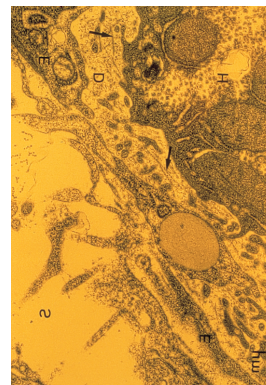


> L'ingestion de nourriture déclenche une réponse hormonale complexe, dont le but est notamment de minimiser les oscillations de la glycémie grâce à une stimulation appropriée du captage de glucose par le foie et les tissus musculaire et adipeux. L'activité insulinosécrétoire des cellules β du pancréas joue un rôle majeur dans cette réponse. Bien que l'augmentation du glucose sanguin soit le stimulus principal de l'insulinosécrétion, des hormones intestinales, libérées par des cellules endocrines de l'épithélium intestinal lors du passage de nutriments, jouent un rôle important de potentialisation de l'effet du glucose sur les cellules β pancréatiques. Ces hormones, appelées gluco-incrétines, sont principalement le GLP-1 (*glucagon like peptide-1*) et le GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*). Elles agissent au niveau des cellules β pancréatiques en se liant à des récepteurs heptahéliques couplés à l'activation de l'adénylate-cyclase. Outre leur capacité de potentialiser la sécrétion d'insuline induite par le glucose, ces hormones stimulent également la production d'insuline par des effets transcriptionnels et post-transcriptionnels, et ont également un effet positif sur le contrôle de la masse cellulaire β . L'activité insulino-trope, dépendante du glucose, du GLP-1 étant préservée au cours du diabète de type 2, ce peptide est considéré comme un médicament potentiel pour le traitement de cette maladie. <

Le GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*) est un peptide de 42 acides aminés produit par les cellules K du duodénum. Sa sécrétion est stimulée par le glucose et les acides gras. Le GLP-1 (*glucagon like peptide-1*) est produit, dans les cellules L du jéjunum et de

Incrétines, sécrétion d'insuline et diabète

Bernard Thorens



Institut de Physiologie,
 27, rue du Bugnon,
 1005 Lausanne, Suisse.

Bernard.Thorens@ipharm.unil.ch

l'iléon, par un mécanisme de clivage protéolytique différentiel de la molécule de pré-pro-glucagon (*Figure 1*) [1]. La sécrétion de GLP-1 est stimulée principalement par le glucose, grâce à un mécanisme de reconnaissance directe au niveau des cellules L, mais probablement aussi par un mécanisme indirect impliquant le système nerveux entérique. Cela pourrait expliquer la simultanéité de la sécrétion de GIP et de GLP-1 après une prise alimentaire, alors que les cellules qui les produisent sont respectivement localisées dans les régions proximales et distales de l'intestin.

Actions pancréatiques du GIP et du GLP-1

Au niveau des cellules β pancréatiques, le GIP et le GLP-1 se lient à des récepteurs heptahéliques spécifiques couplés à l'activation de l'adénylate-cyclase et à la production d'AMP cyclique [2, 3]. L'effet insulino-trope de ces hormones n'est observé qu'en présence de concentrations de glucose égales ou supérieures à la normoglycémie [4]. Les gluco-incrétines sont donc des potentialisateurs de l'effet glucose et n'ont pas d'effet sur la sécrétion d'insuline en l'absence de ce nutriment. Les mécanismes molé-



culaires par lesquels une augmentation d'AMPc intracellulaire stimule la voie de signalisation du glucose ne sont pas encore complètement élucidés. Il apparaît cependant que cette stimulation implique une voie dépendante de l'activation de la protéine kinase A (dépendante de l'AMPc). Une voie indépendante de la protéine kinase A a également été décrite [5] : elle dépend de l'interaction de l'AMPc avec la protéine AMPc-GEF (ou ϵ pac2), qui forme un complexe (AMPc-GEF-Rim1) capable de stimuler l'activité d'une petite protéine G (Rab3) impliquée dans l'exocytose des granules d'insuline.

Des études récentes ont également démontré un effet important du GLP-1 sur l'expansion de la masse des cellules β pancréatiques. Ces études ont été réalisées sur différents modèles expérimentaux, utilisant notamment des injections répétées de GLP-1 ou de l'agoniste exendine-4 chez des rats témoins ou ayant subi une pancréatectomie partielle [6], chez des rats traités par la streptozotocine à la naissance [7], ou encore chez des souris diabétiques *ob/ob* [8] (→). Dans toutes ces conditions expérimentales, le traitement par le GLP-1 ou l'agoniste était associé à une augmentation de la masse cellulaire β , en raison d'une stimulation de la néogenèse à partir de la région ductale ou d'une prolifération des cellules β des îlots. Une amélioration de la glycémie consécutive à une augmentation de l'insulinémie était également

observée chez les animaux diabétiques. Les mécanismes par lesquels l'activation du récepteur du GLP-1 stimule la prolifération des cellules β ou de leurs précurseurs ne sont pas encore élucidés. L'activation par le GLP-1 du facteur de transcription Pdx-1 [8], essentiel au maintien de l'état différencié des cellules β , pourrait être impliqué dans l'un de ces mécanismes. Par ailleurs, plusieurs publications ont récemment démontré que l'activation par le GLP-1 ou le GIP de la voie de l'AMPc dans les cellules β conduisait également à l'activation de la voie des MAP-kinases, avec notamment une phosphorylation des kinases Erk1/2 [9, 10] qui pourrait participer au contrôle de la prolifération des cellules β .

Actions extrapancréatiques du GLP-1

Pour mesurer l'intérêt du GLP-1 dans de nouvelles approches thérapeutiques, il faut également comprendre son rôle intégré au niveau de l'organisme. Ainsi, le GLP-1 a également un effet important sur d'autres fonctions physiologiques participant au maintien de l'homéostasie glucidique et énergétique. Une des premières actions extrapancréatiques reconnues du GLP-1 est sa capacité de ralentir la vidange gastrique [11]. Cet effet dépend de l'intégrité du nerf vague, indiquant que le GLP-1 agit probablement grâce à sa reconnaissance par le système nerveux autonome [12]. La conséquence d'un ralentissement de la vidange

gastrique est une diminution de la vitesse d'absorption du glucose au niveau de l'épithélium intestinal et donc une réduction des oscillations de la glycémie post-prandiale.

Le GLP-1 peut également avoir un effet sur une diminution de la prise alimentaire, comme cela a été observé lors de l'administration intracérébroventriculaire de GLP-1 chez le rat [13] (→). L'administration quotidienne systémique d'exendine-4 chez le rat, pendant une période de plusieurs semaines, conduit également à une diminution de la prise alimentaire et du poids corporel [14]. Ces effets sont probablement secondaires à la réduction de la vidange

(→) m/s
1996, n° 3,
p. 386 et 392

(→) m/s
1997, n° 2,
p. 278

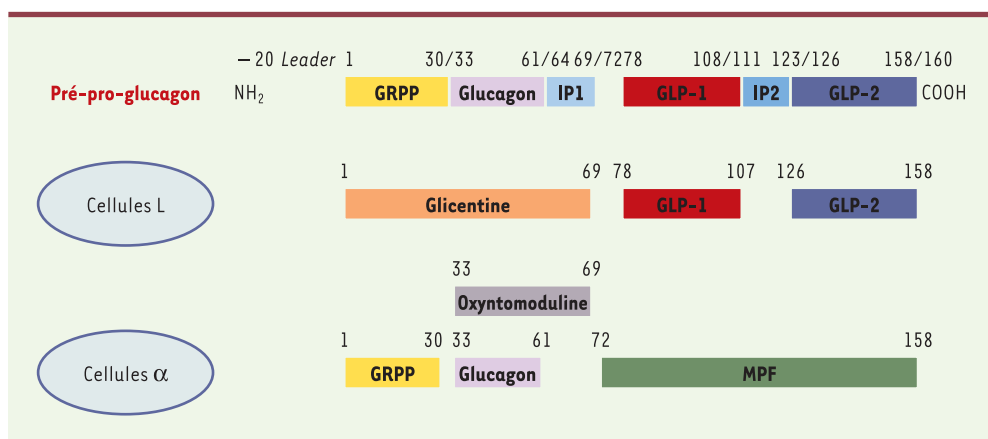


Figure 1. Mécanisme de formation du GLP-1 (glucagon like peptide-1). La molécule de pré-pro-glucagon est exprimée dans les cellules L de l'intestin et les cellules α du pancréas endocrine. Des mécanismes de clivage protéolytique différentiels conduisent, dans les deux types cellulaires, à la production de peptides dont l'activité biologique est différente. Dans les cellules intestinales, le pro-glucagon est clivé pour produire la glicentine et l'oxyntomoduline, dont les rôles physiologiques, aux concentrations circulantes normalement observées, ne sont pas encore identifiés. Le GLP-1, qui peut être sous forme amidée (appelé GLP-1(7-37) ou GLP-1(7-36)amide), et le GLP-2 sont les deux principaux peptides biologiquement actifs. Dans les cellules α du pancréas, le GLP-1 et GLP-2 ne sont pas produits, ou seulement en quantités relativement très faibles, le glucagon étant alors le peptide biologique actif le plus abondant. GRPP: *glicentin related polypeptide*; MPF: *major proglucagon derived peptide*; IP2: *intervening peptide 2*; GLP-1 et -2: *glucagon like peptide-1 et -2*.

gastrique, alors que ceux induits par les injections intracérébroventriculaires de GLP-1 sont le résultat d'une modification de l'activité de circuits neuronaux contrôlant la prise alimentaire. La possibilité que le GLP-1 puisse moduler l'activité de ces circuits neuronaux est également soutenue par la présence de récepteurs du GLP-1 dans l'hypothalamus et de neurones producteurs de GLP-1 dans le tronc cérébral (noyau du faisceau solitaire et *area postrema*), qui projettent des axones dans l'hypothalamus [15].

Le GLP-1 joue également un rôle important dans le fonctionnement du glucodétecteur hépatoportale. Ce glucodétecteur réagit à la présence d'un gradient de glucose entre la veine porte et le sang périphérique [16], comme cela est observé lors d'une absorption de nourriture. Il active le stockage de glucose dans le foie, l'utilisation de glucose par certains muscles et le tissu adipeux brun, supprime la sécrétion de glucagon induite par une hypoglycémie et induit l'arrêt de la prise alimentaire. Dans des travaux récents, nous avons mis en évidence que la capacité de ce détecteur d'être activé par le glucose et de stimuler la clairance du glucose par les tissus périphériques dépendait de la présence d'un récepteur fonctionnel du GLP-1 [17].

Souris nullizygotés pour les récepteurs du GIP et du GLP-1

L'inactivation du gène du récepteur GLP-1 [18] conduit à une intolérance au glucose marquée lors de tests oraux et à une diminution de la sécrétion d'insuline à 30 minutes. Lors de tests intrapéritonéaux, en revanche, l'intolérance est très légère et la prise alimentaire est normale.

L'inactivation du récepteur du GIP [19] conduit à un phénotype semblable, qui est toutefois aggravé lors d'un régime hypercalorique, avec apparition d'une intolérance au glucose marquée dans les tests intrapéritonéaux. Cependant, l'absence du récepteur du GIP confère aux souris une résistance au développement de l'obésité lors d'une mise sous régime riche en graisses, alors que les souris témoins deviennent obèses quand elles ont une sécrétion élevée de cette hormone [20]. Cela suggère que le récepteur GIP, qui est aussi présent dans le tissu adipeux, participe au développement de l'obésité en cas de régime alimentaire trop riche en graisses.

GLP-1 et traitement du diabète de type 2

Le GLP-1, contrairement au GIP, préserve une forte action insulinothrompe chez les patients diabétiques de type 2. Comme l'effet du GLP-1 est dépendant du glucose, son administration, même à des doses élevées, n'est pas associée à des risques d'hypoglycémie. De plus, par sa capa-

cité de stimuler la synthèse d'insuline, son utilisation permet de maintenir les réserves d'insuline des cellules β . Ces effets ont été démontrés par de nombreuses études réalisées sur des patients diabétiques [21, 22]. Même chez des patients dont la glycémie à jeun est très élevée et qui ne répondent plus aux hypoglycémiantes classiques (sulfonyles), l'administration de GLP-1 permet une normalisation complète de la glycémie grâce à une stimulation de la sécrétion d'insuline qui est transitoire et revient au niveau basal lorsque la normoglycémie est atteinte.

Différents protocoles d'administration du GLP-1, s'étalant sur des périodes de plusieurs semaines, ont confirmé l'efficacité de ce peptide dans le contrôle de l'hyperglycémie diabétique. L'équipe de Holst [23] a récemment démontré qu'une perfusion continue de GLP-1 à des patients obèses et diabétiques, pendant une période de 6 semaines, entraîne une diminution des glycémies à jeun et post-prandiales de 4,3 mM et 5,5 mM, respectivement. L'hémoglobine HbA_{1C} est, quant à elle, réduite de 1,3 %, et les concentrations d'acides gras libres de 23 % à 30 %. Une réduction de la vidange gastrique, du poids et de l'appétit sont observés, de même qu'une amélioration de la sensibilité à l'insuline et de la fonction des cellules β pancréatiques. L'utilisation du GLP-1 en clinique est un objectif important, puisqu'il pourrait corriger simultanément plusieurs dysfonctionnements métaboliques. Cependant, son utilisation est encore aujourd'hui limitée en raison de sa nature peptidique qui nécessite une injection. Par ailleurs, sa demi-vie *in vivo* est extrêmement brève (environ 1 à 2 minutes) en raison de sa rapide dégradation par une enzyme ubiquitaire, la dipeptidylpeptidase IV. La création de formes de ce peptide résistantes à la dégradation ou d'inhibiteurs de l'enzyme de dégradation est aujourd'hui un objectif principal de recherche [24].

Conclusions

Les hormones gluco-incrélines GIP et GLP-1 jouent de multiples rôles dans les mécanismes de l'homéostasie glucidique et énergétique, notamment dans la potentialisation de la sécrétion d'insuline induite par le glucose et le maintien de la fonction différenciée des cellules β pancréatiques. D'autres rôles, mieux connus pour le GLP-1, indiquent une participation de ce peptide dans la vidange gastrique, le contrôle de la prise alimentaire et des mécanismes de glucodétection contrôlant l'utilisation de glucose par les tissus périphériques et l'inhibition de la sécrétion de glucagon. Enfin, le GLP-1 a une action antidiabétique extrêmement intéressante puisqu'il agit aussi bien au niveau de la sécrétion d'insuline - mais sans risque d'hypoglycémie - qu'au niveau du contrôle de



la prise alimentaire et du poids corporel. Le développement actuel de formes de GLP-1 résistantes à la dégradation devrait permettre, dans un futur relativement proche, de pouvoir utiliser ce peptide comme nouveau médicament antidiabétique. ♦

SUMMARY

Glucagon-incretin hormones in insulin secretion and diabetes

Nutrient ingestion triggers a complex hormonal response aimed at stimulating glucose utilization in liver, muscle and adipose tissue to minimize the raise in blood glucose levels. Insulin secretion by pancreatic β cells plays a major role in this response. Although the β cell secretory response is mainly controlled by blood glucose levels, gut hormones secreted in response to food intake have an important role in potentiating glucose-stimulated insulin secretion. These glucagon-incretin hormones are GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) and GIP (*gluco-dependent insulinotropic polypeptide*). Their action on pancreatic β cells depends on binding to specific G-coupled receptors linked to activation of the adenylyl cyclase pathway. In addition to their effect on insulin secretion both hormones also stimulate insulin production at the transcriptional and translational level and positively regulate β cell mass. Because the glucose-dependent insulinotropic action of GLP-1 is preserved in type 2 diabetic patients, this peptide is now developed as a novel therapeutic drug for this disease. ♦

RÉFÉRENCES

1. Ørskov C. Glucagon-like peptide-1, a new hormone of the entero-insular axis. *Diabetologia* 1992; 35: 701-11.
2. Usdin TB, Mezey E, Button DC, Brownstein MJ, Bonner TI. Gastric inhibitory polypeptide receptor, a member of the secretin-vasoactive intestinal peptide receptor family, is widely distributed in peripheral organs and the brain. *Endocrinology* 1993; 133: 2861-70.
3. Thorens B. Expression cloning of the pancreatic beta cell receptor for the glucagon-incretin hormone glucagon-like peptide I. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 8641-5.
4. Weir GC, Mojssov S, Hendrick GK, Habener JF. Glucagon-like peptide 1 (7-37) actions on endocrine pancreas. *Diabetes* 1989; 38: 338-42.
5. Ozaki N, Shibasaki T, Kashima Y, et al. cAMP-GEFII is a direct target of cAMP in regulated exocytosis. *Nat Cell Biol* 2000; 2: 805-11.
6. Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both β -cell replication and neogenesis, resulting in increased β -cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes* 1999; 48: 2270-6.
7. 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 β -cell mass during the prediabetic period with glucagon-like peptide-1 or exendin-4. *Diabetes* 2002; 51: 1443-52.
8. 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: 741-8.
9. Ehses JA, Pelech SL, Pederson RA, McIntosh CHS. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide activates the Raf-Mek1/2-ERK1/2 module via a cyclic AMP/cAMP-dependent protein kinase/Rap1-mediated pathway. *J Biol Chem* 2002; 277: 37088-97.
10. Gomez E, Pritchard C, Herbert TP. cAMP-dependent protein kinase and Ca^{2+} influx through L-type voltage-gated calcium channels mediate raf-independent activation of extracellular regulated kinase in response to glucagon-like peptide-1 in pancreatic β -cells. *J Biol Chem* 2002; 277: 48146-51.
11. Schjoldager BTG, Mortensen PE, Christiansen J, Ørskov C, Holst JJ. GLP-1 (glucagon-like peptide 1) and truncated GLP-1, fragments of human proglucagon, inhibit gastric acid secretion in humans. *Dig Dis Sci* 1989; 3: 703-8.
12. Wettergren A, Vojdemann M, Holst JJ. Glucagon-like peptide-1 inhibits gastropancreatic function by inhibiting central parasympathetic outflow. *Am J Physiol* 1998; 275: G984-92.
13. Turton MD, O'Shea D, Gunn I, et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 1996; 379: 69-72.
14. Szayna M, Doyle ME, Betkey JA, et al. Exendin-4 decelerates food intake, weight gain, and fat deposition in Zucker rats. *Endocrinology* 2000; 141: 1936-41.
15. Larsen PJ, Tang-Christensen M, Holst JJ, Ørskov C. Distribution of glucagon-like peptide-1 and other preproglucagon-derived peptides in the rat hypothalamus and brainstem. *Neuroscience* 1997; 77: 257-70.
16. Burcelin R, Dolci W, Thorens B. Glucose sensing by the hepatoportal sensor is GLUT2-dependent. *In vivo* analysis in GLUT2-null mice. *Diabetes* 2000; 49: 1643-8.
17. Burcelin R, DaCosta A, Drucker D, Thorens B. Glucose competence of the hepatoportal vein sensor requires the presence of an activated GLP-1 receptor. *Diabetes* 2001; 50: 1720-8.
18. Scrocchi LA, Brown TJ, Macluskay N, et al. Glucose intolerance but normal satiety in mice with a null mutation in the glucagon-like peptide-1 receptor gene. *Nat Med* 1996; 2: 1254-8.
19. Miyawaki K, Yamada Y, Yano H, et al. Glucose intolerance caused by a defect in the entero-insular axis: a study in gastric inhibitory polypeptide receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 14843-7.
20. Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med* 2002; 8: 738-42.
21. Rachman J, Gribble FM, Barrows BE, Levy JC, Buchanan KD, Turner RC. Normalization of insulin responses to glucose by overnight infusion of glucagon-like peptide 1 (7-36) amide in patients with NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 1524-30.
22. Rachman J, Barrows BA, Levy JC, Turner RC. Near-normalization of diurnal glucose concentrations by continuous administration of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in subjects with NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40: 205-11.
23. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and β cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002; 359: 824-30.
24. Holst JJ. Therapy of type 2 diabetes mellitus based on the actions of glucagon-like peptide-1. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18: 430-41.

TIRÉS À PART

B. Thorens