

Horloge circadienne et diabète



HUG
Hôpitaux Universitaires de Genève



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

Charna Dibner

Département d'Endocrinologie, Diabète,
Nutrition et Hypertension
Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG)

Journée du Diabète
16 Novembre 2013

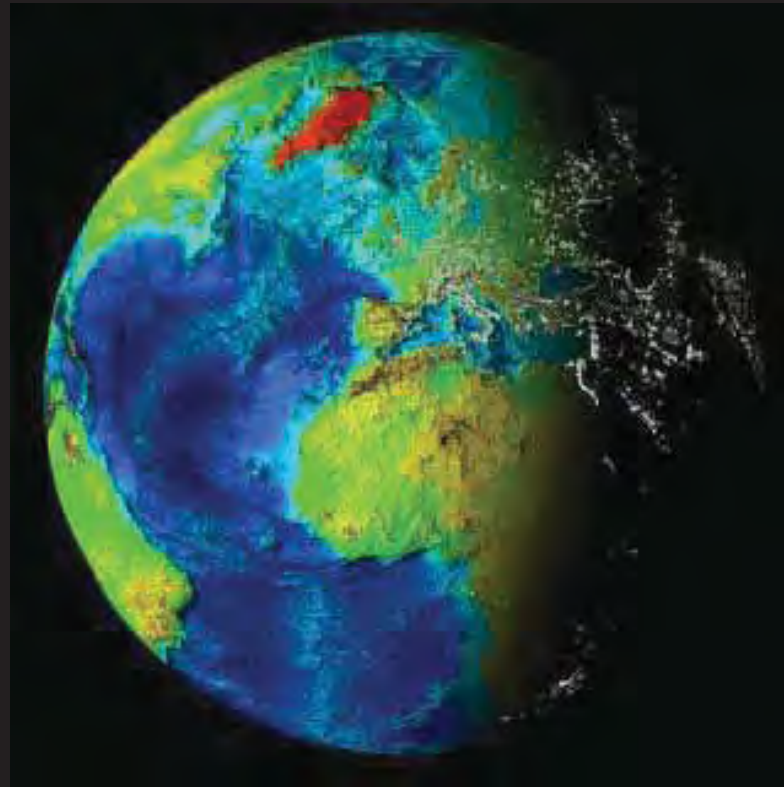
Vue d'ensemble

1. Horloge circadienne

2. Horloge et métabolisme

3. Horloge et diabète

Le temps géophysique



Rythmes journaliers (circadiens) chez les mammifères



Cycles d'activité

Appareil cardiovasculaire



Température corporelle



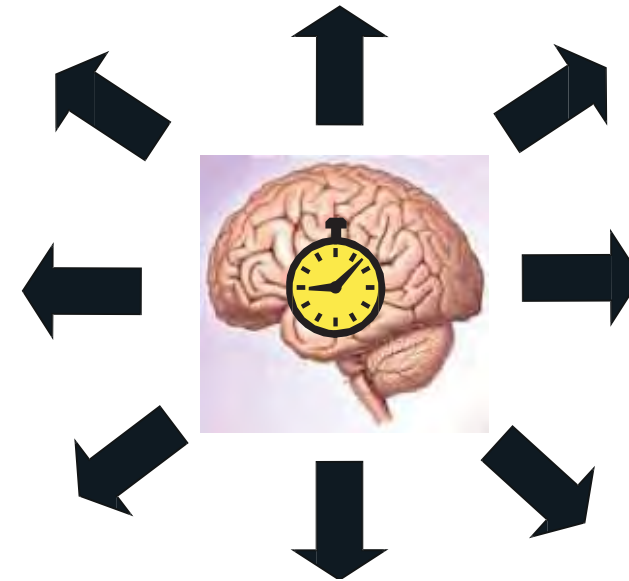
Acuité visuelle



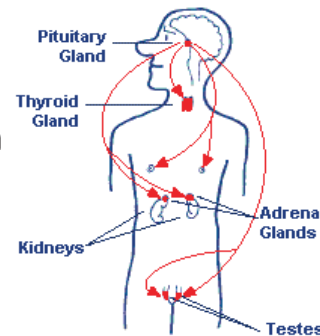
Activité rénale



Sexualité



Système endocrinien



Système digestif



1729

De Mairan découvre
les rythmes circadiens



Horloge moléculaire centrale
= machine moléculaire à
l'intérieur des cellules

1994

Découverte des gènes
Clock

Takahashi



Clock genes include: Per, CLOCK, BMAL1,
CRY and Dph

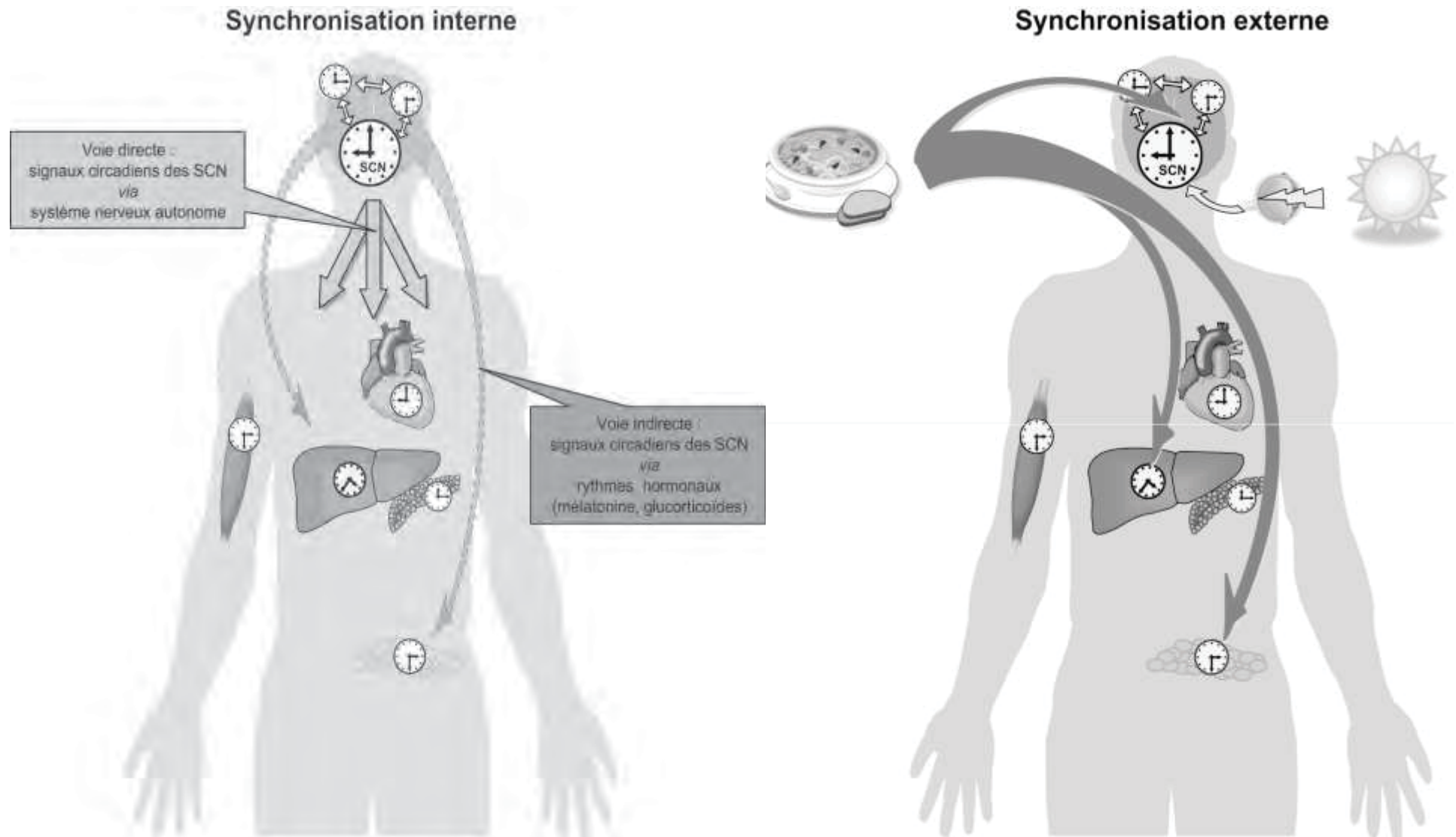
1971

Konopka & Benzer



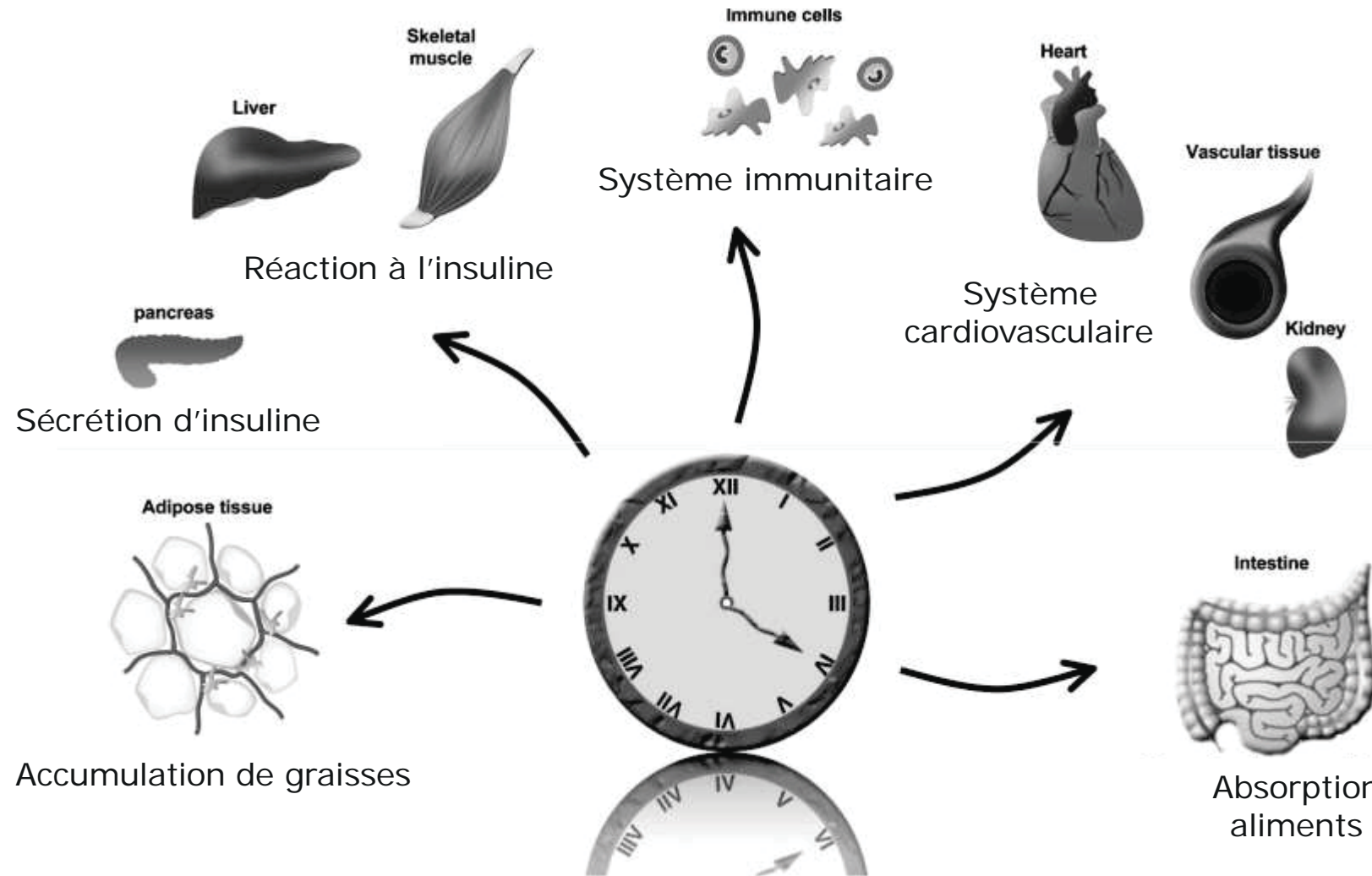
3 mouches mutantes =
différents rythmes circadiens

Synchronisation des horloges



Horloges circadiennes, troubles métaboliques et chronobésité. E Challet, Obes 2009

Lien entre horloge circadienne et métabolisme

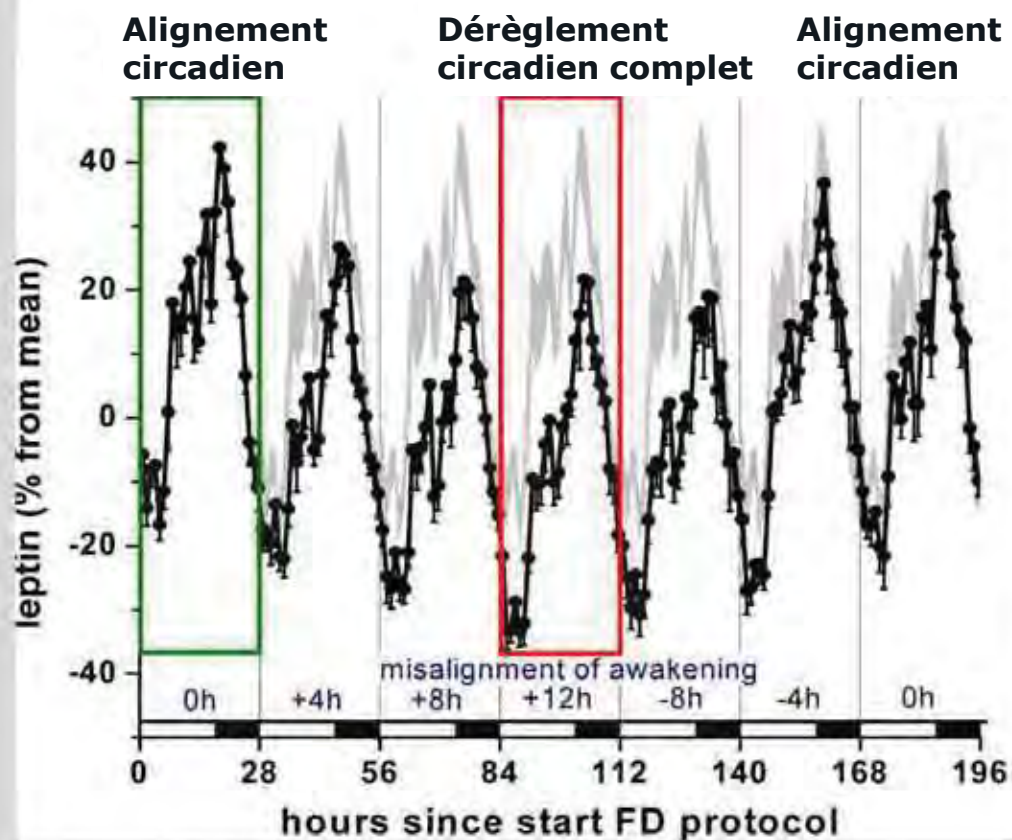


Maury E et al. *Circulation Research* 2010;106:447-462

Copyright © American Heart Association

Dérégléments du rythme: Jetlag, travail de nuit, jetlag “social”

Dérèglement circadien



(Scheer et al., 2008)

Perturbations du rythme circadien, du sommeil et risque de syndrome métabolique



Je ne peux pas dormir parce que mon oreiller est tout mouillé

Je ne peux pas m'arrêter de penser !!!





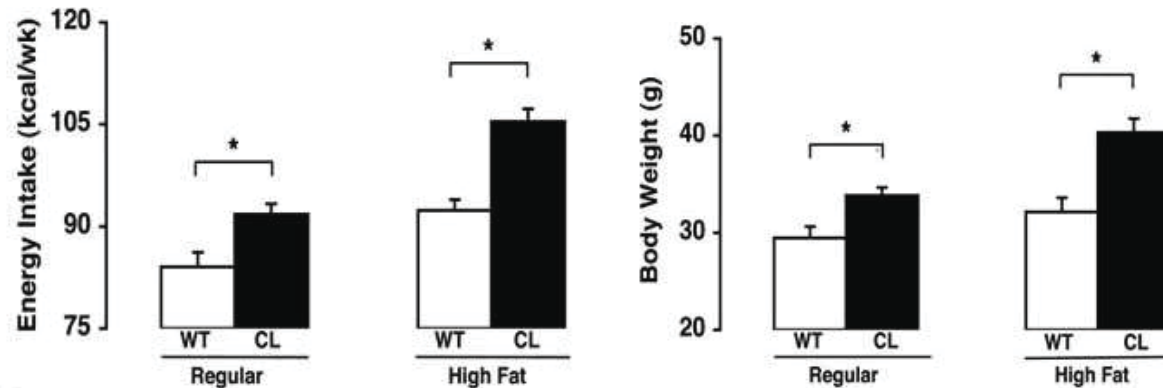
21^{ème} siècle

Etudes épidémiologiques

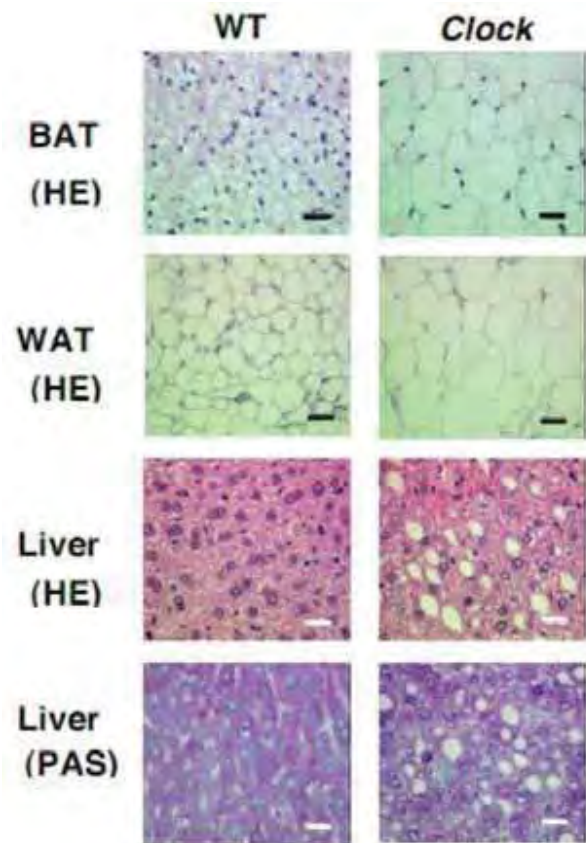
- Les patients obèses présentant un manque de sommeil sont sujets à des perturbations de leurs horloges circadiennes (Resnick 2003, Verona 2005)
- Une mauvaise qualité de sommeil générale est couplée à une prévalence du syndrome métabolique (Jennings 2007)
- Un temps de sommeil courts chez les hommes jeunes et en bonne santé est associé à des taux de leptine bas, de ghréline haut, de faim et d'appétit élevés (Cauter 2004)
- Les personnes obèses n'ont pas de variation du rythme de tolérance au glucose sur la journée

métabolisme?

Oui! Sans horloge circadienne les souris deviennent obèses



Accumulation des gouttelettes lipidiques et de glycogène en absence du gène Clock



Metabolic parameter	WT	<i>Clock</i>	P value
Triglyceride (g/dl)	136 ± 8	164 ± 8	< 0.05
Cholesterol (mg/ml)	141 ± 9	163 ± 6	< 0.05
Glucose (mg/dl)	130 ± 5	161 ± 7	< 0.05
Insulin (ng/ml)	1.7 ± 0.3	1.1 ± 0.1	n.s.
Leptin (ng/ml)	3.4 ± 0.4	4.6 ± 0.3	< 0.05

Turek et al 2005 Science Obesity and metabolic syndrome in circadian clock mutant mice

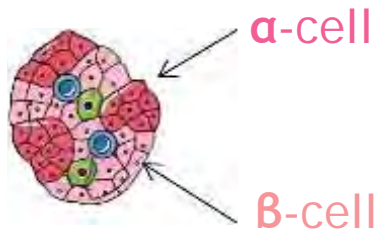
Le syndrome métabolique affecte-t-il le rythme circadien?



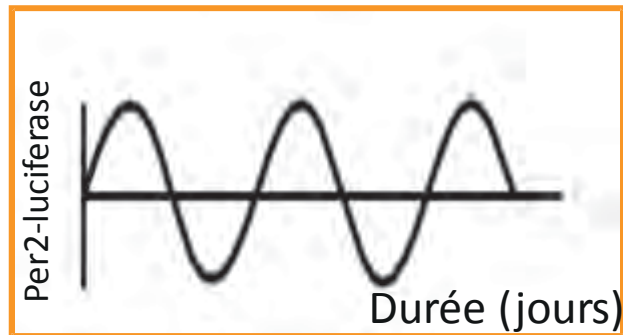
- L'obésité modifie l'expression circadienne des gènes clock (Keneko 2008)
- L'alimentation riche en graisses perturbe le comportement et le rythme circadien moléculaire des souris (Kohsaka 2007)

Les genes de l'horloge sont indispensable a l'homéostasie métabolique... Comme le métabolisme glucidique

Activité circadienne du pancréas



Bioluminescence



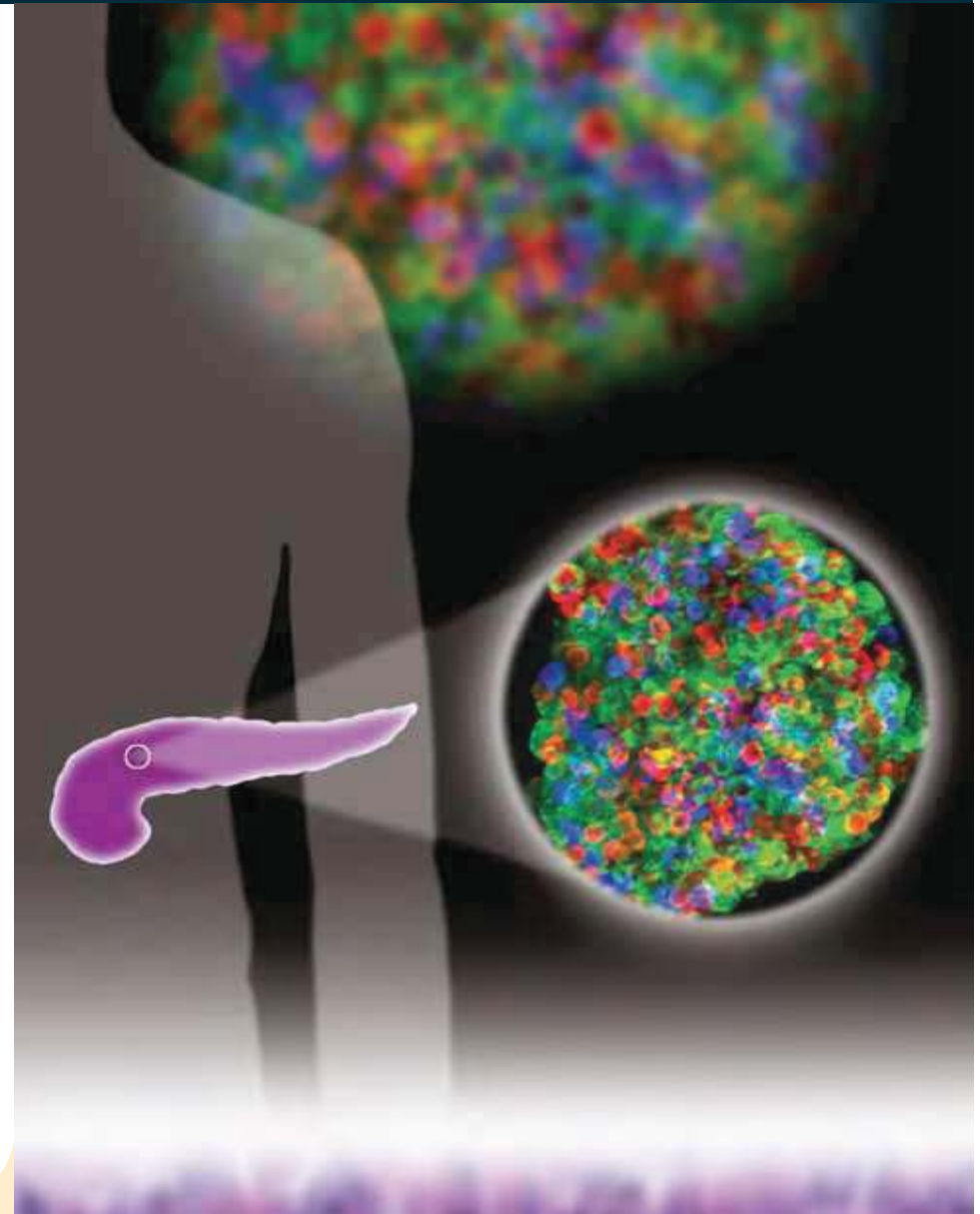
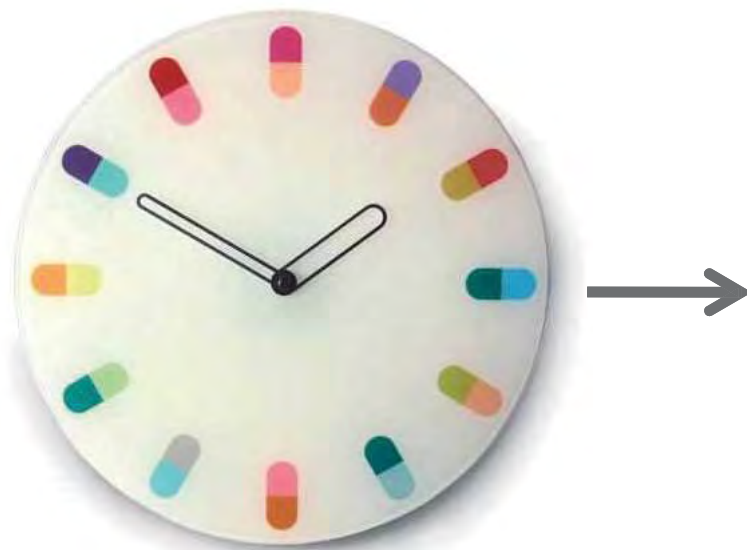
Suppression des gènes CLOCK et BMAL1 dans la souris



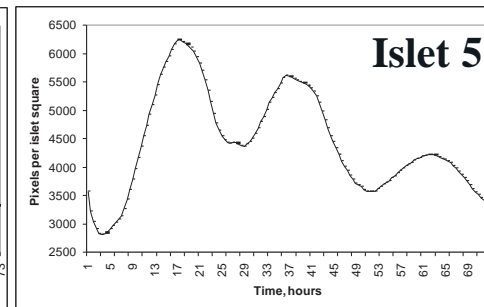
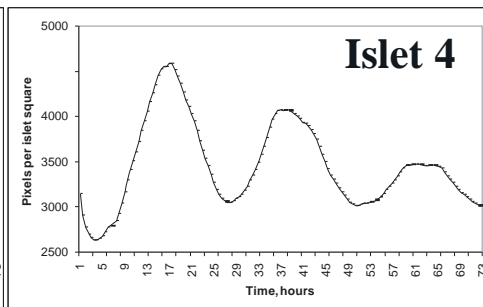
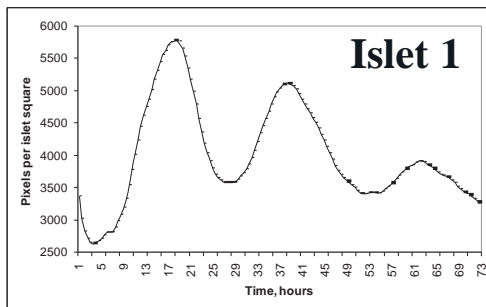
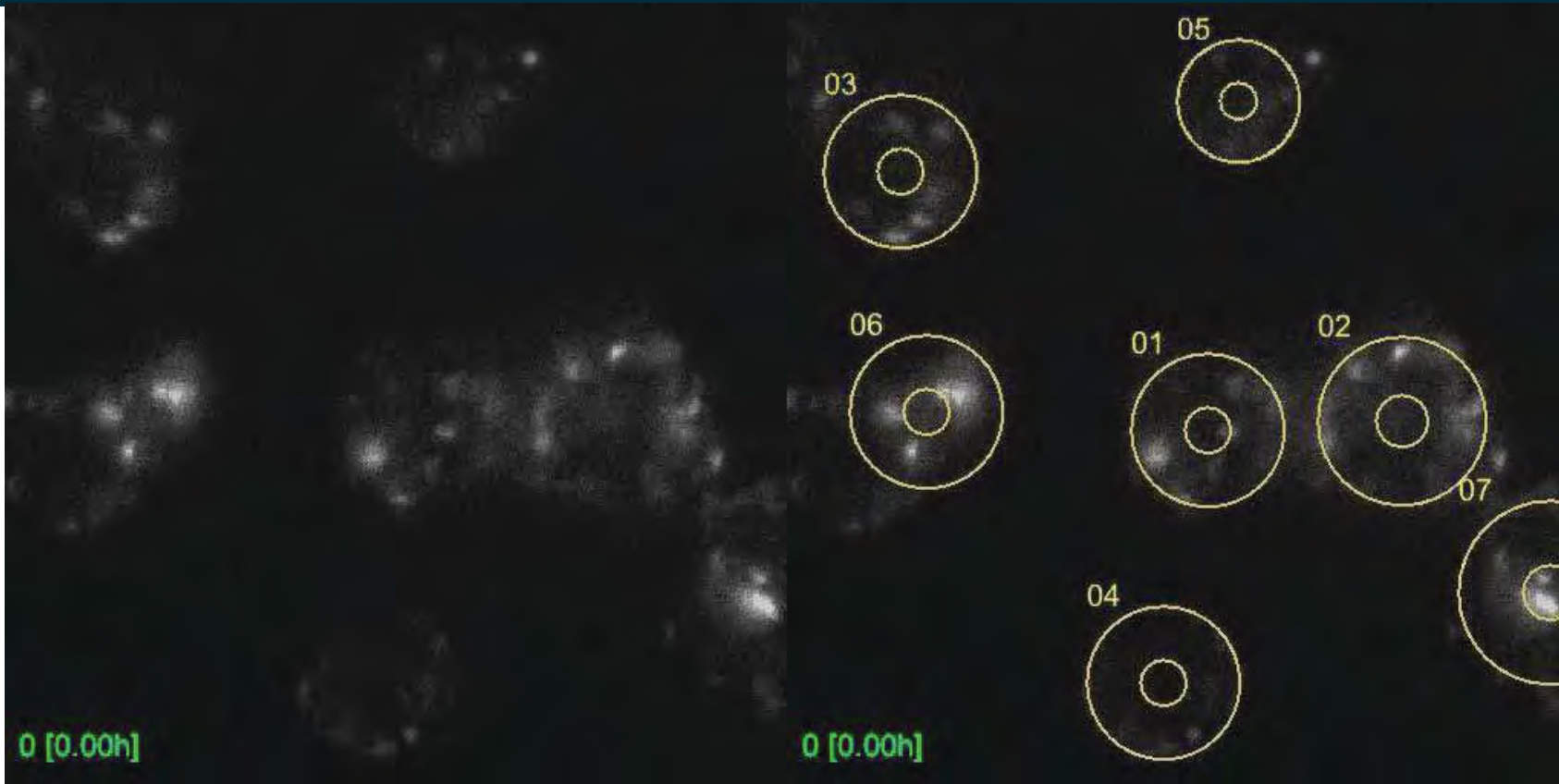
Phénotype diabétique



Les horloges pancréatique sont indispensable pour la fonction d'ilot chez la souris..Et chez l'homme?

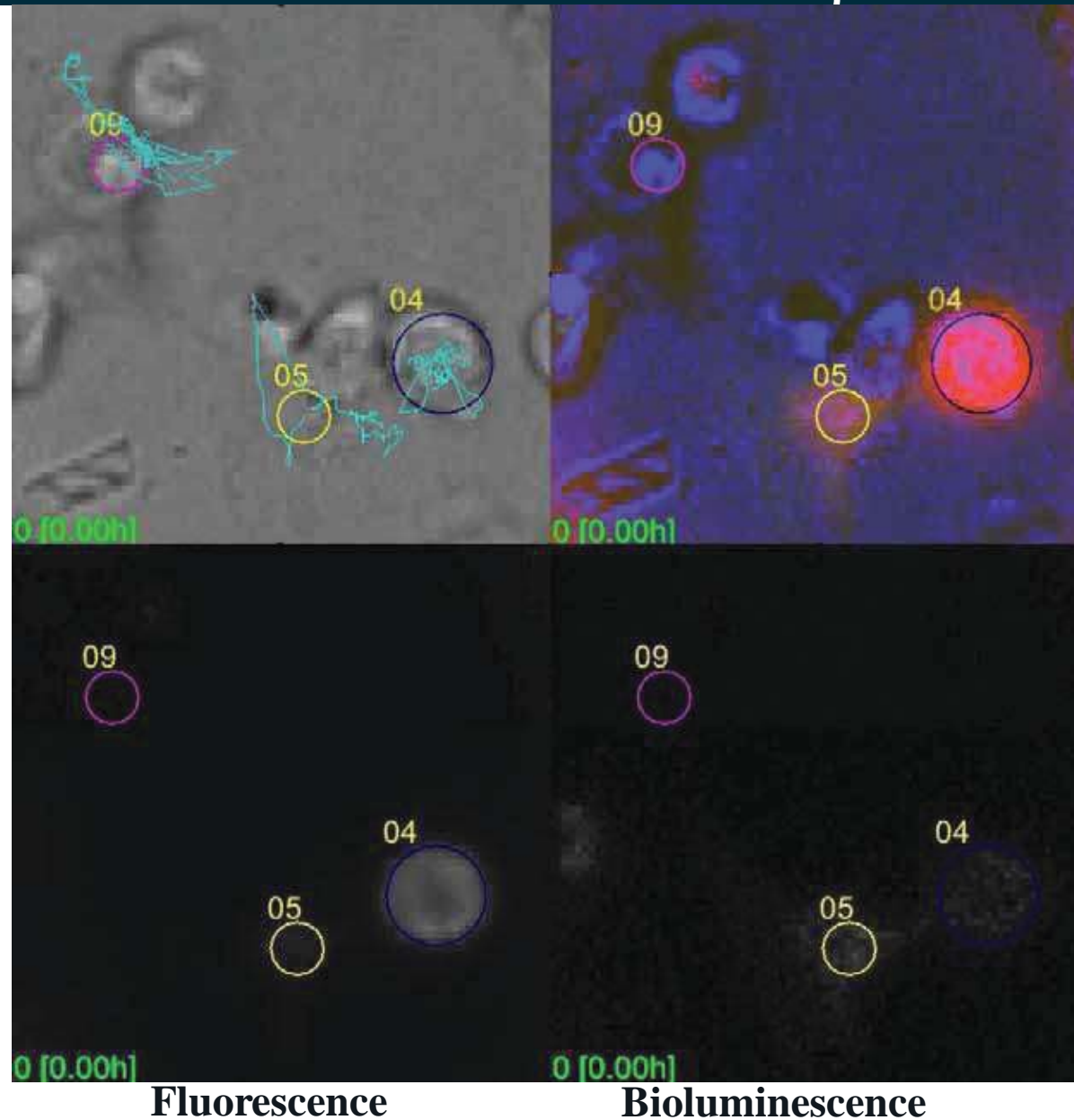


Horloge circadienne autonome dans les îlots humains

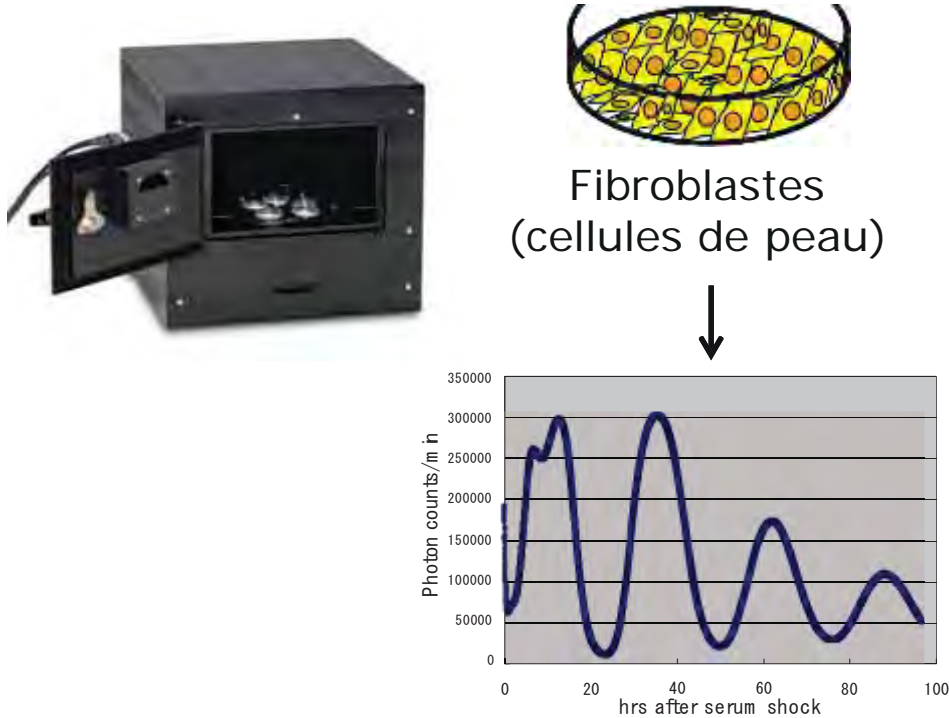


22.91 ± 0.49 ; N=20

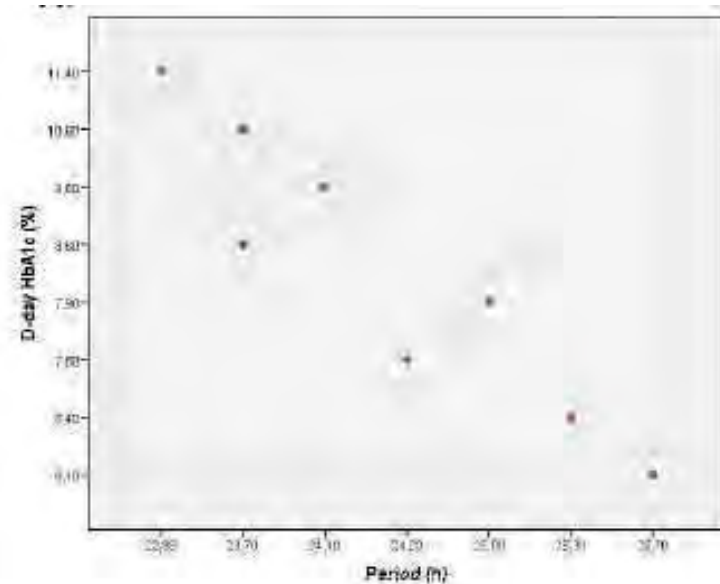
Cellules des îlots humains: oscillations des cellules β - versus cellules non β



Les patients diabétiques de type 2 ont t'il un rythme circadien différent?



La période d'oscillation a été mesuré dans les cellules primaire de peau



Résultats préliminaires: Corrélation entre HbA1c et les paramètres du rythme dans le groupe des patients diabétiques

Participez à la recherche sur le diabète!

Conclusions

1. Horloge circadienne: La physiologie et le comportement des organismes sensibles à la lumière oscillent avec une période d'environ 24h

2. Horloge et métabolisme: Une horloge fonctionnelle est essentielle au métabolisme

3. Horloge et diabète: Sans horloge circadienne pancréatique, la fonction du pancréas endocrine est dérégulée débouchant sur un diabète chez les rongeurs

Questions et perspectives



- L'horloge circadienne est-elle dérégulée chez les patients DT2 ?
- Est-ce dû à notre style de vie ?
- Pourrait-on imaginer des traitements pour corriger cette horloge ?



