

# L'association insuline + leptine : un nouveau traitement pour les diabétiques de type 1

Wang MY, et al.

*Leptin therapy in insulin-deficient type I diabetes.*  
*Proc Natl Acad Sci U S A 2010 ; 107 (11) : 4813-9*

Cette étude avait pour objectif de comparer les effets de la leptine et de l'insuline sur un modèle murin de diabète de type 1. Des souris NOD en hyperglycémie ont été séparées en deux groupes et traitées, pour les unes, par une administration continue de leptine (20 µg/h), et pour les autres, par insulinothérapie. Elles ont été comparées à une série d'animaux non traités. Après 12 jours de traitement, il est apparu que les souris traitées par leptine avaient un meilleur équilibre glycémique : baisse plus importante de la glycémie ( $88 \pm$  vs  $160 \pm 32$  mg/dl sous insuline) et amélioration comparable de l'HbA<sub>1c</sub>. Ces souris ont également considérablement réduit leur prise alimentaire, ont davantage maigri ( $-2,0 \pm 1,7$  g vs  $+1,7 \pm 1,2$  g sous insuline) et ont diminué leur masse grasse. La cétonurie a disparu tant sous leptine que sous insuline.

Les différences les plus marquantes entre les souris sous insuline et celles sous leptine concernaient les paramètres lipidiques : outre la diminution importante des acides gras circulants, le traitement par leptine était associé à un effondrement des triglycérides (TG) plasmatiques et à une baisse de la concentration des TG intrahépatiques, ce qui n'était pas observé chez les souris traitées par insuline.

Afin de mieux comprendre les mécanismes anti-lipogéniques de la leptine, le profil d'expression de différents facteurs de transcription et de gènes codant des enzymes de la lipogenèse a été étudié : SREBP-1c, LXRα, FAS et GPAT, tous

acteurs de la lipogenèse, étaient effondrés chez les souris sous leptine mais ne l'étaient pas chez celles traitées par insuline.

Les expressions de 2 facteurs de transcription impliqués dans la synthèse endogène de cholestérol, le SREBP1a et le SREBP2 et de l'enzyme clé de cette voie métabolique, l'HMGCoAréductase, étaient également fortement diminuées sous leptine.

L'AMPKinase activée (phosphorylée) hépatique était plus élevée sous leptine que sous insuline. Ceci suggère que l'action hypolipémiante et anti-lipogénique de la leptine pourrait être en partie liée à une augmentation de la β-oxydation des acides gras.

Les effets favorables de la leptine chez les souris NOD diabétiques ont également été observés chez d'autres souris NOD traitées par l'association d'insuline et de leptine avec de plus faibles doses (doses dégradées de 4,8 à 0,3 mg/j pendant 20 jours) : il a été constaté une nette amélioration de l'équilibre glycémique, et une diminution des paramètres lipidiques.

## Quel intérêt de traiter les patients diabétiques de type 1 par de la leptine ?

Certes, les progrès technologiques récents dans le domaine du diabète (pompe, analogues basales et rapides de l'insuline) ont considérablement amélioré le confort des diabétiques de type 1. Mais, l'insulinothérapie sous-cutanée ne remplacera jamais

la sécrétion physiologique d'insuline par la cellule β. Il persiste chez ces patients une instabilité glycémique qui altère leur qualité de vie. Il existe plusieurs raisons à cela : l'insulinothérapie administrée par voie sous-cutanée ne peut répondre à la fois aux besoins importants des deux types cellulaires « d'amont » que sont les hépatocytes et les cellules α, sans entraîner un surdosage des tissus périphériques « d'aval » que sont les adipocytes et le muscle. Par ailleurs, la stimulation de la lipogenèse par l'insuline alterne avec des périodes de carence où l'on observe une lipolyse, qui contribue à l'afflux d'acide gras dans la circulation, à l'origine d'une insulino-résistance intermittente.

La leptine a des propriétés qui peuvent compenser les insuffisances de l'insulinothérapie sous-cutanée. Le travail présenté ci-dessus le confirme : cette hormone partage avec l'insuline des effets bénéfiques sur le métabolisme glucidique et s'en différencie par ses effets sur le métabolisme lipidique en particulier une inhibition de la lipogenèse hépatique.

L'association des deux hormones permet d'obtenir une stabilité glycémique supérieure à un traitement par insuline seule sans cétonémie, ni activation de la synthèse de cholestérol et de la lipogenèse. Une diminution des complications macro-angiopathiques pourrait être espérée à plus long terme.

La prochaine étape à franchir serait de tester cette association chez l'homme... en attendant le remplacement de la fonction β.

J.-P. R.