



Le risque de DT2 commence-t-il in utero?

Estelle Nobécourt-Dupuy

UMR 1280, PhAN, INRA, Physiologie des Adaptations
nutritionnelles D Darmaun, M Krempf

Des modifications de l'environnement métabolique pendant la vie fœtale peuvent influencer l'apparition d'un DT2





« The Thrifty Hypothesis »

Barker DJ Diabetologia 1992



- RCIU, est associé chez l'adulte avec une prédisposition pour le DT2, l'obésité, le syndrome métaboliques, une augmentation de l'incidence des MCV

Barker DJ et al Lancet 1989, Hales BMJ 1991, Jaquet D JCEM 2000, Jensen CB et al , Diabetes 2002.

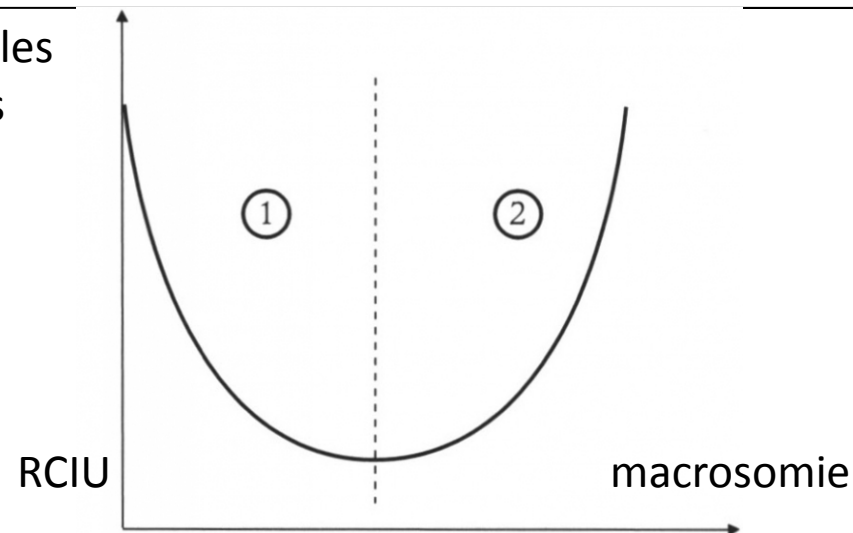
- Grande famine des Pays Bas pendant l'hiver 1944-1945
Malnutrition pendant la grossesse est associée chez l'adulte avec une prédisposition pour le DT2, l'obésité, le syndrome métaboliques, une augmentation de l'incidence des MCV

Roseboom T et al, Mol and Cell Endoc 2001, Ravelli AC et al, Lancet 1998, Li Y. Diabetes, 2010.



La surnutrition/ les troubles métaboliques pendant la grossesse impacte aussi le devenir de l'enfant

Risque de troubles métaboliques

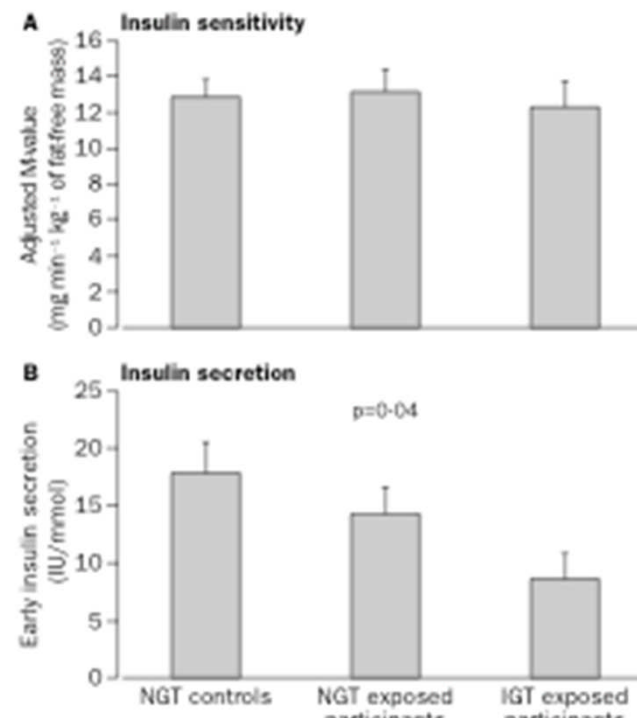


Le DT1 pendant la gestation favorise les troubles métaboliques dans la descendance



16 adultes
« controls » issus de
père DT1

15 adultes issus de
mère DT1 pendant la
grossesse

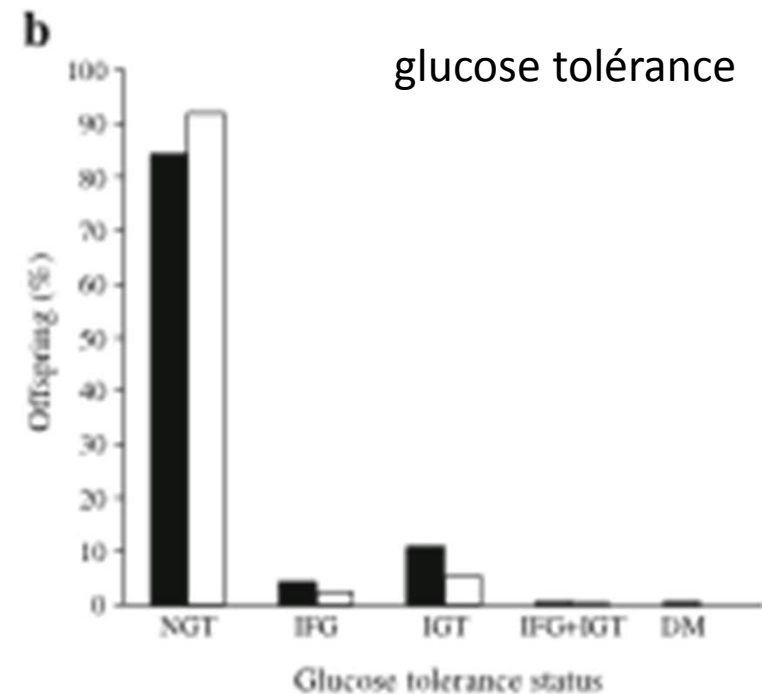
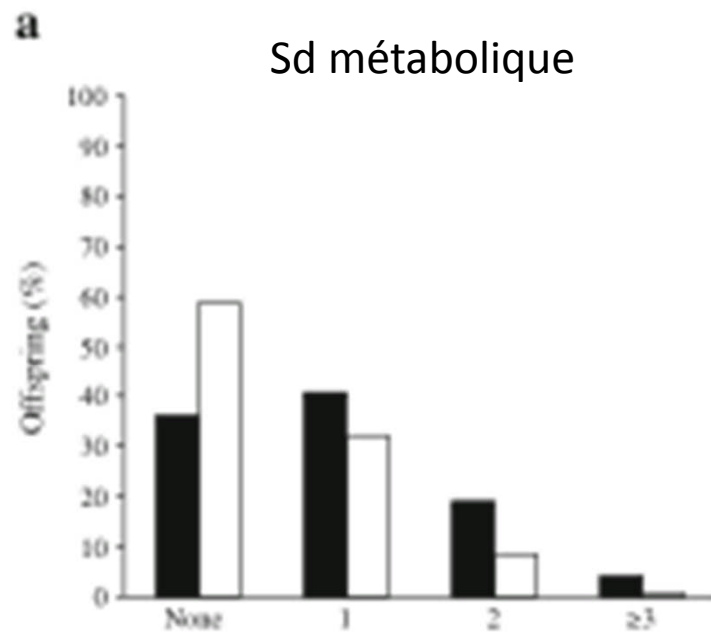
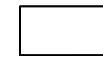


Insulino-sensibilité
préservée

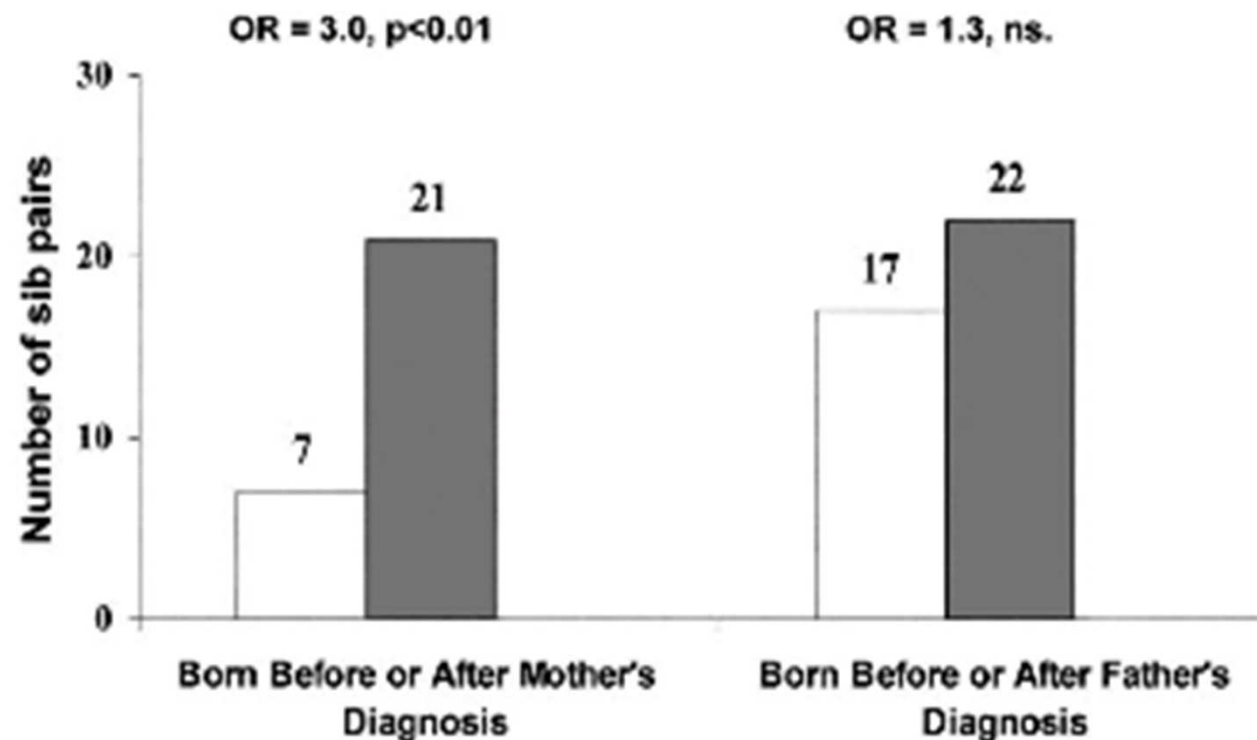


Epicom study, Denmark

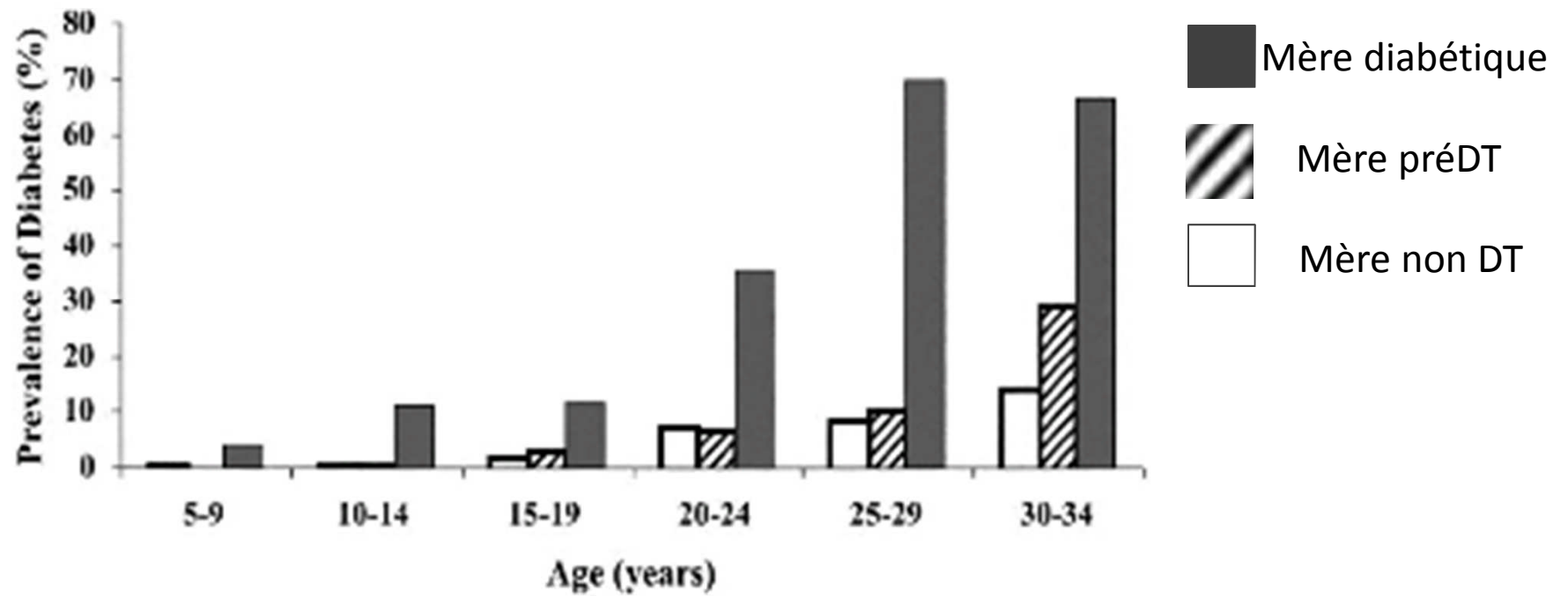
278 adolescent de mère DT1 (16,7 ans)/ 303 issus de mères non diabétiques



L'hyperglycémie in utero dans le DT2 favorise les troubles métaboliques dans la descendance:
Les indiens PIMA

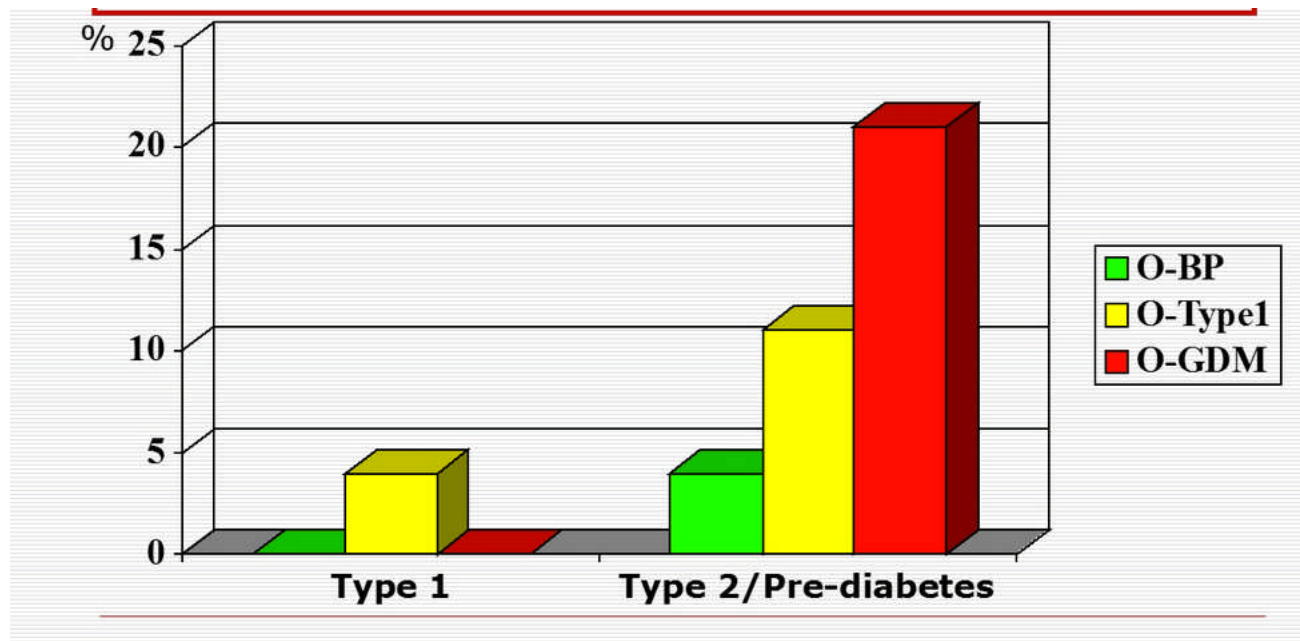


- 28 paires nés avant/ après la découverte du DT2 chez la mère et dont au moins 1 DT2.
- 39 paires nés avant/ après la découverte du DT2 chez le père et dont au moins 1 DT2





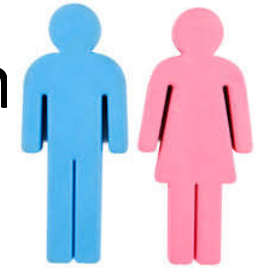
Le diabète gestationnel favorise l'apparition du diabète dans le descendance, de l'obésité et du syndrome métabolique



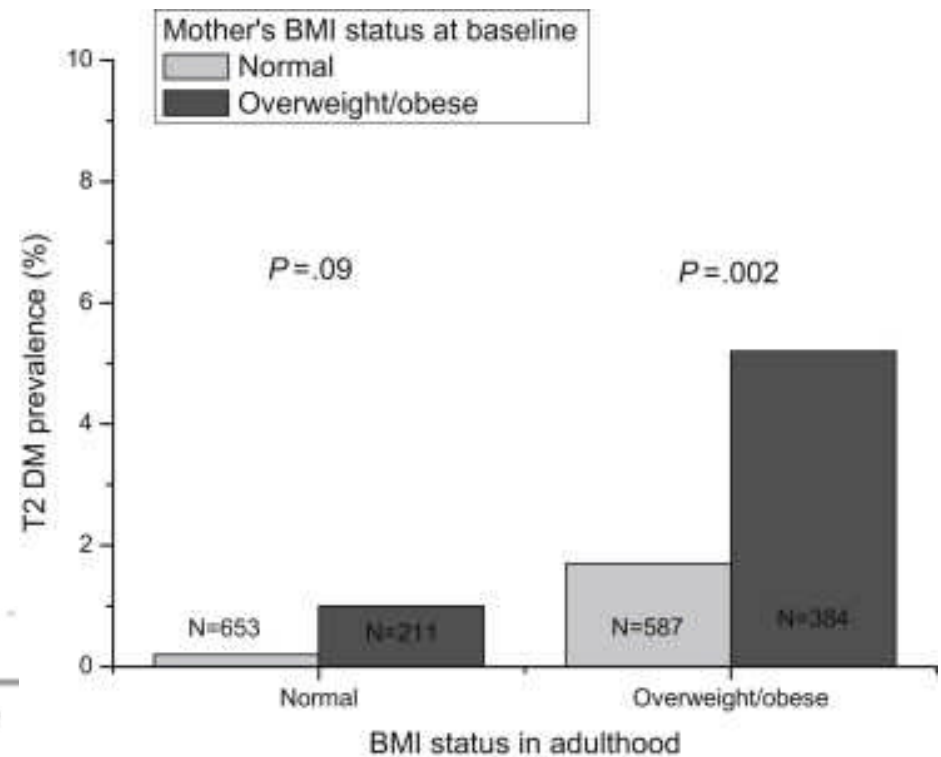
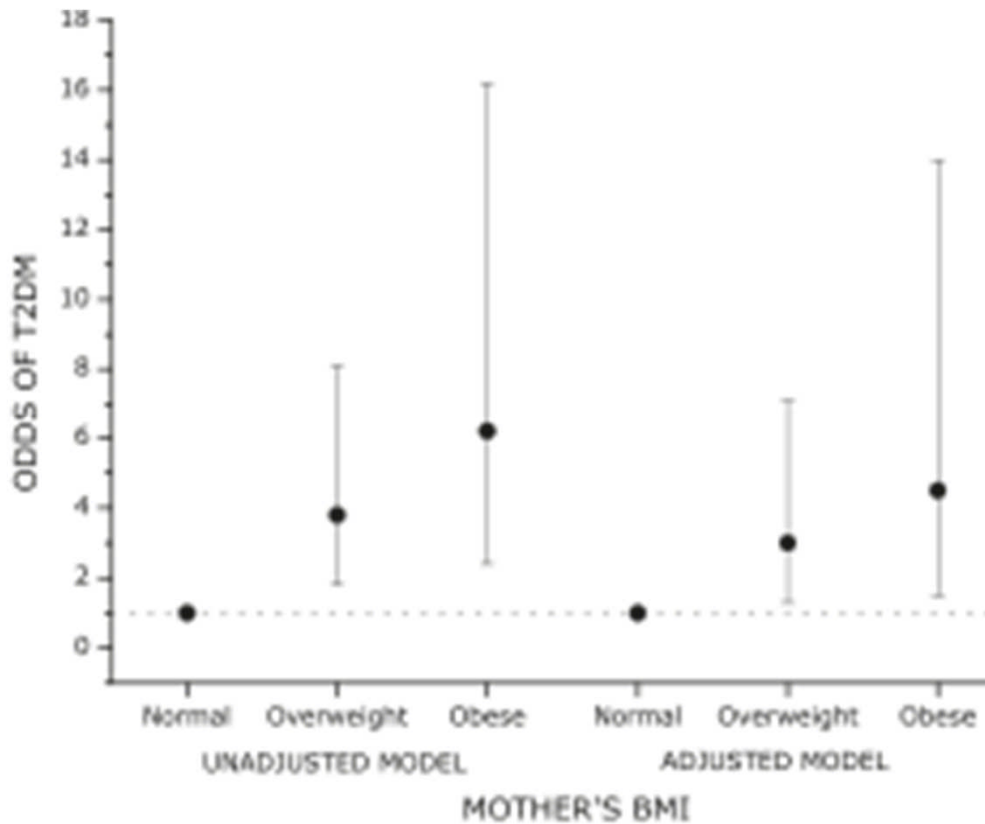
Clausen TD, 2009, JCEM, Clausen TD, Diabetes care 2008

↓ De l'insulinosécrétion et ↑ de l'insulinoR dans les 2 groupes mais aussi plus d'obèse

L'Obésité maternelle est un facteur indépendant de DT2 dans la descendance

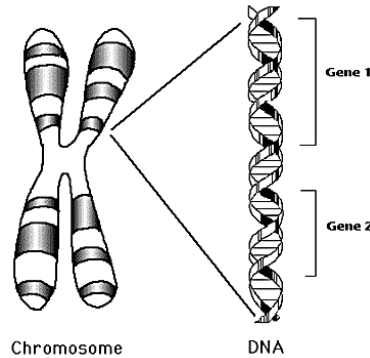


The Cardiovascular Risk in Young Finns Study



Junala M et al. J Pediatr 2013

Complexité de l'étude des facteurs périnataux chez l'homme



Chromosome

DNA

DT2



GENES

POST NATAL



In UTERO

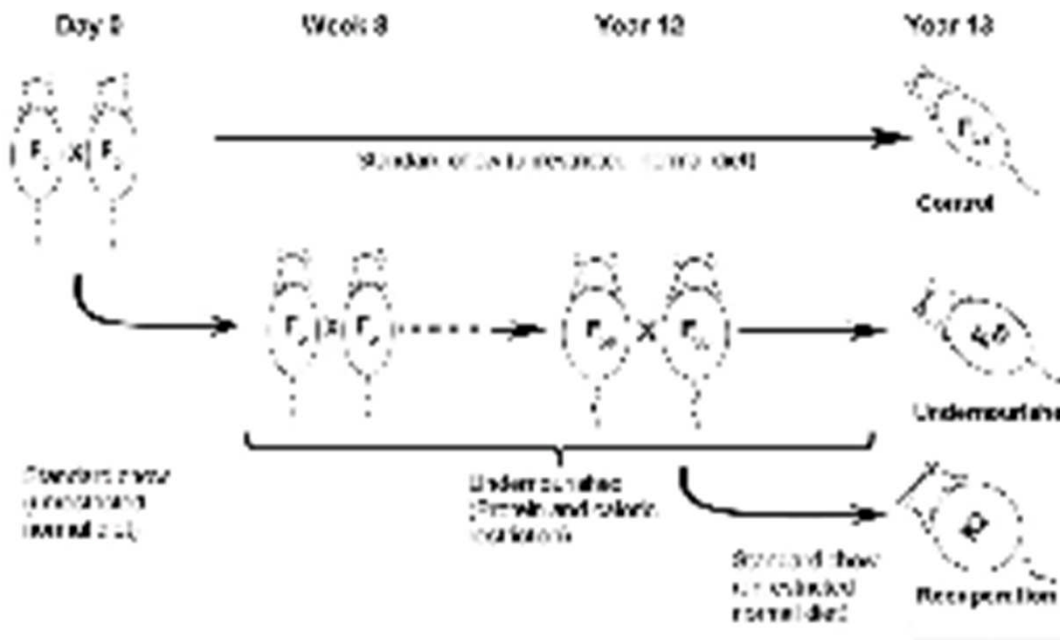




La dénutrition, en particulier la dénutrition protéique entraîne un RCIU et une élévation du risque d'obésité et de DT2. Anomalie de la mise en place de la masse de cellule bêta

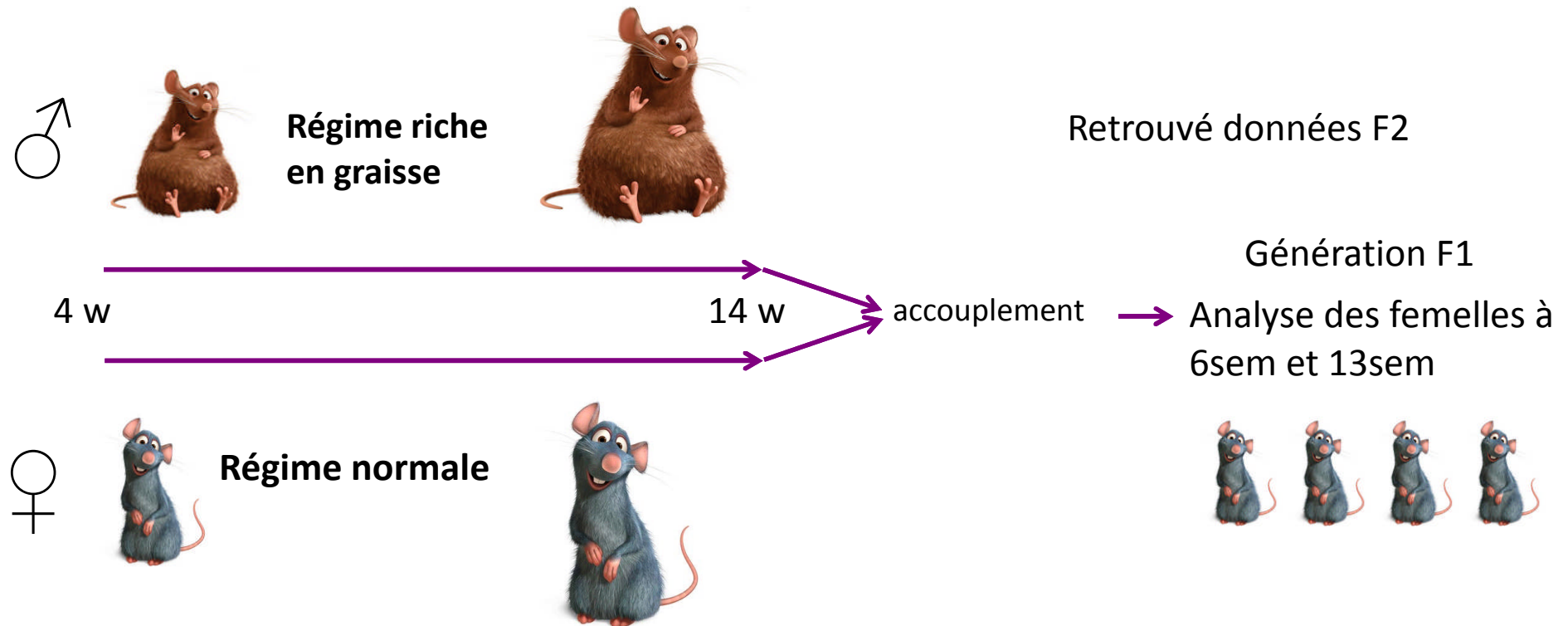
Dumortier O, Diabetologia 2007, Dumortier O, Diabetes 2014

TRANSMISSION AUX GENERATIONS SUIVANTES!



Hardikar AA, et al Cell metabo, Aout 2015

Chronic high-fat diet in fathers programs β -cell dysfunction in female rat offspring

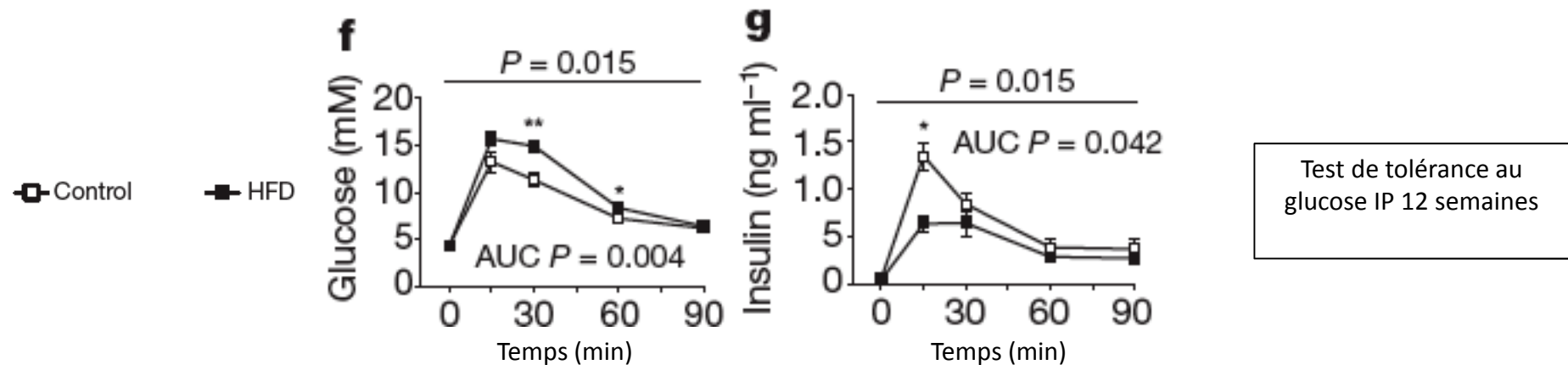


- Les males nourris avec un régime riche en graisse ont un apport calorique supérieur aux contrôles, sont obèses avec une augmentation de la masse grasse et du foie.
- Leurs glycémies sont plus élevées et ils sont insulino-résistants

Suite à des études pilotes, étude uniquement des femelles **DETERMINISME SEX**

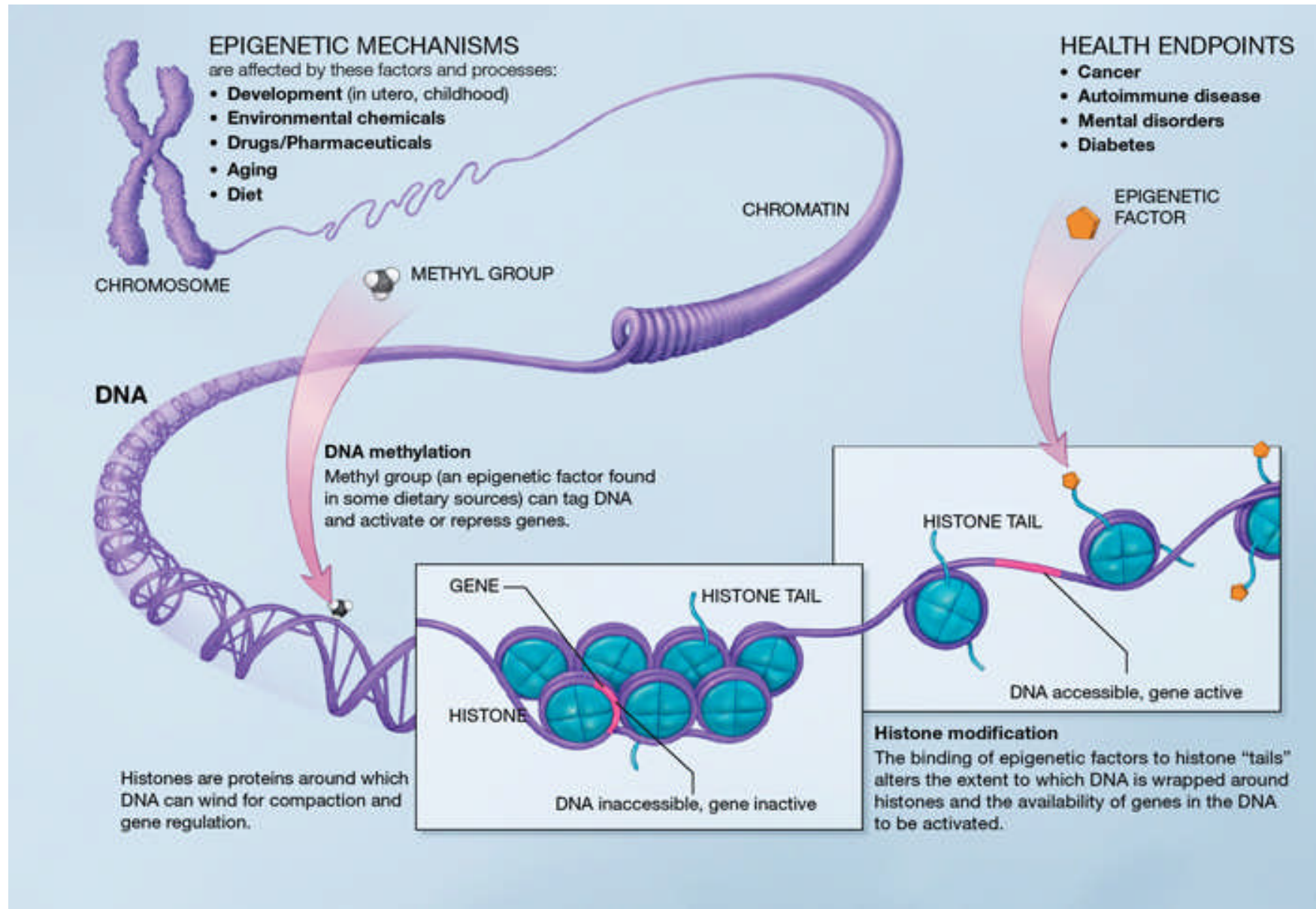
Chronic high-fat diet in fathers programs β -cell dysfunction in female rat offspring

- Le régime riche en graisse chez le père ne modifie pas le poids, la croissance, la prise énergétique, la répartition des graisses et la masse musculaire chez leur fille
- *Au niveau métabolique*: Pas de modification de la glycémie ou de l'insulinémie à jeun



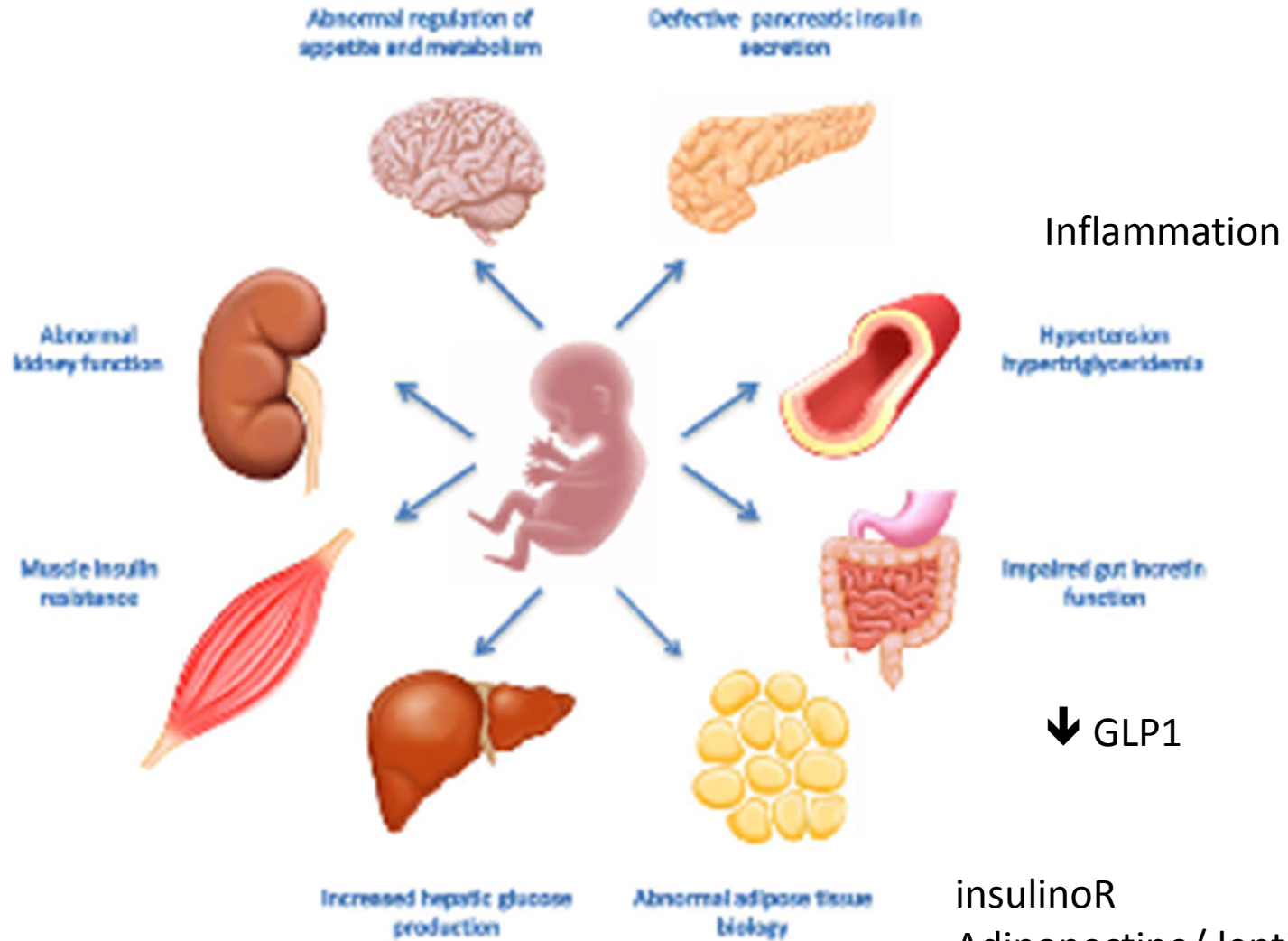
- Mais augmentation de la glycémie et baisse de la sécrétion d'insuline au cours d'un test de tolérance au glucose
- Au niveau pancréatique: baisse de la surface relative des ilots et des cellules bêta
- L'étude du génome a retrouvé des modifications d'expression de plusieurs gènes, impact de leur méthylation

Modifications épigénétiques



↑ Glycémie
↑ AGL

↓ ou ↑ Masse bêta/ Dysfonction
↑ Glucagon (OGTT)

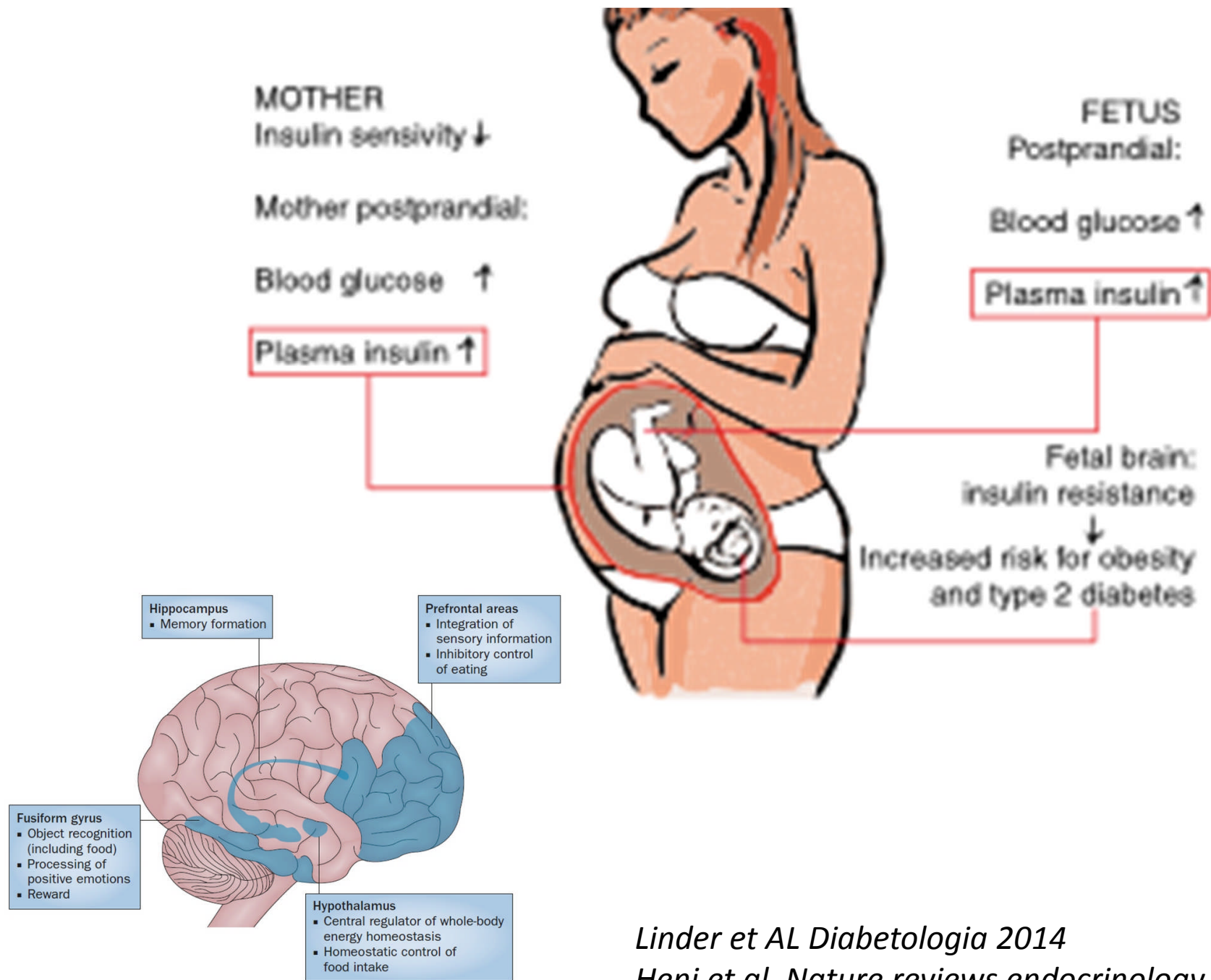


PPARGC1A
insulinR

↓ GLP1

insulinR
Adiponectine/ leptine

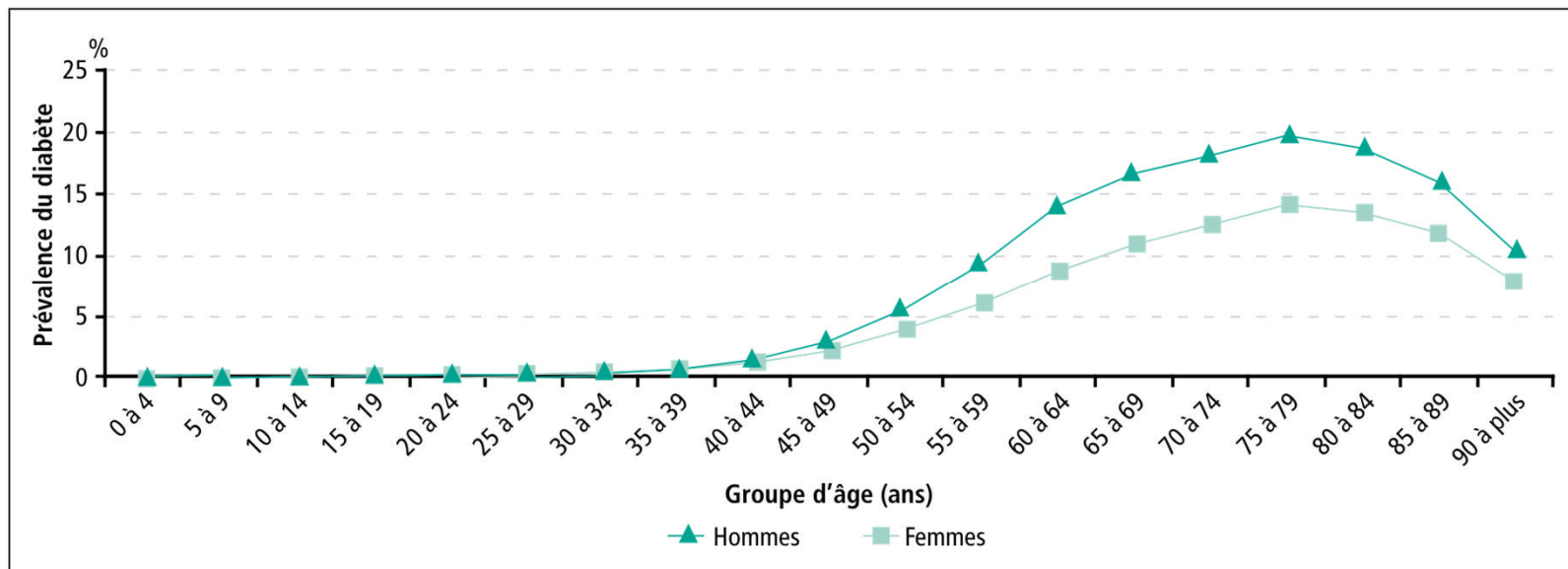
Vaag et al, AOGS, 2014



Linder et al Diabetologia 2014

Heni et al, Nature reviews endocrinology 2015

Prévalence du diabète traité, selon l'âge et le sexe, en 2009 (Régime général de l'assurance maladie, France) [4]



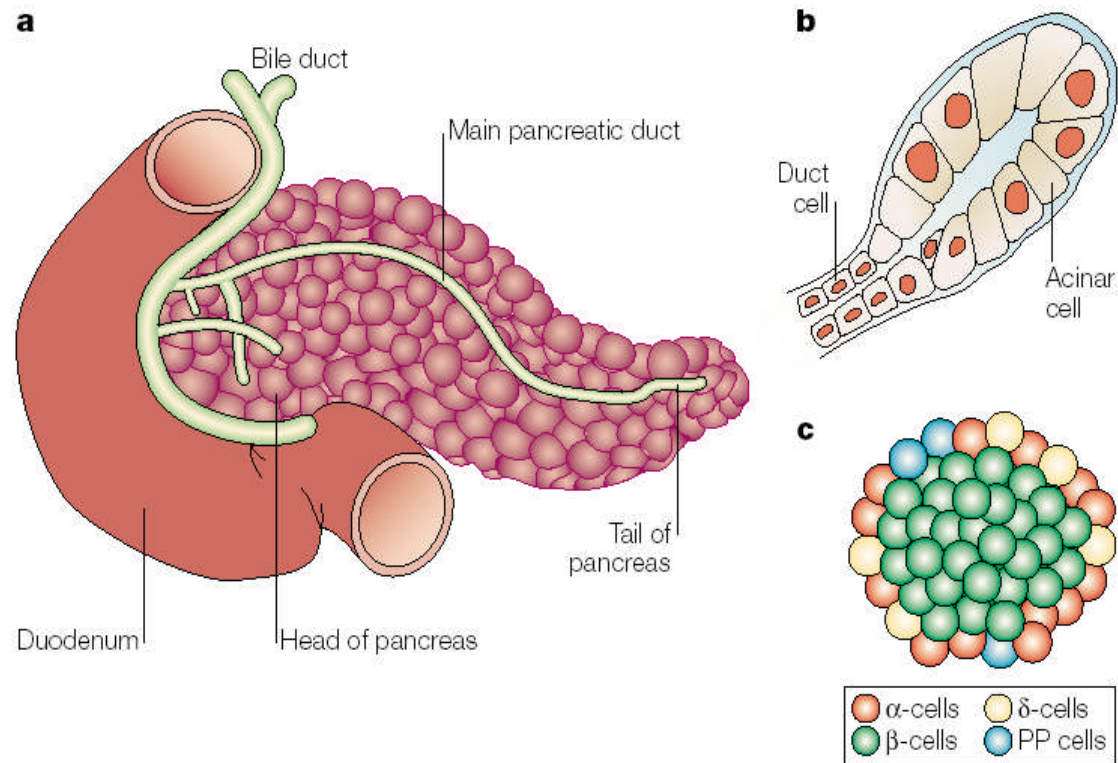
Source 2.1.

Population de sujet plus âgés

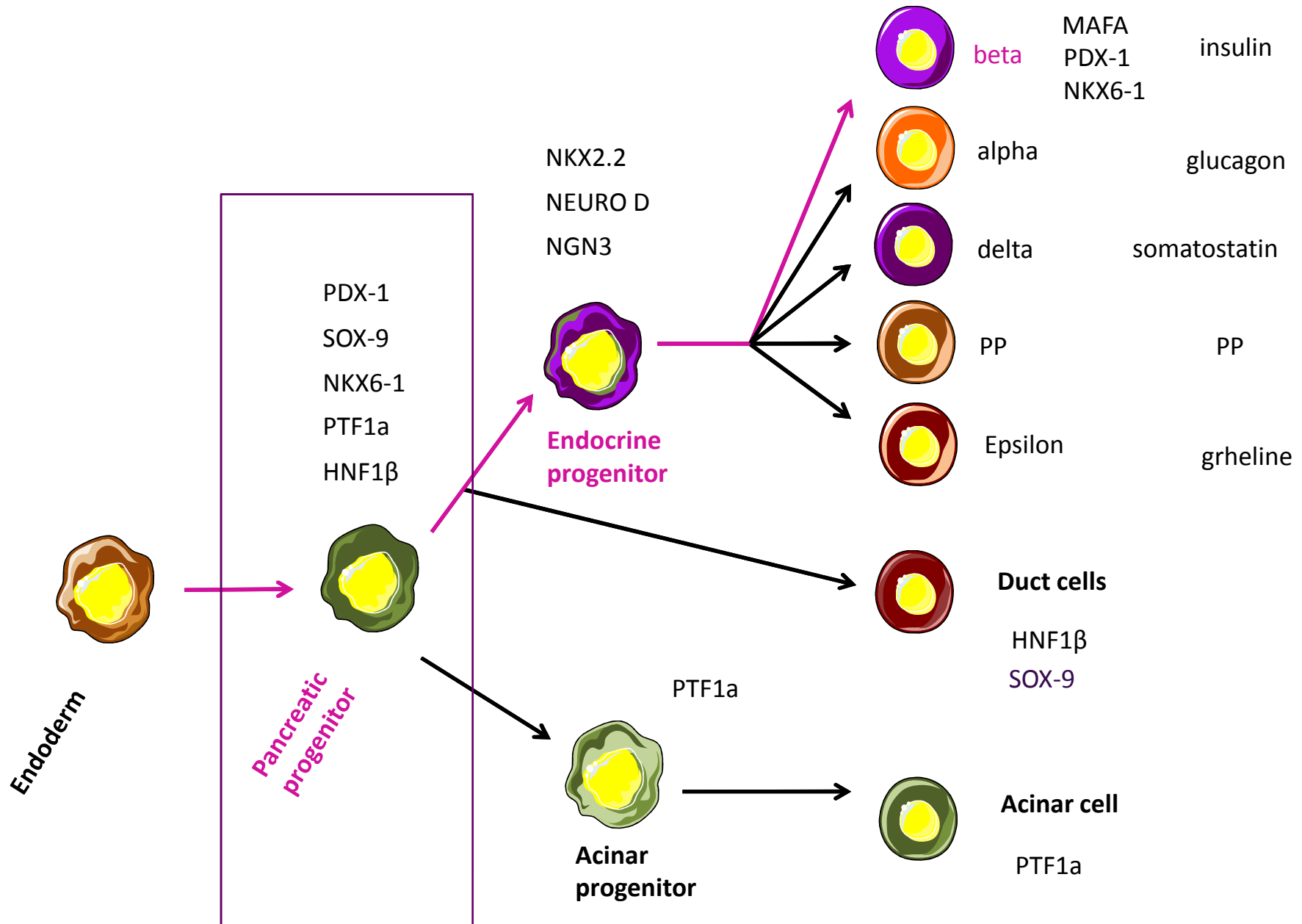
A fluorescence microscopy image showing a cluster of cells. The nuclei are stained green, and the cytoplasm or surrounding tissue is stained red. The background is dark. A semi-transparent grey box is overlaid in the center, containing the text 'La cellule bêta à ses origines'.

La cellule bêta à ses origines

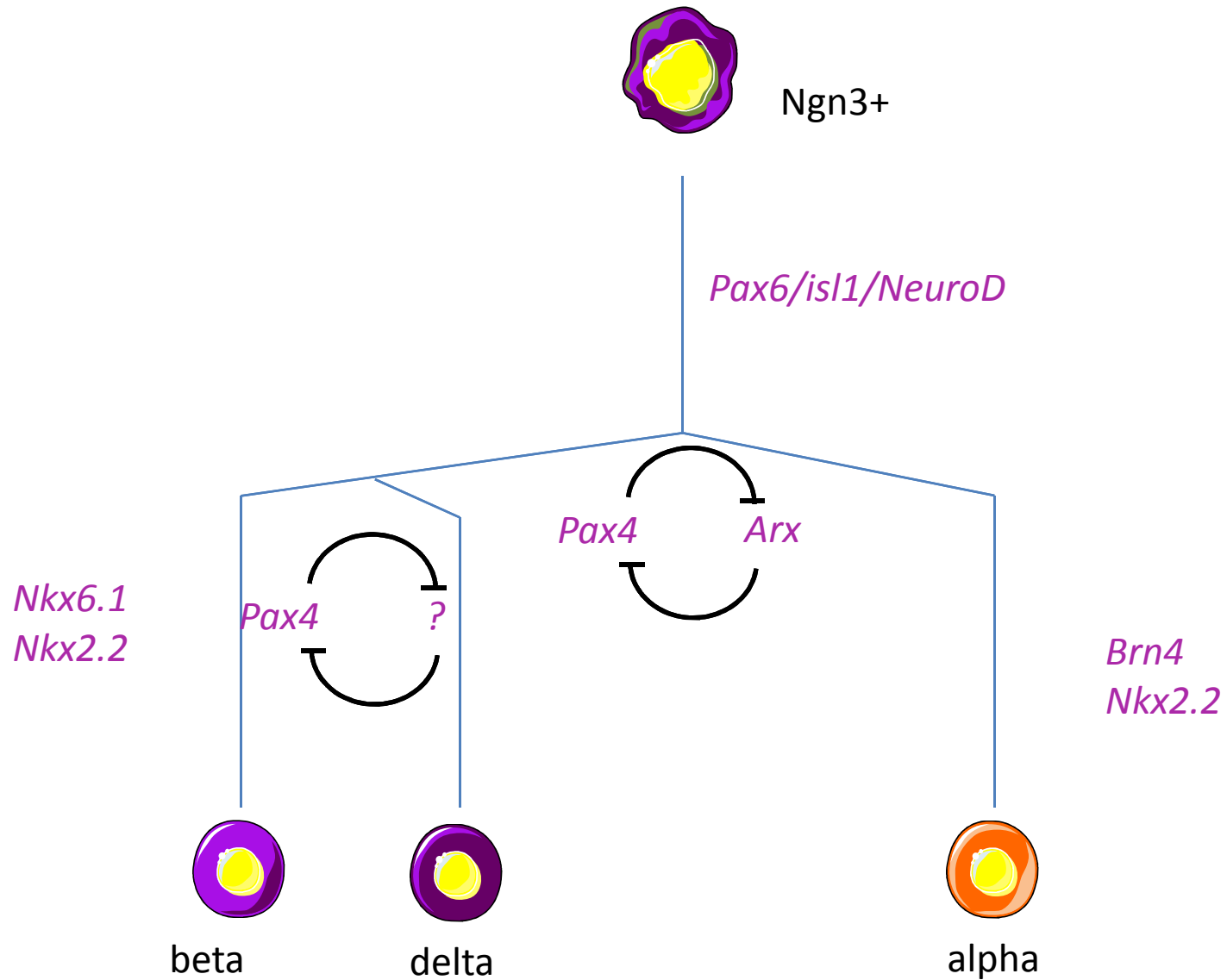
Adult pancreas

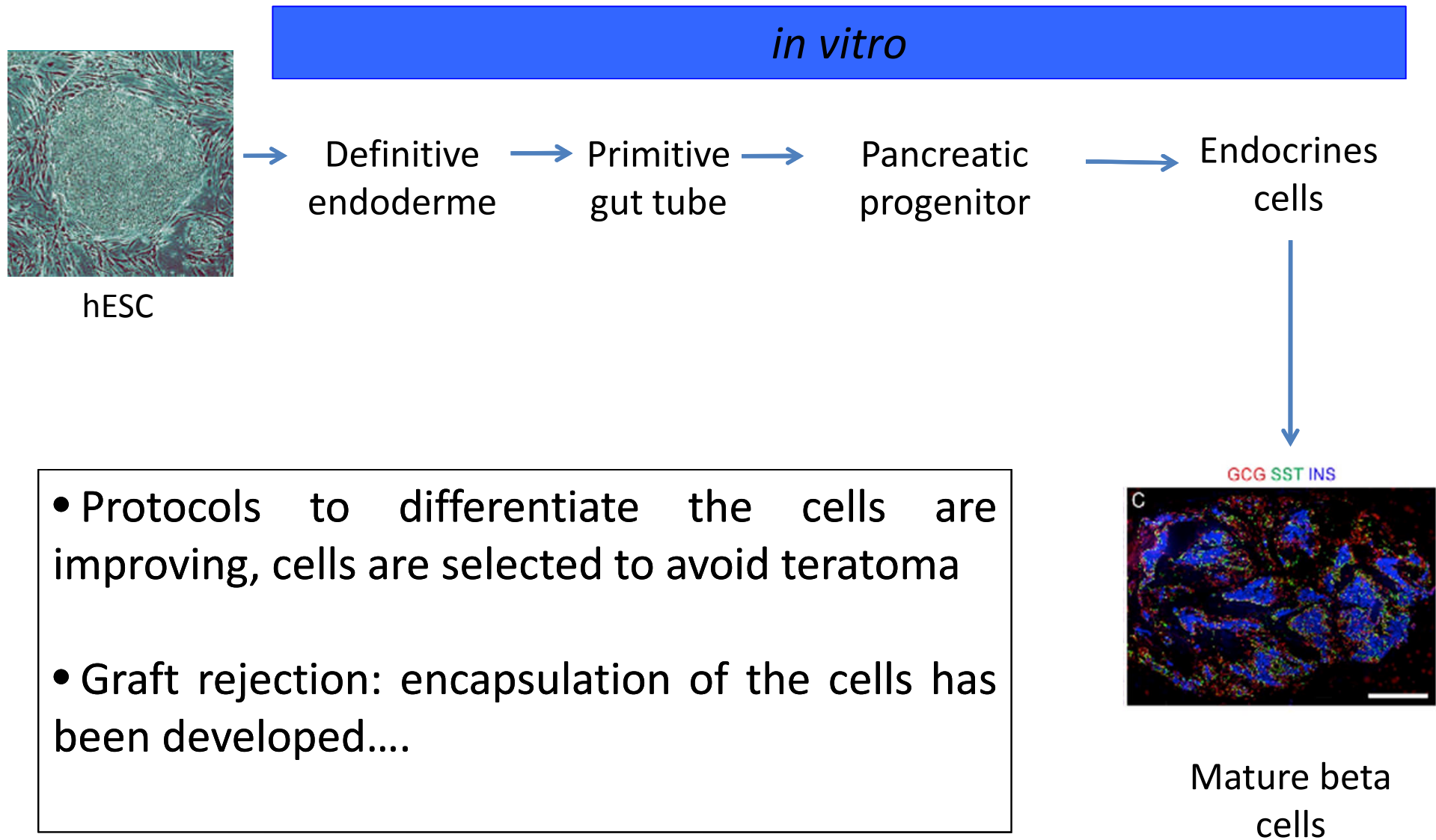


Pancreas developement

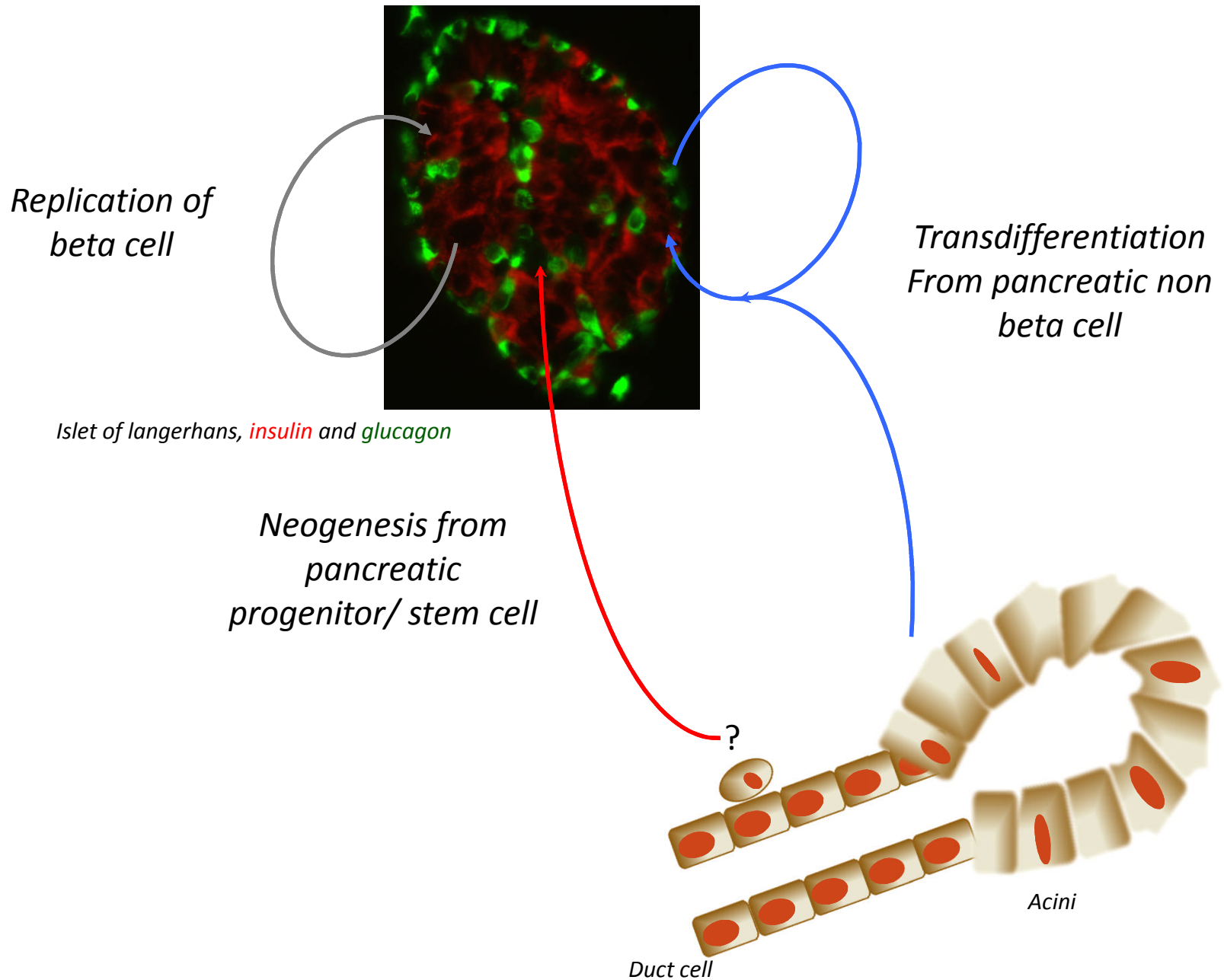


Endocrine cells development





Maintenance of human beta cell population in adult



Conclusion

- L'environnement métabolique périnatal pendant la grossesse semble impacter la mise en place d'une masse de cellule bêta optimale et le risque de DT2
- L'environnement métabolique semble augmenter le risque d'obésité, de syndrome métabolique et d'insulinorésistance

Perspectives

DENUTRITION

OBESITE

CASSONS LE CERCLE VICIEUX

RCIU

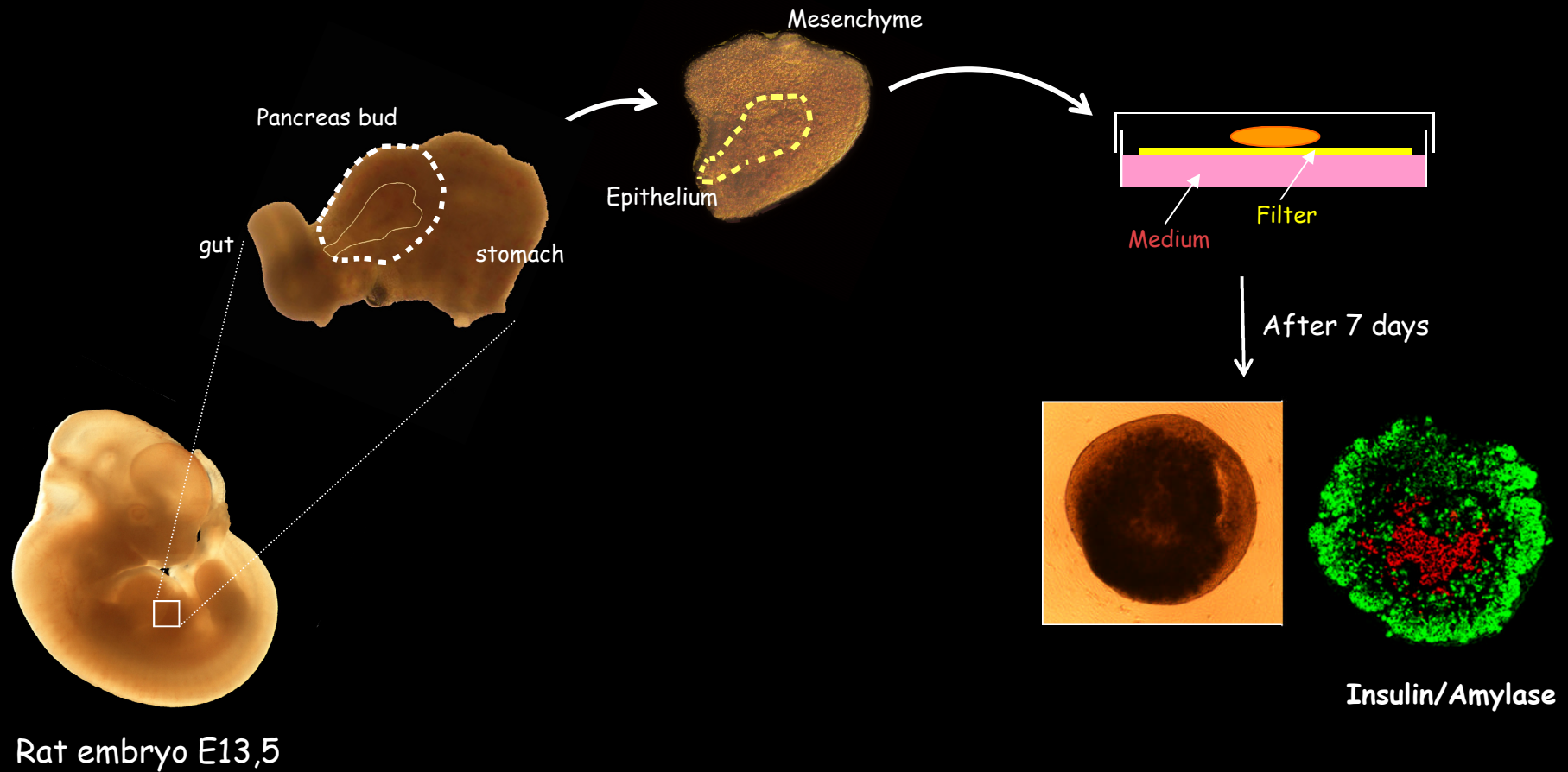
DT2
OBESITE
DESCENDANTS



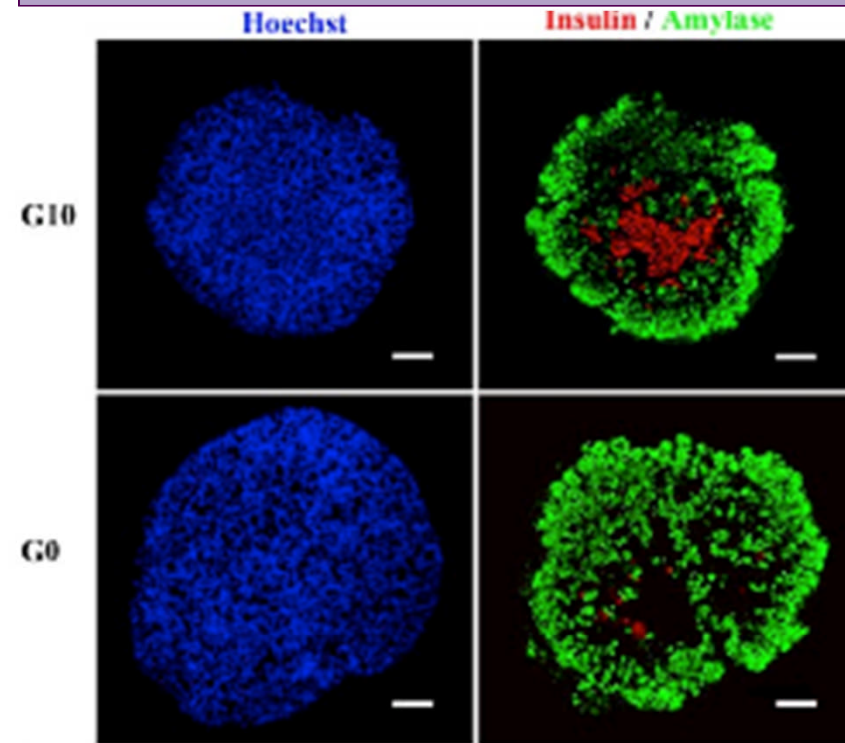
Merci de votre attention

Perspectives: Culture organotypique de pancréas embryonnaire de rat

This model summarized the development of rat embryonic pancreas in vitro starting at E13.5



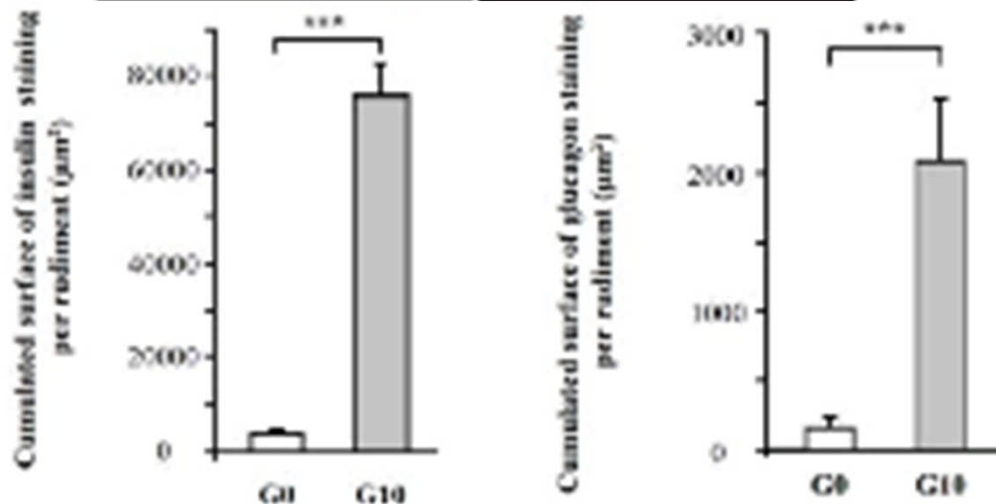
Le glucose favorise le développement du pancréas endocrine



- Des pancréas embryonnaires de rat à E13.5 en absence de glucose présente un défaut de développement des cellules endocrines à J7.

- Action via l'activation de NeuroD

- Pas d'effet sur le tissu acinaire



Chronic high-fat diet in fathers programs β -cell dysfunction in female rat offspring

Sheau-Fang Ng¹, Ruby C. Y. Lin², D. Ross Laybutt³, Romain Barres⁴, Julie A. Owens⁵ & Margaret J. Morris¹

- L'hygiène de vie dont la nutrition de la mère avant et pendant la grossesse influence la croissance du fœtus, le développement et la fonction pancréatique (*Hales 2001, Snoeck 1993, Boney 2005*)
- Chez l'homme, l'obésité paternelle est reliée à l'adiposité de leur fille en pré-puberté (*Figueroa-Colon 2000*)
- Quelques études suggèrent des modifications transmissibles, épigénétiques, par l'alimentation :
 - Un régime riche en graisse chez la mère entraîne des modifications épigénétiques dans le génome du fœtus de primate (*Aagaard-Tillery 2008*)
 - Chez la souris, les descendants (2^o génération) de mères nourries avec un régime riche en graisse présentent une augmentation de leur taille (*Dunn GA 2009*)