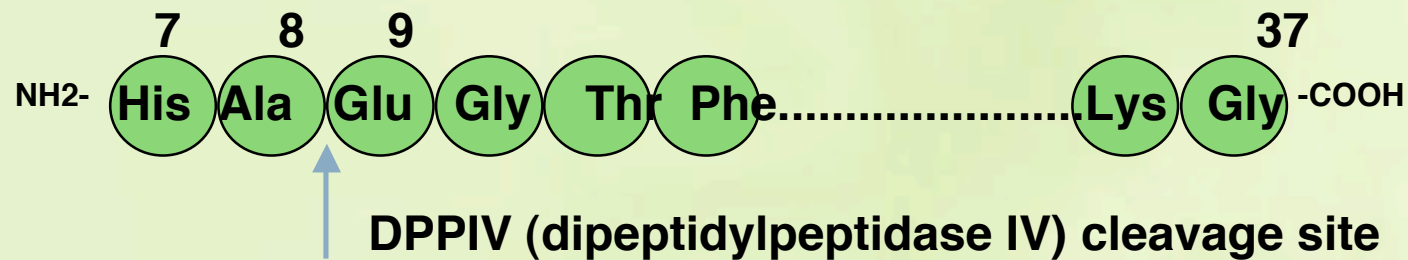


## Continuous subcutaneous infusion of GLP-1 for 6 weeks in type 2 diabetes patients:

- Reduced fasting and mean plasma glucose by 4.3 and 5.5 mmol/l, respectively
- Reduced HbA<sub>1c</sub> by 1.3% and normalised fructosamine
- Weight loss of 2 kg, presumably because of significantly reduced appetite
- Improved insulin sensitivity and enhanced beta-cell secretion
- No significant side effects

## Limitations à l'utilisation clinique du GLP-1

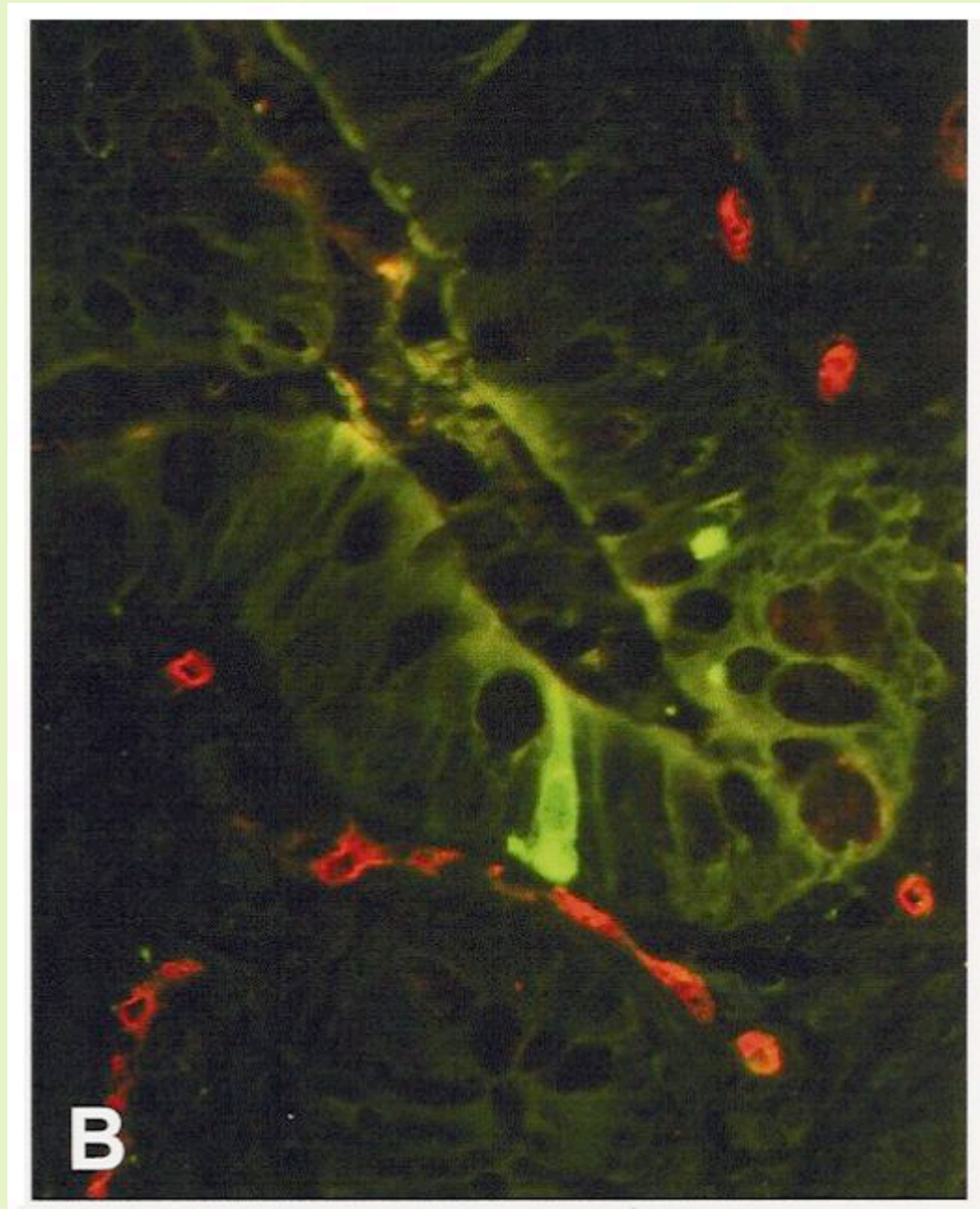
- Nature peptidique: administration par injection.
- Dégradation rapide par la dipeptidylpeptidase IV:  $t_{1/2} = 1-2$  min.



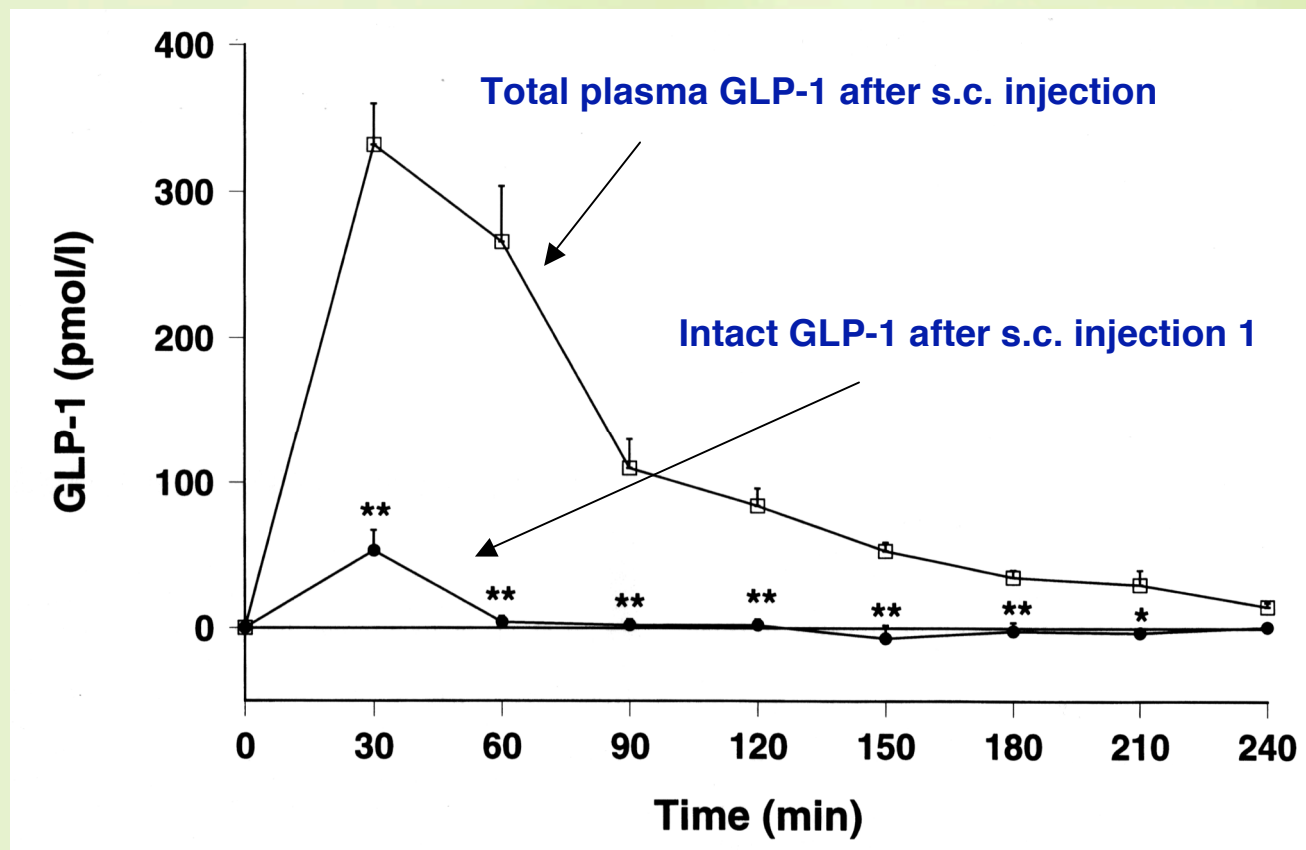


Cellules à GLP-1  
(cellules L de l'intestin, **vert**)

Cellules à DPP-IV  
(cellules endothéliales, **rouge**)



## Le GLP-1 est très rapidement dégradé après injection







# Utilisation thérapeutique du GLP-1

- Infusion continue de GLP-1
- **Injection de formes stables du GLP-1**
- Utilisation d'inhibiteurs de la DPP-IV

# Modifications du GLP-1 ou analogues résistants à la dégradation par la dipeptidylpeptidase-IV

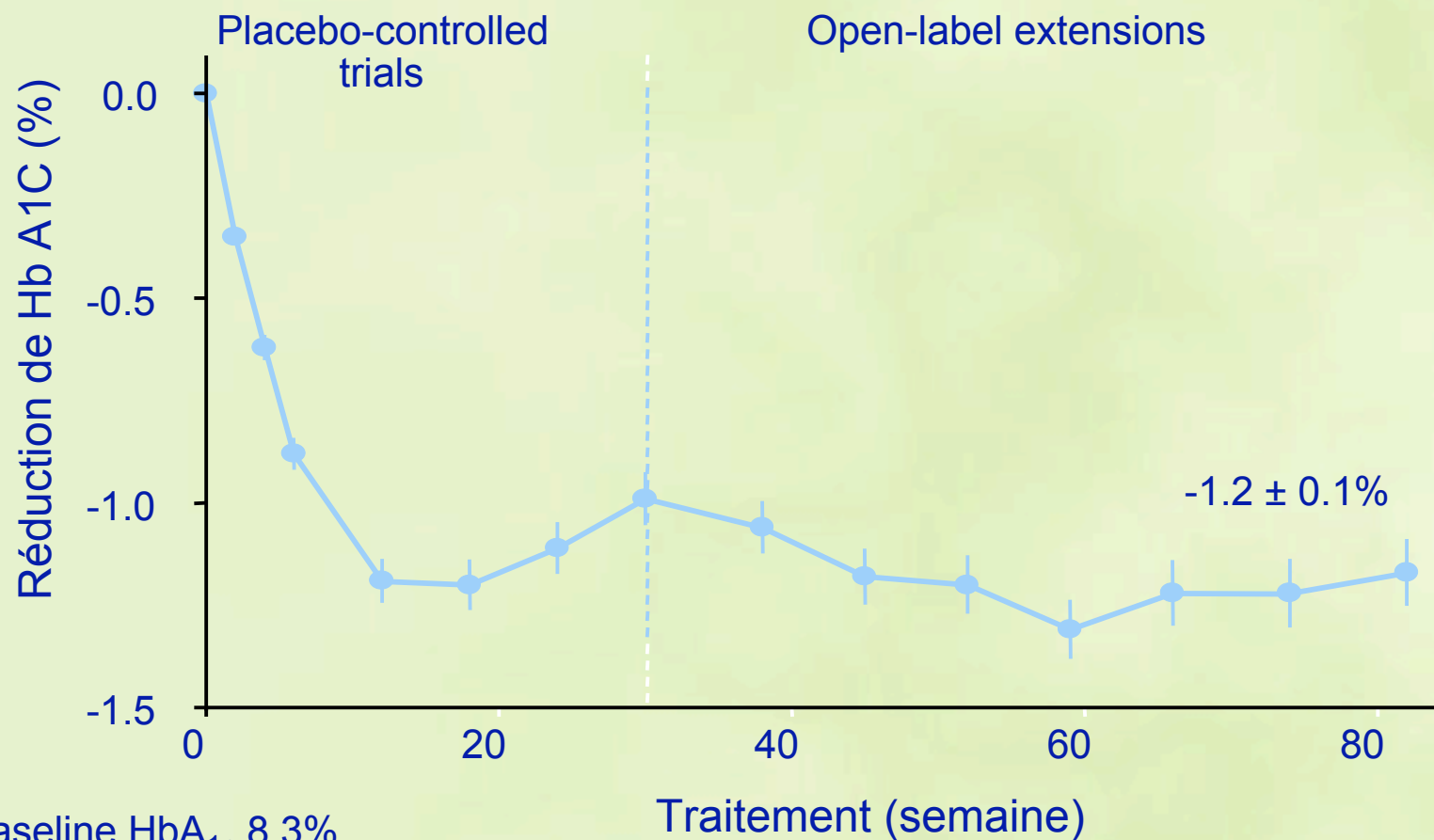
- Utilisation de l'exendine-4  
(purifiée du venin du Monstre  
de Gila, *Heloderma suspectum*)



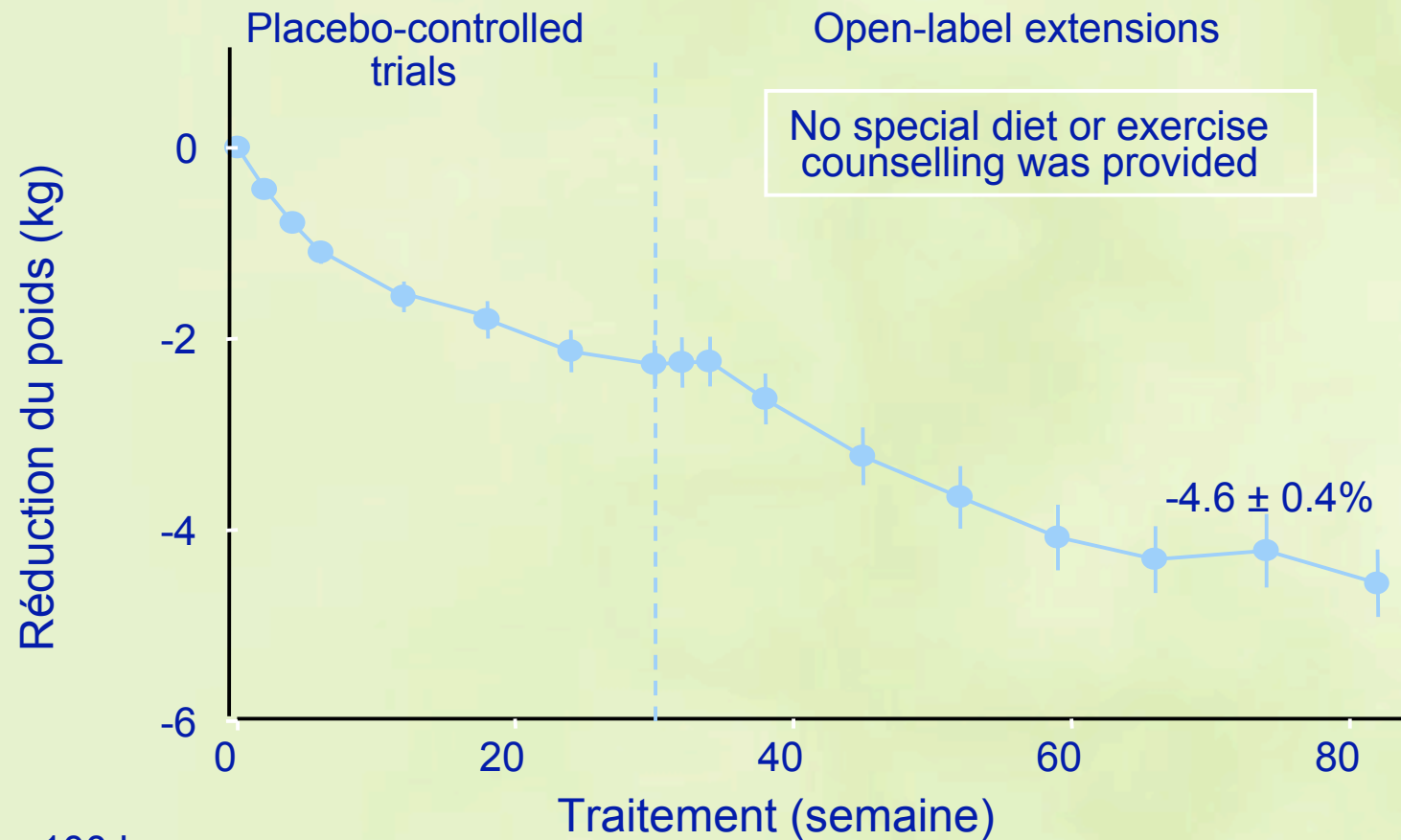
**Exendin-4** 53% **H G E G T F T S D L S Q M - E E E A V R L F I E W L K N G G P S G A P P P S -NH<sub>2</sub>**

**Human GLP-1** **H A E G T F T S D V S S Y L E G Q A A K E F I A W L V K G R -NH<sub>2</sub>**

## Réduction de HbA<sub>1c</sub> sous traitement à l'exenatide



## Réduction du poids corporel sous traitement à l'exenatide



Baseline 100 kg

Kendall et al ADA 2005

Mean ± SE  
n = 265

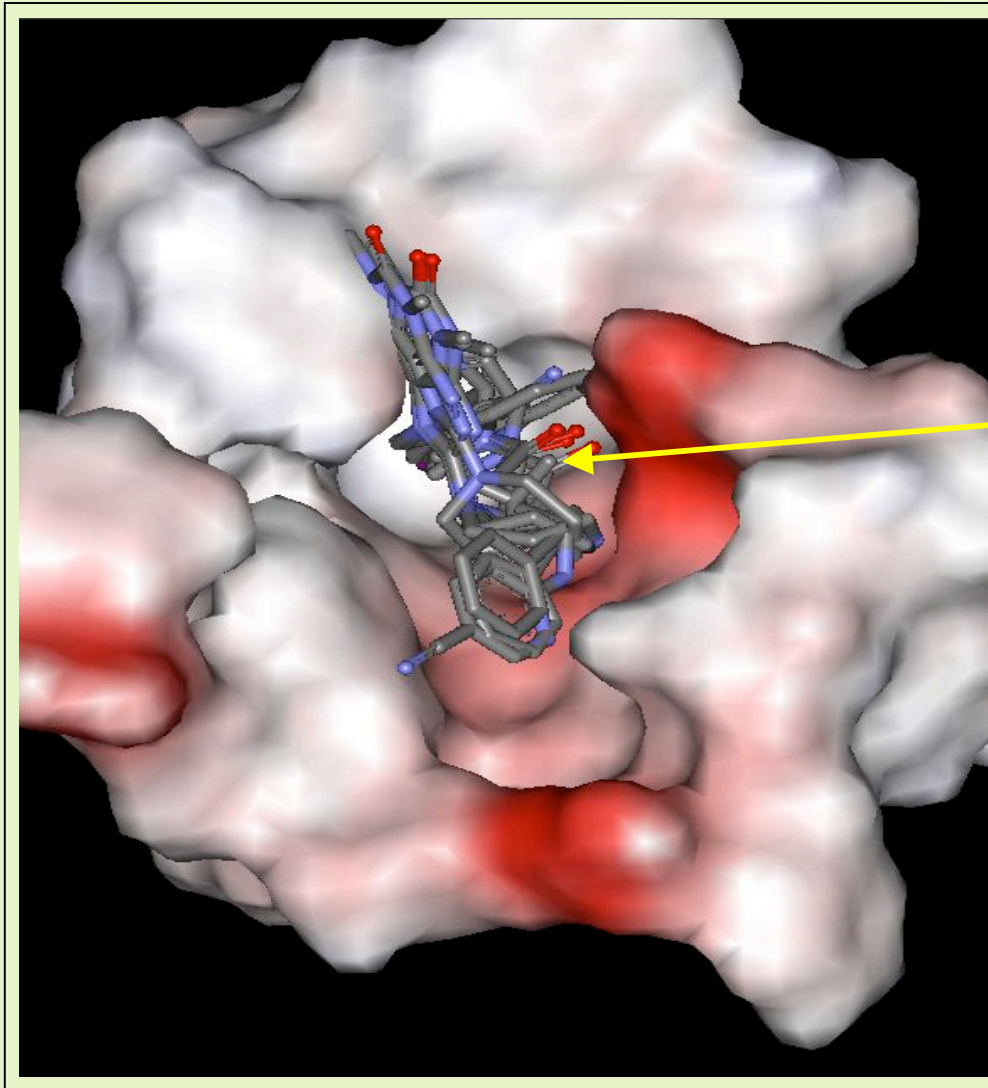


# Utilisation thérapeutique du GLP-1

- Infusion continue de GLP-1
- Injection de formes stables du GLP-1
- **Utilisation d'inhibiteurs de la DPP-IV**



# DPP-IV in complex with valine-pyrrolidide

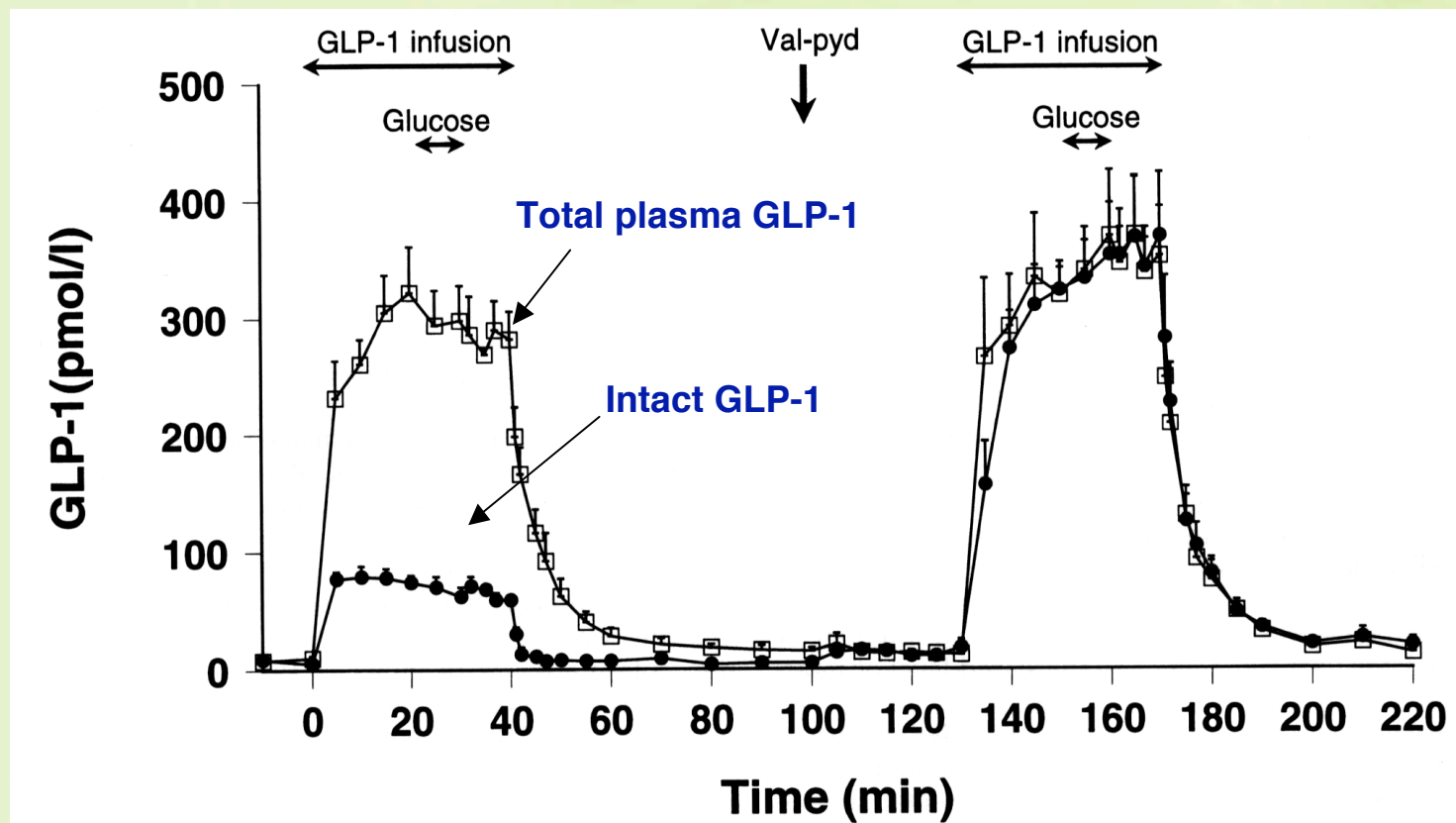


Valine-pyrrolidide



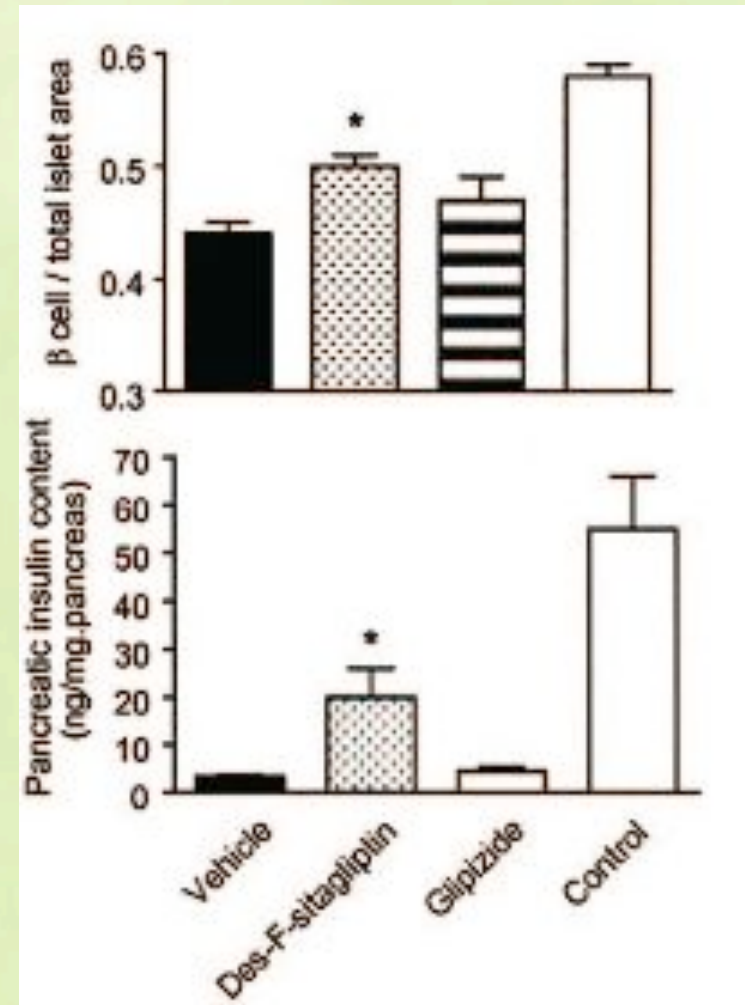
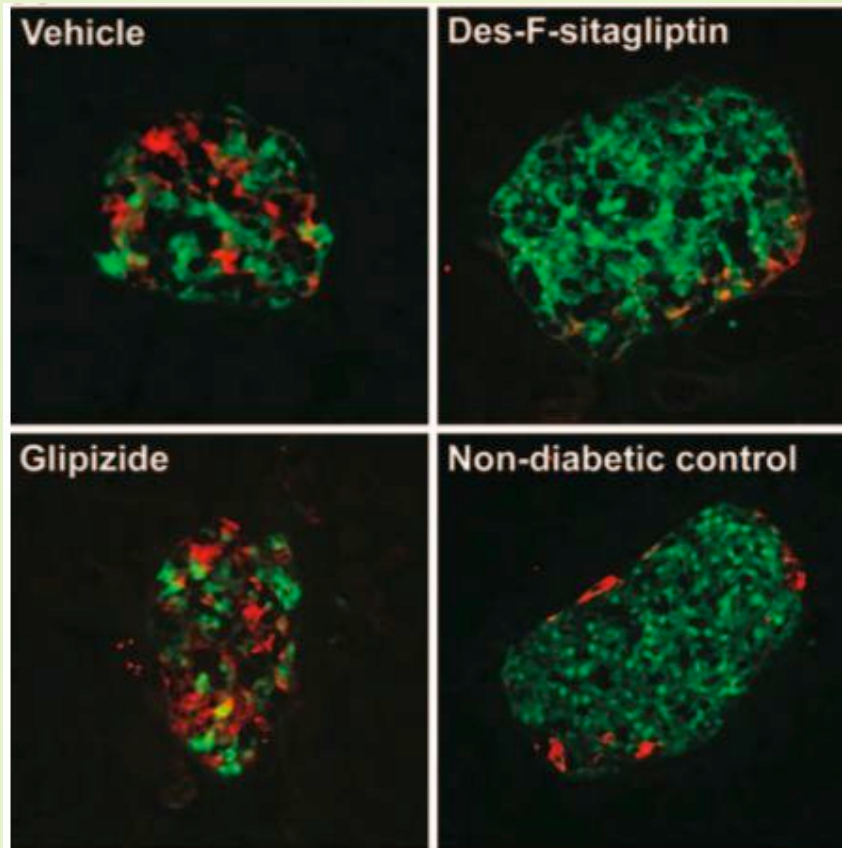
## Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase IV préviennent la dégradation du GLP-1

GLP-1 total et intact dans le plasma de cochons en absence et présence d'un inhibiteur de DPP IV

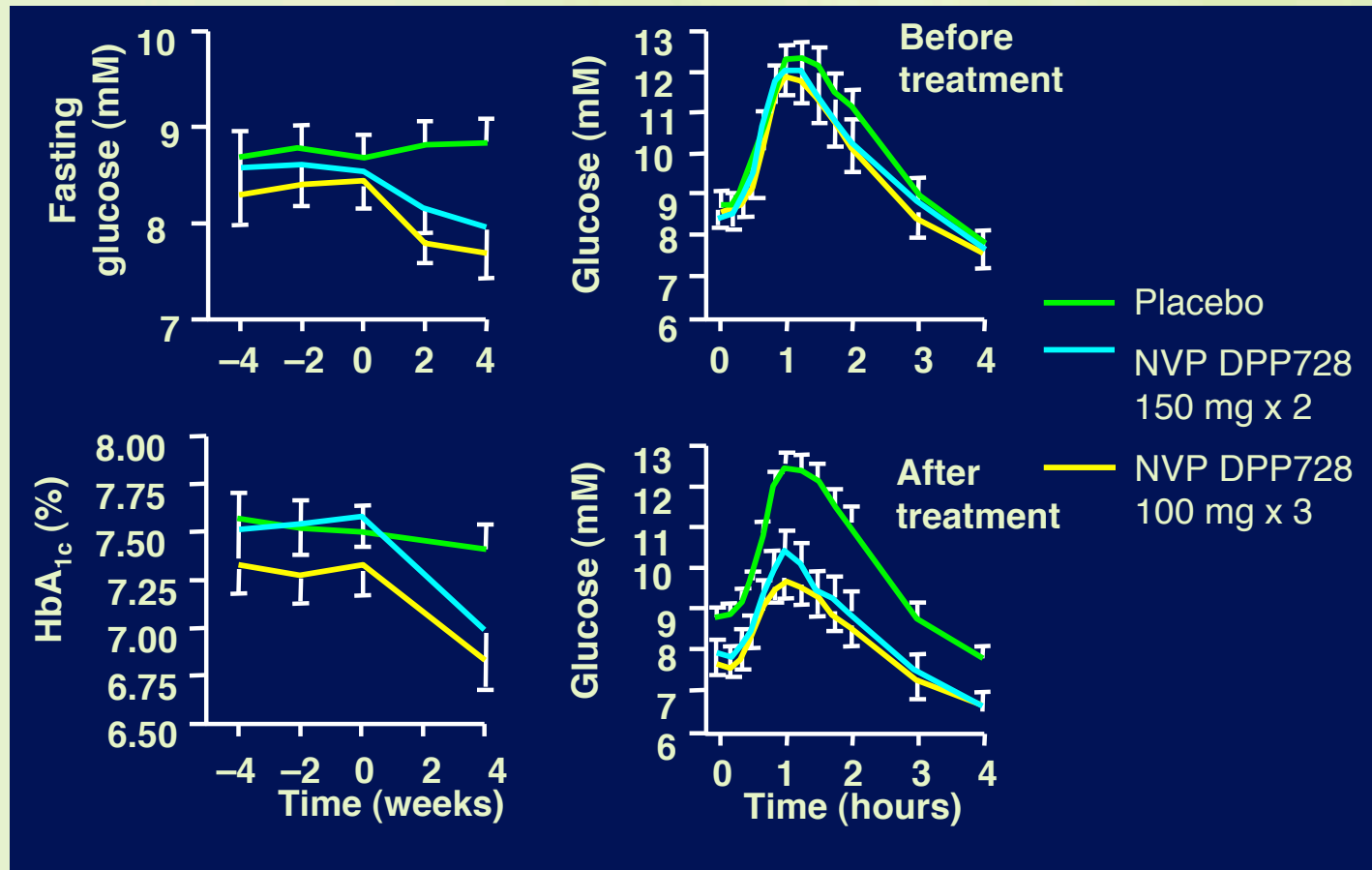


## Effet de la sitagliptin sur la masse des cellules bêta pancréatiques

Souris HFD/STZ traitées à la sitagliptin ou glipizide pendant 11 semaines



## Traitement pendant 4 semaines avec un inhibiteur de DPP-IV





# Conclusions

- **Les effets pancréatiques du GLP-1:**

- stimulent la sécrétion d'insuline sans risque d'induction d'hypoglycémie,
- préservent la masse fonctionnelle des cellules  $\beta$ ,
- réduisent la sécrétion de glucagon.

- **Les effets extrapancréatiques du GLP-1:**

- réduisent la prise alimentaire et la prise de poids corporel,
- régulent la sécrétion d'insuline et la clairance du glucose



**Le GLP-1 peut-il restaurer  
la fonction des cellules bêta  
chez les diabétiques?**