CENTRE EUROPÉEN D'ÉTUDE DU DIABÈTE

Laboratoire
Diabète et thérapeutique | DIATHEC
Université de Strasbourg

Nouvelles visions du DT 2
La place de l'épigénétique

Professeur Michel PINGET
Professeur Emérite
Président CeeD, REDOM et ETP Grand Est

CEED Formation · REDOM · Jeunes REDOM EN ALSACE – DIABÈTE | OBÉSITÉ | MALADIES CARDIO-VASCULAIRES · ETP GRAND EST · Les Hôpitaux Universitaires de STRASBOURG

ÉPIGÉNÉTIQUE ET DT2

Introduction

Le DT 2 revisité

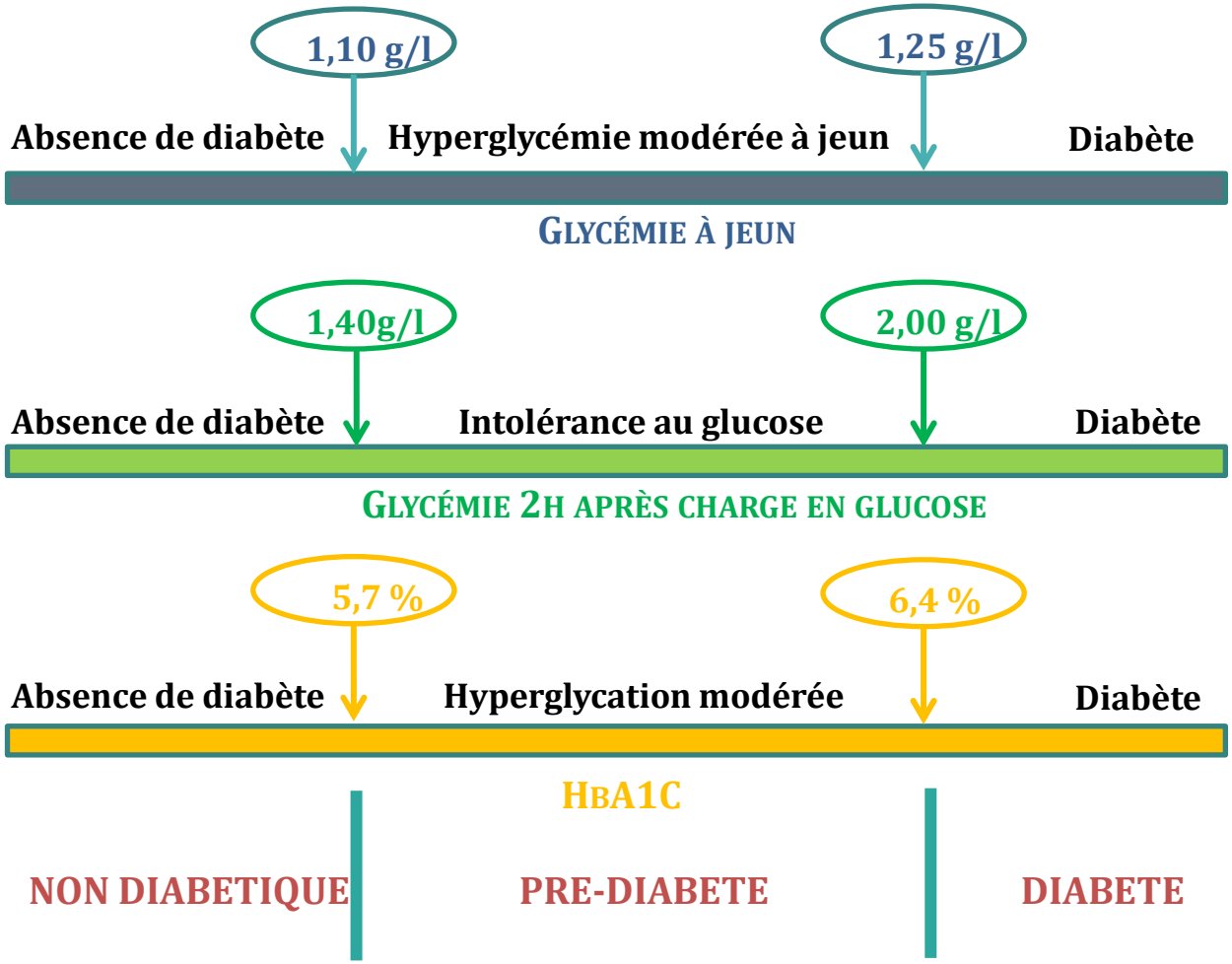
- Le rôle majeur de l'inflammation
  - ❖ Les leçons de la COVID
- Les interactions gènes environnement
  - ❖ Les leçons de la pandémie
- La communication croisée entre organes
  - ❖ Nouvelle approche de la maladie chronique

L'épigénétique et les maladies métaboliques

- Les études d'intervention à court et long terme
- L'épigénétique, un acteur majeur du diabète et de ses complications
- Impact transgénérationnel de l'épigénétique

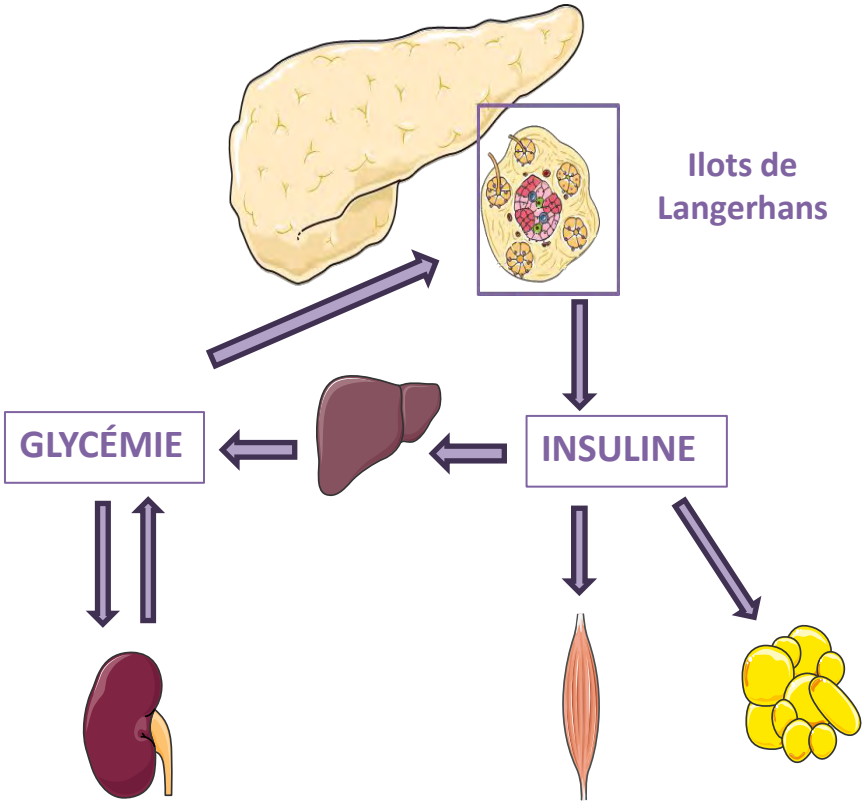
Conclusions

La définition biologique des diabètes



Document confidentiel, diffusion interdite sans accord

L'INSULINE, AU CENTRE DES DÉBATS



PHYSIOPATHOLOGIE DU DT2

DIMINUTION DU NOMBRE DE CELLULES BÊTA FONCTIONNELLES

Responsable d'une insulinopénie progressive

↓

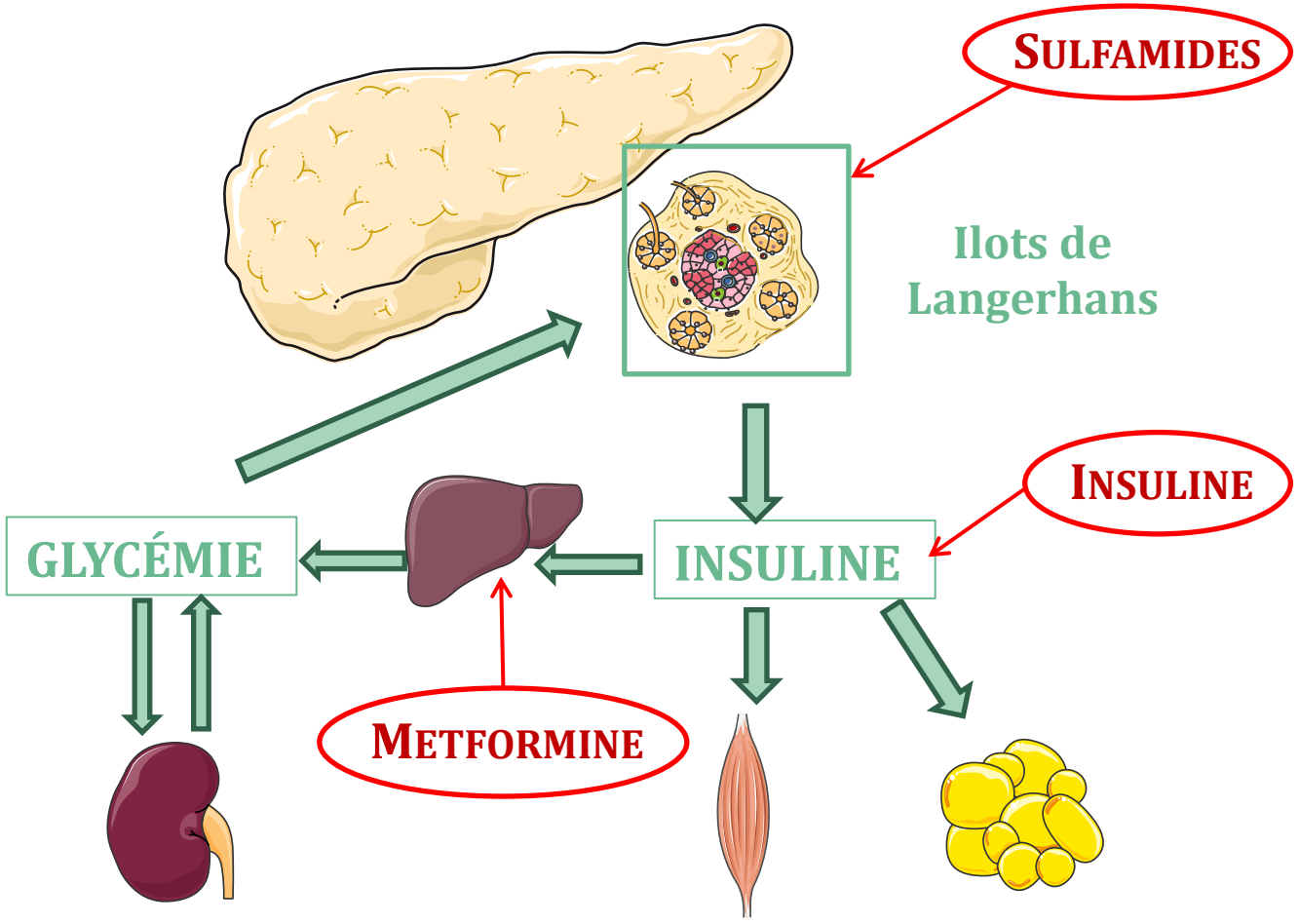
HYPERGLYCÉMIE CHRONIQUE

Augmentation de la production hépatique de glucose

Diminution de la captation musculaire

↓

COMPLICATIONS AIGUES ET CHRONIQUES


SULFAMIDES
Ilots de Langerhans
INSULINE
GLYCÉMIE
INSULINE
METFORMINE

ÉPIGÉNÉTIQUE ET DT2

Introduction

Le DT 2 revisité

- Le rôle majeur de l'inflammation
  - ❖ Les leçons de la COVID
- Les interactions gènes environnement
  - ❖ Les leçons de la pandémie
- La communication croisée entre organes
  - ❖ Nouvelle approche de la maladie chronique

L'épigénétique et les maladies métaboliques

- Les études d'intervention à court et long terme
- L'épigénétique, un acteur majeur du diabète et de ses complications
- Impact transgénérationnel de l'épigénétique

Conclusions

DIABÈTE ET SRAS-COVID19

Le diabète (quelqu'en soit le type) **n'augmente pas le risque d'infection virale**

Le diabète de type 2 (et non de type 1) **est une des co-morbidités associées au risque de formes sévères et mortelles de COVID19**

Il est retrouvé dans

- 10 à 20 % des formes sévères
- 30 à 40 % des décès
- 1 DT2 / 7 COVID positif décèdera

Les facteurs associés au risque d'aggravation au 7ème jour sont

- La présence de complications micro- et macro-angiopathiques
- L'existence d'un SAOS
- Des modifications à l'admission : dyspnée, diminution du DFG, augmentation des enzymes hépatiques et de la CRP
- Équilibre glycémique ?

Ce n'est pas (qu'un) problème
de dysmétabolisme et/ou de dysimmunité

L'INFLAMMATION UN COMMUN DÉNOMINATEUR ?

La première phase d'aggravation de la COVID19 est la conséquence d'un **problème inflammatoire**

Le diabétique de type 2 est en permanence en état pro-inflammatoire, même dès le stade d'insulino-résistance**,** l'homme comme les modèles animaux

- **Rôle des macrophages présents au sein du tissu adipocytaire**
- **L'adaptation cellulaire à l'hyperglycémie passe par une augmentation du stress oxydatif et une inflammation chronique**
- **L'inflammation est, avant les anomalies métaboliques, la cause principale de la perte de fonctionnalité des îlots au cours de l'histoire naturelle du DT2**
- **La dysfonction endothéliale, à l'origine des atteintes cardiovasculaires notamment, correspond à une atteinte inflammatoire**
- **L'inflammation est la cause 1ère des échecs d'allotransplantation d'îlots de Langerhans**

La fragilité du DT2 face à la COVID19
est très probablement de nature inflammatoire

PHYSIOPATHOLOGIE DU DT2

DIMINUTION DU NOMBRE DE CELLULES BÊTA FONCTIONNELLES

Responsable d'une insulinopénie progressive

↓

HYPERGLYCÉMIE CHRONIQUE

Augmentation de la production hépatique de glucose

Diminution de la captation musculaire

↓

COMPLICATIONS AIGUES ET CHRONIQUES

PHYSIOPATHOLOGIE DU DT2

DIMINUTION DU NOMBRE DE CELLULES BÊTA FONCTIONNELLES

Origine inflammatoire et métabolique

Responsable d'une insulinopénie progressive

HYPERGLYCÉMIE CHRONIQUE

Augmentation de la production hépatique de glucose

Diminution de la captation musculaire

ÉTAT PRO-INFLAMMATOIRE

Modifications épigénétiques

COMPLICATIONS AIGUES ET CHRONIQUES

ÉPIGÉNÉTIQUE ET DT2

Introduction

Le DT 2 revisité

- Le rôle majeur de l'inflammation
  - ❖ Les leçons de la COVID
- Les interactions gènes environnement
  - ❖ Les leçons de la pandémie
- La communication croisée entre organes
  - ❖ Nouvelle approche de la maladie chronique

L'épigénétique et les maladies métaboliques

- Les études d'intervention à court et long terme
- L'épigénétique, un acteur majeur du diabète et de ses complications
- Impact transgénérationnel de l'épigénétique

Conclusions

Prévalence du diabète en France

Chiffre officiel (Assurance Maladie) :

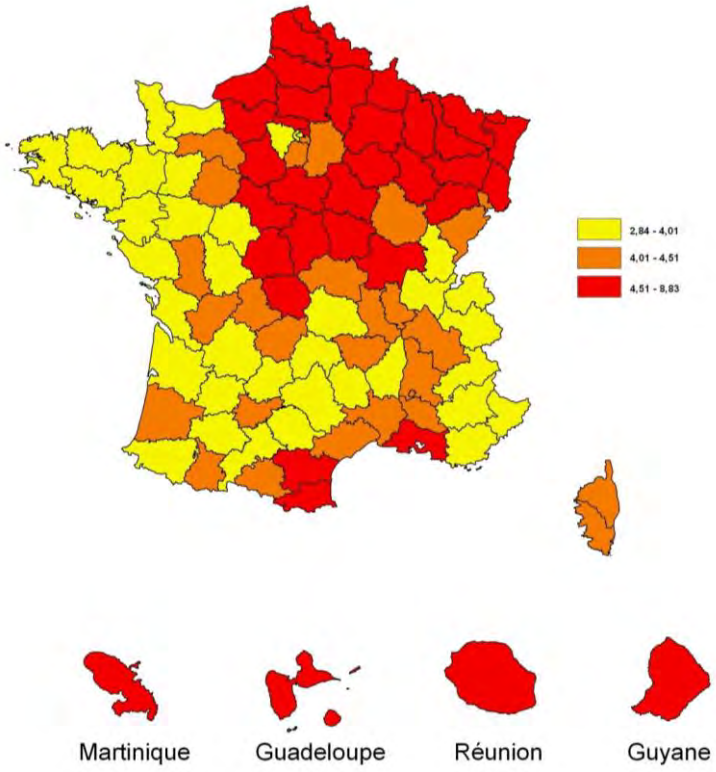
Sujets recevant des médicaments pour le diabète : **5,2 % soit 3M5**

Enquête ESTEBAN :

- Diabètes non traités par médicaments : 1,2 %
- Diabètes méconnus : 1,7 %

Prévalence réelle : **8,1 % soit 5M**

DES INÉGALITÉS GÉOGRAPHIQUES DE PRÉVALENCE DU DIABÈTE EN 2009 ENTRE DÉPARTEMENTS



SANTE PUBLIQUE FRANCE

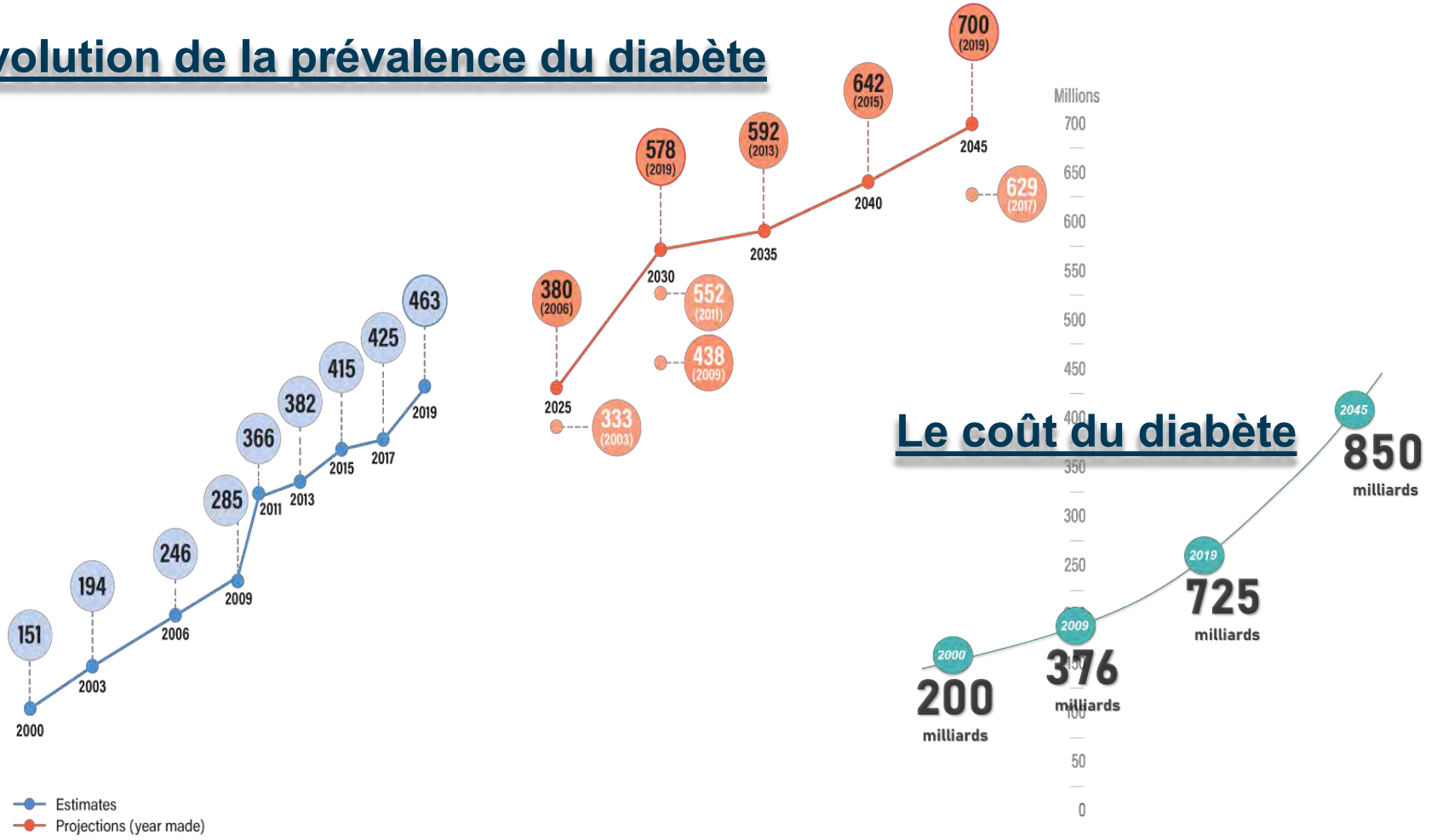
Il existe une très grande disparité selon les régions qui continue à s'aggraver.

En prenant en compte les chiffres, sous-estimés, de l'assurance maladie (soit une moyenne de 5,2 %), on peut distinguer en France :

- **Les régions à très haute prévalence** (entre 7,5 et 9,6 %) avec en ordre décroissant la Réunion (1ère région de France), la Guadeloupe, La Martinique et Guyane
- **Les régions à haute prévalence** (entre 5 et 6,5 %) comprenant les Hauts de France, la Grand Est, l'Ile de France, le Centre-Val de Loire et la Bourgogne Franche-Comté
- **Les régions à prévalence modérée** (entre 4,5 % et 4.9 %), à savoir Provence-Côtes d'Azur, Normandie, Auvergne et Rhône-Alpes, Occitanie et Nouvelle Aquitaine
- La Corse (4,3 %), les Pays de la Loire (4,1 %) et surtout la Bretagne (3,4 %) avec **une prévalence faible.**

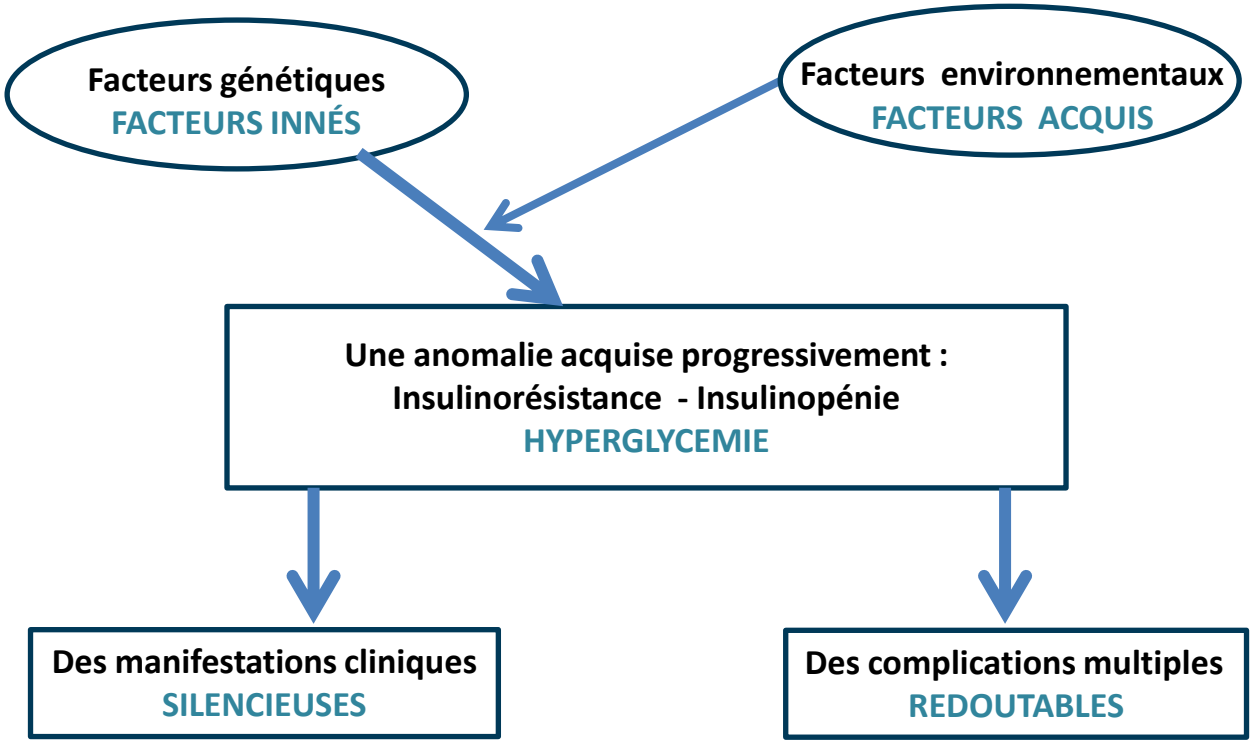
Les chiffres qui prouvent la pandémie

Evolution de la prévalence du diabète

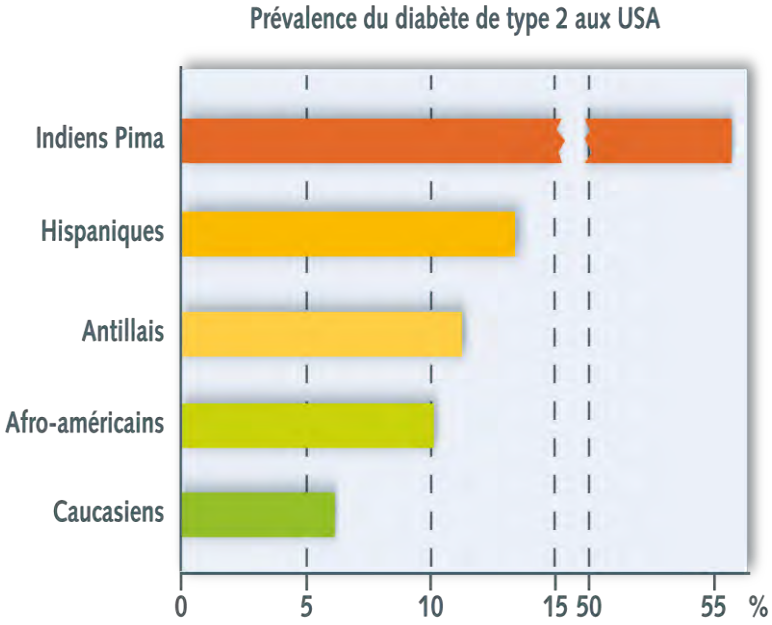


Le coût du diabète

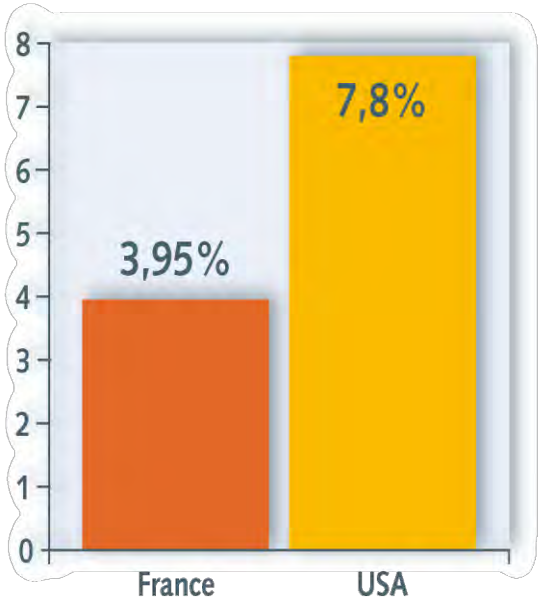
LE DIABÈTE DE TYPE 2 : LE MODÈLE DE MALADIE CHRONIQUE



LE POIDS DES GÈNES

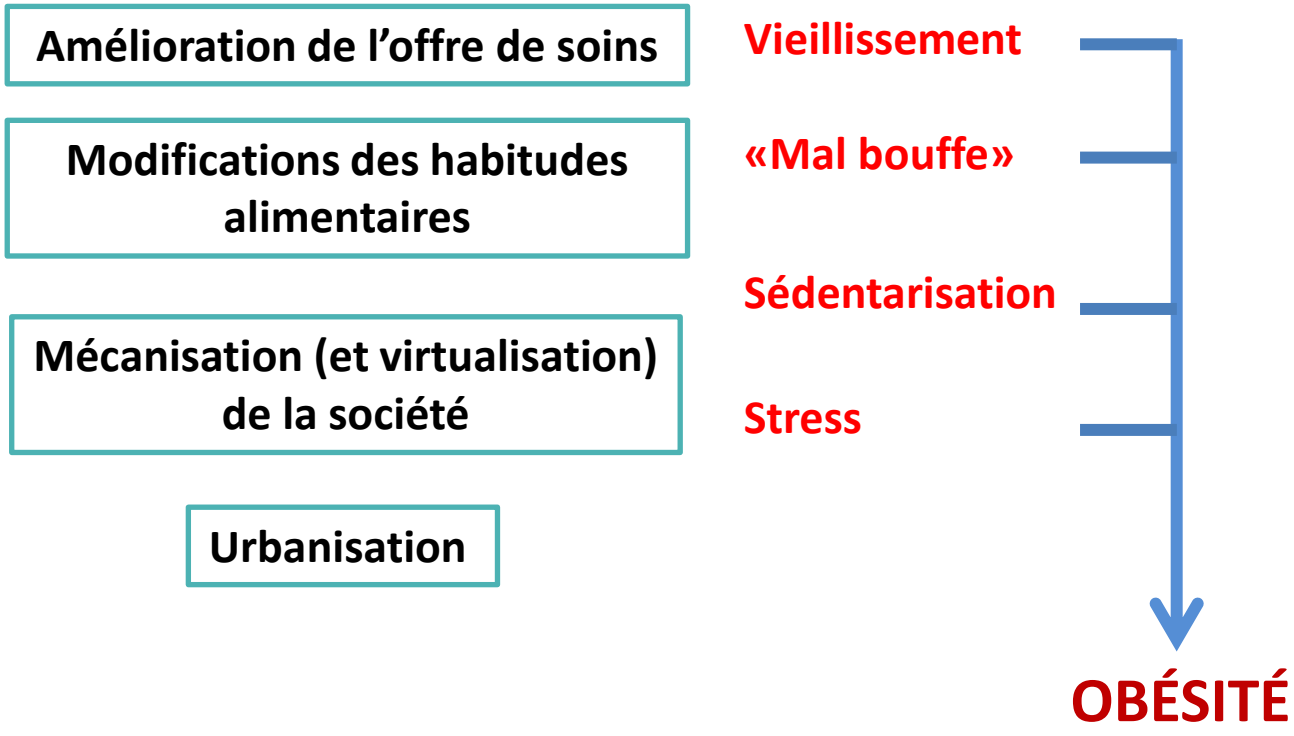


L'INFLUENCE DU MODE DE VIE



Prévalence du DT2 chez les caucasiens en France et aux Etats-Unis (%)

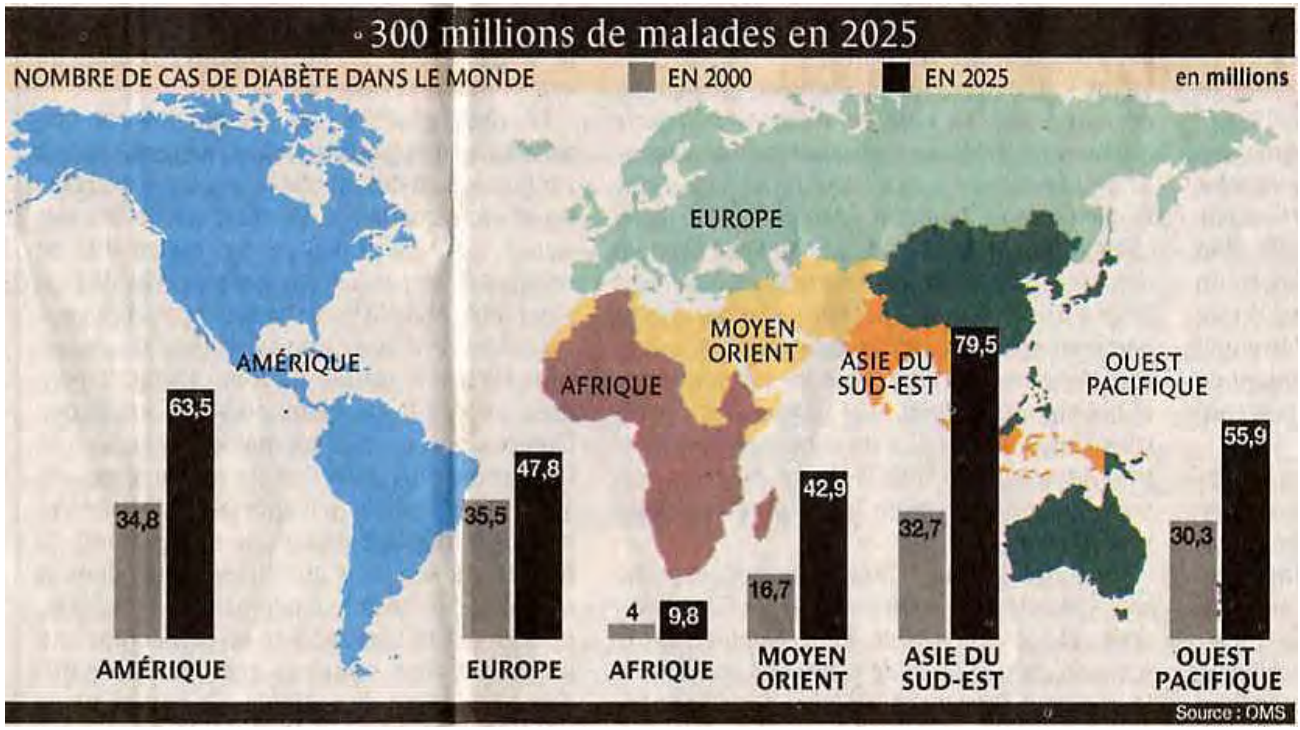
LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX



LES INTERACTIONS GÈNES-ENVIRONNEMENT

- **La conséquence de l'abondance**
- L'expression d'une rupture du mode de vie
- La conséquence des grands drames

PRÉVALENCE DU DIABÈTE DE TYPE 2 AU SEIN DE L'IDF EN 2000 ET PRÉVISIONS 2025



LES INTERACTIONS GÈNES-ENVIRONNEMENT

- La conséquence de l'abondance
- **L'expression d'une rupture du mode de vie**
- La conséquence des grands drames

L'EXEMPLE DU CAMBODGE

LES INTERACTIONS GÈNES-ENVIRONNEMENT

- La conséquence de l'abondance
- L'expression d'une rupture du mode de vie
- **La conséquence des grands drames**

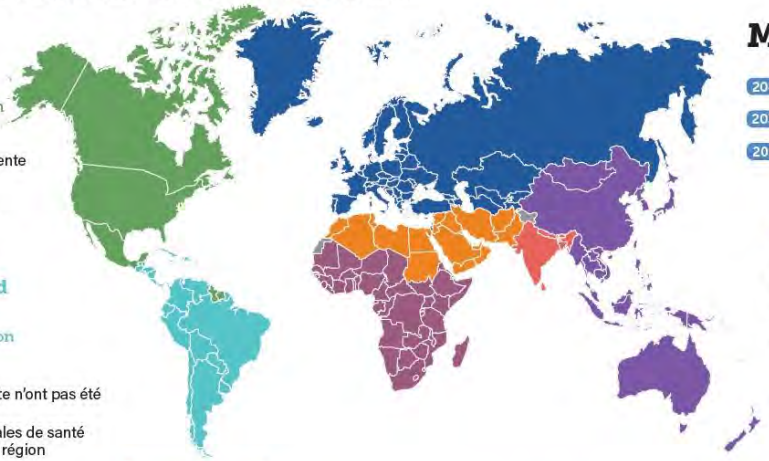
ATLAS DU DIABÈTE DE LA FID

9ème édition 2019

International Diabetes Federation

Aperçu **MONDIAL**

Nombre d'adultes (20 à 79 ans) atteints de diabète dans le monde



Amérique du Nord & Caraïbes

2045 63 millions
2030 56 millions
2019 48 millions

↑ 33% augmentation

- 1 adulte sur 6 dans cette région présente un risque de diabète de type 2
- Cette région représente 43 % des dépenses de santé dues au diabète

Amérique Centrale et du Sud

2045 49 millions
2030 40 millions
2019 32 millions

↑ 55% augmentation

- 2 personnes sur 5 atteintes de diabète n'ont pas été diagnostiquées
- Seulement 9% des dépenses mondiales de santé dues au diabète sont issues de cette région

Afrique

2045 47 millions
2030 29 millions
2019 19 millions

↑ 143% augmentation

- 3 personnes sur 5 atteintes de diabète n'ont pas été diagnostiquées
- 3 décès sur 4 dus au diabète concernaient des personnes de moins de 60 ans

Moyen Orient & Afrique du Nord

2045 108 millions
2030 76 millions
2019 55 millions

↑ 96% augmentation

- 1 personne sur 8 est atteinte de diabète
- 1 décès sur 2 dus au diabète concernaient des personnes de moins de 60 ans

Asie du Sud-Est

2045 153 millions
2030 115 millions
2019 88 millions

↑ 74% augmentation

- 1 adulte sur 5 atteint de diabète vit dans cette région
- 1 enfant naissant en vie sur 4 est affecté par l'hyperglycémie pendant la grossesse

MONDE

2045 700 millions
2030 578 millions
2019 463 millions

↑ 51% augmentation

Europe

2045 68 millions
2030 66 millions
2019 59 millions

↑ 15% augmentation

- 1 enfant naissant en vie sur 6 est affecté par l'hyperglycémie pendant la grossesse
- La Région enregistre le plus grand nombre d'enfants et d'adolescents (0 à 19 ans) atteints de diabète de type 1 – 297.000 au total

Pacifique Occidental

2045 212 millions
2030 197 millions
2019 163 millions

↑ 31% augmentation

- 1 adulte sur 3 atteint de diabète vit dans cette région
- 1 décès sur 3 du au diabète se produit dans cette région

LES MALADIES CHRONIQUES DU 21ÈME SIÈCLE

Organisation génétique → survie individuelle et de l'espèce

Facteurs de risque environnementaux mémorisés

Privation alimentaire et dépenses énergétiques

LES MALADIES CHRONIQUES DU 21ÈME SIÈCLE

Organisation génétique → survie individuelle et de l'espèce

Facteurs de risque environnementaux mémorisés

Privation alimentaire et dépenses énergétiques

Expression phénotypique → mécanismes de survie

Stockage et épargne du glucose et du sel

Obésité, rétention sodée

LES MALADIES CHRONIQUES DU 21ÈME SIÈCLE

Organisation génétique → survie individuelle et de l'espèce

Facteurs de risque environnementaux mémorisés

Privation alimentaire et dépenses énergétiques

Expression phénotypique → mécanismes de survie

Stockage et épargne du glucose et du sel

Obésité, rétention sodée

Modifications brutales de l'environnement humanitaire

Excès de consommation de graisse, sucre et sel

Réduction des dépenses énergétiques

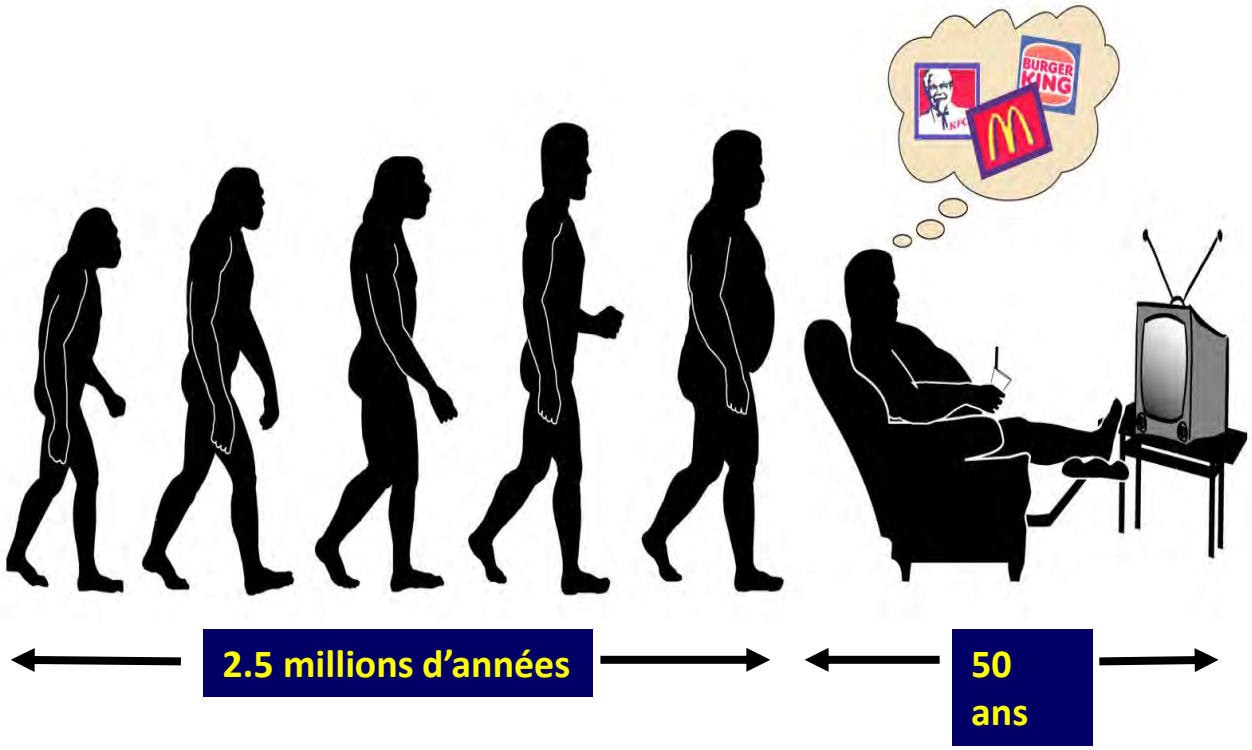
LES MALADIES CHRONIQUES DU 21ÈME SIÈCLE

Organisation génétique → survie individuelle et de l'espèce
Facteurs de risque environnementaux mémorisés
Privation alimentaire et dépenses énergétiques

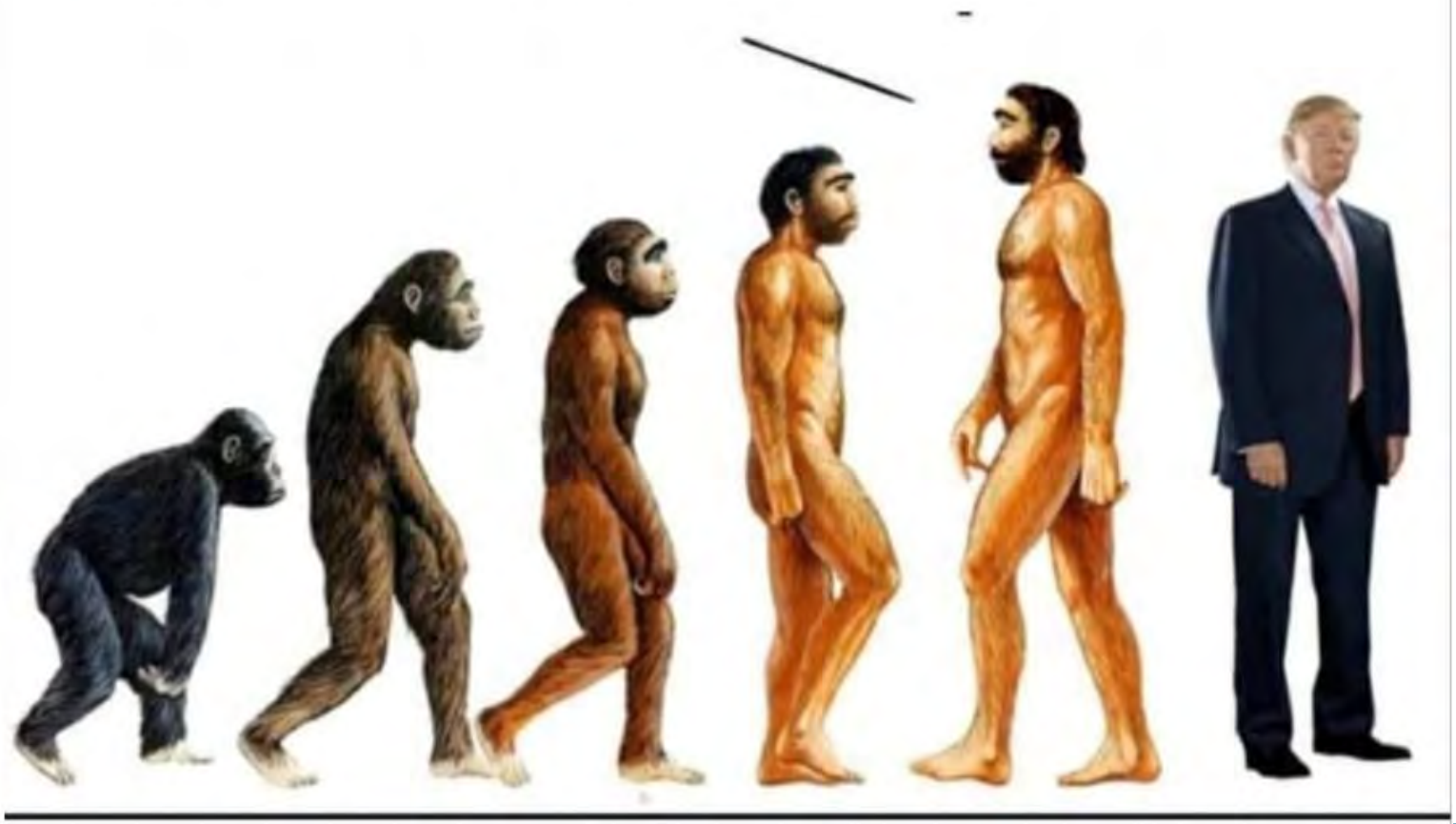
Expression phénotypique → mécanismes de survie
Stockage et épargne du glucose et du sel
Obésité, rétention sodée

Modifications brutales de l'environnement humanitaire
Excès de consommation de graisse, sucre et sel
Réduction des dépenses énergétiques

Rupture de l'équilibre organisation génétique – environnement
DIABÈTE, OBÉSITÉ, HTA …..


BURGER KING
2.5 millions d'années
50 ans

Demi-tour. On a merdé.



ÉPIGÉNÉTIQUE ET DT2

Introduction

Le DT 2 revisité

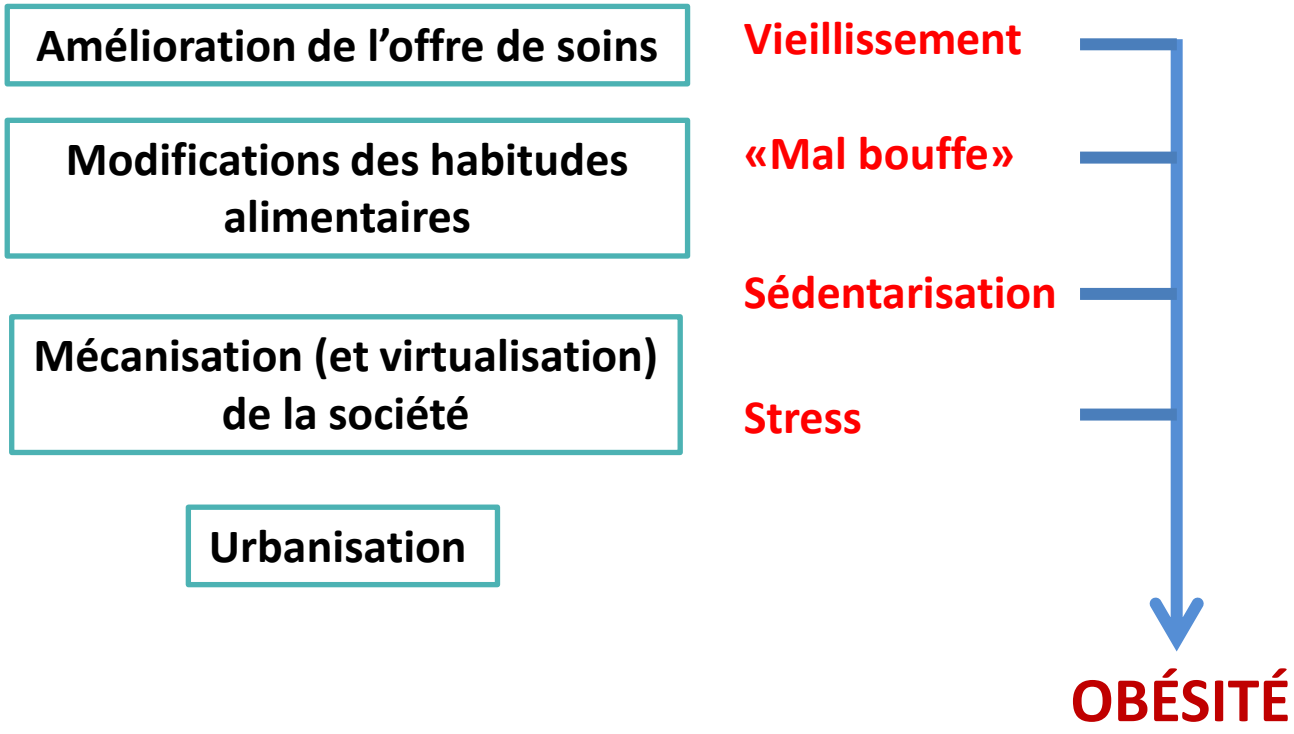
- Le rôle majeur de l'inflammation
  - ❖ Les leçons de la COVID
- Les interactions gènes environnement
  - ❖ Les leçons de la pandémie
- La communication croisée entre organes
  - ❖ Nouvelle approche de la maladie chronique

L'épigénétique et les maladies métaboliques

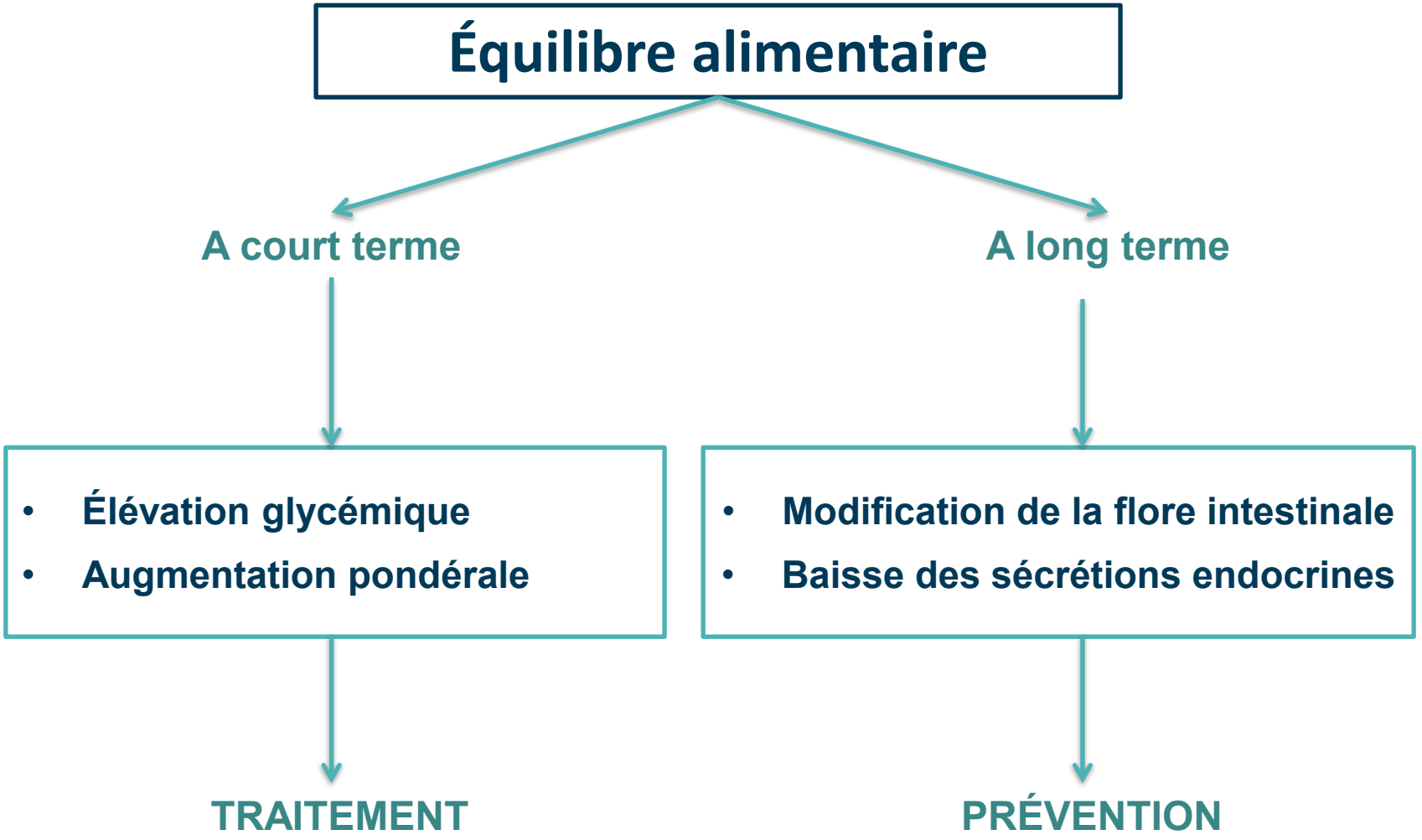
- Les études d'intervention à court et long terme
- L'épigénétique, un acteur majeur du diabète et de ses complications
- Impact transgénérationnel de l'épigénétique

Conclusions

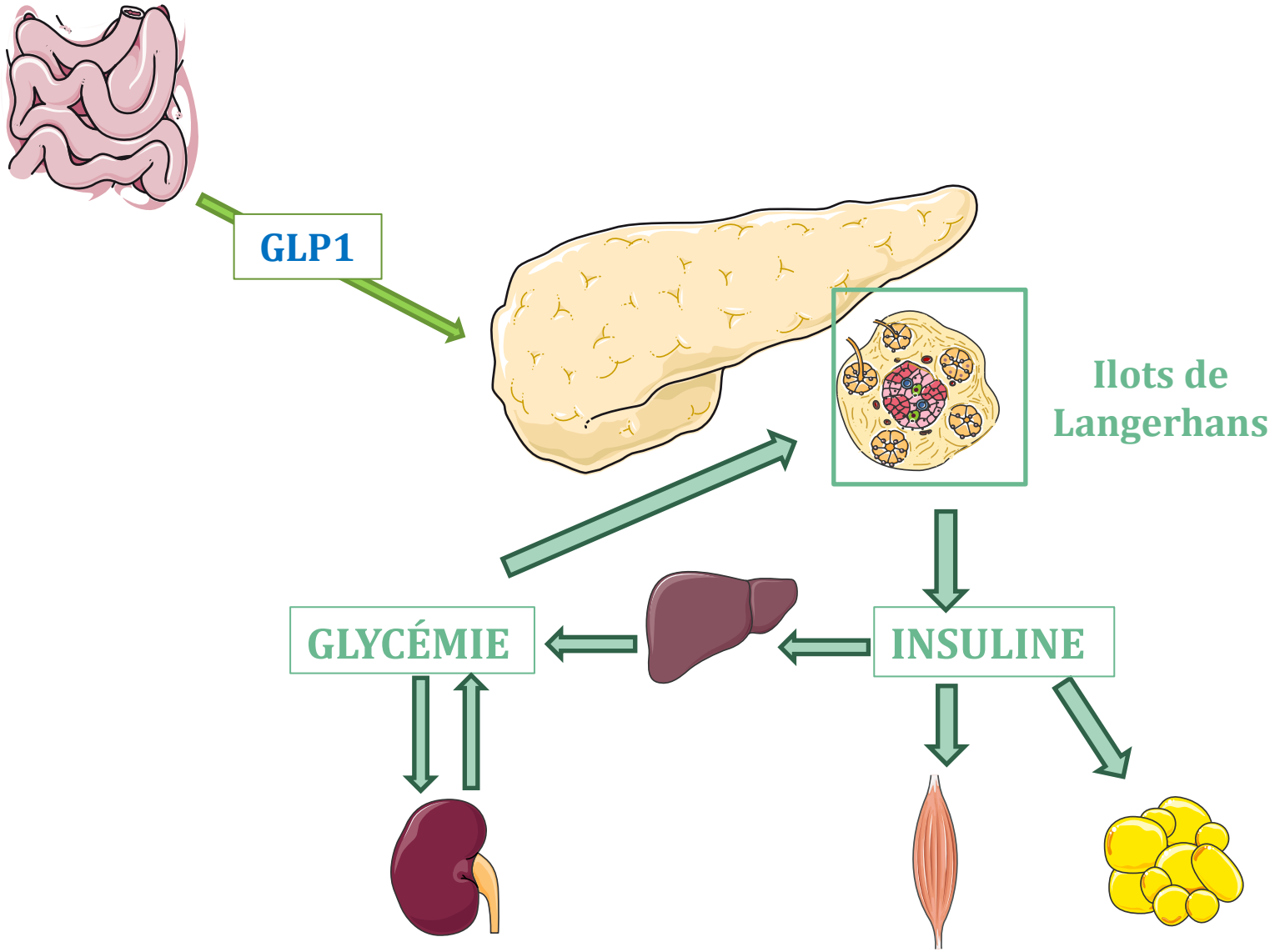
LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX



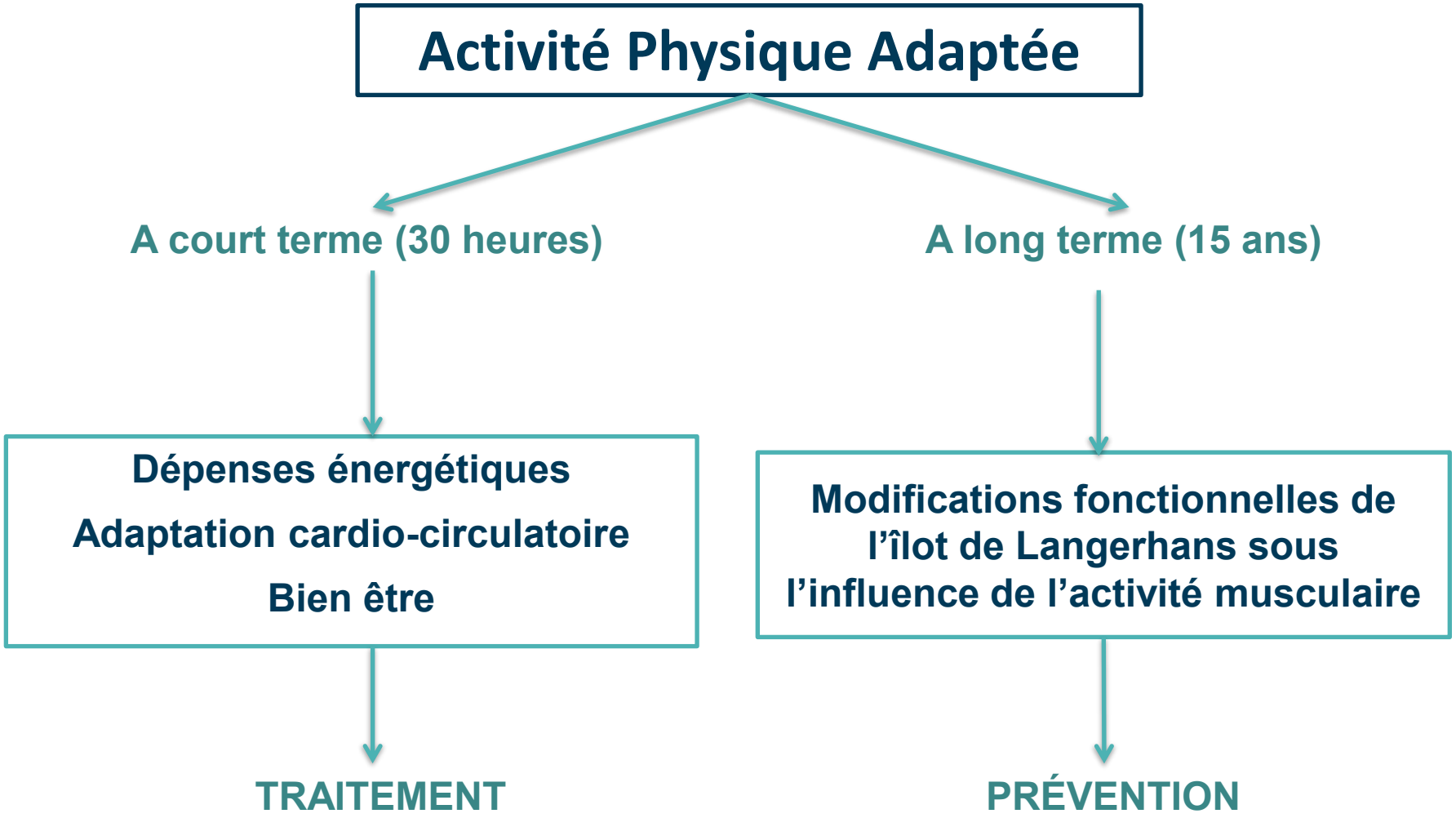
EQUILIBRE ALIMENTAIRE ET PRÉVENTION DU DIABÈTE



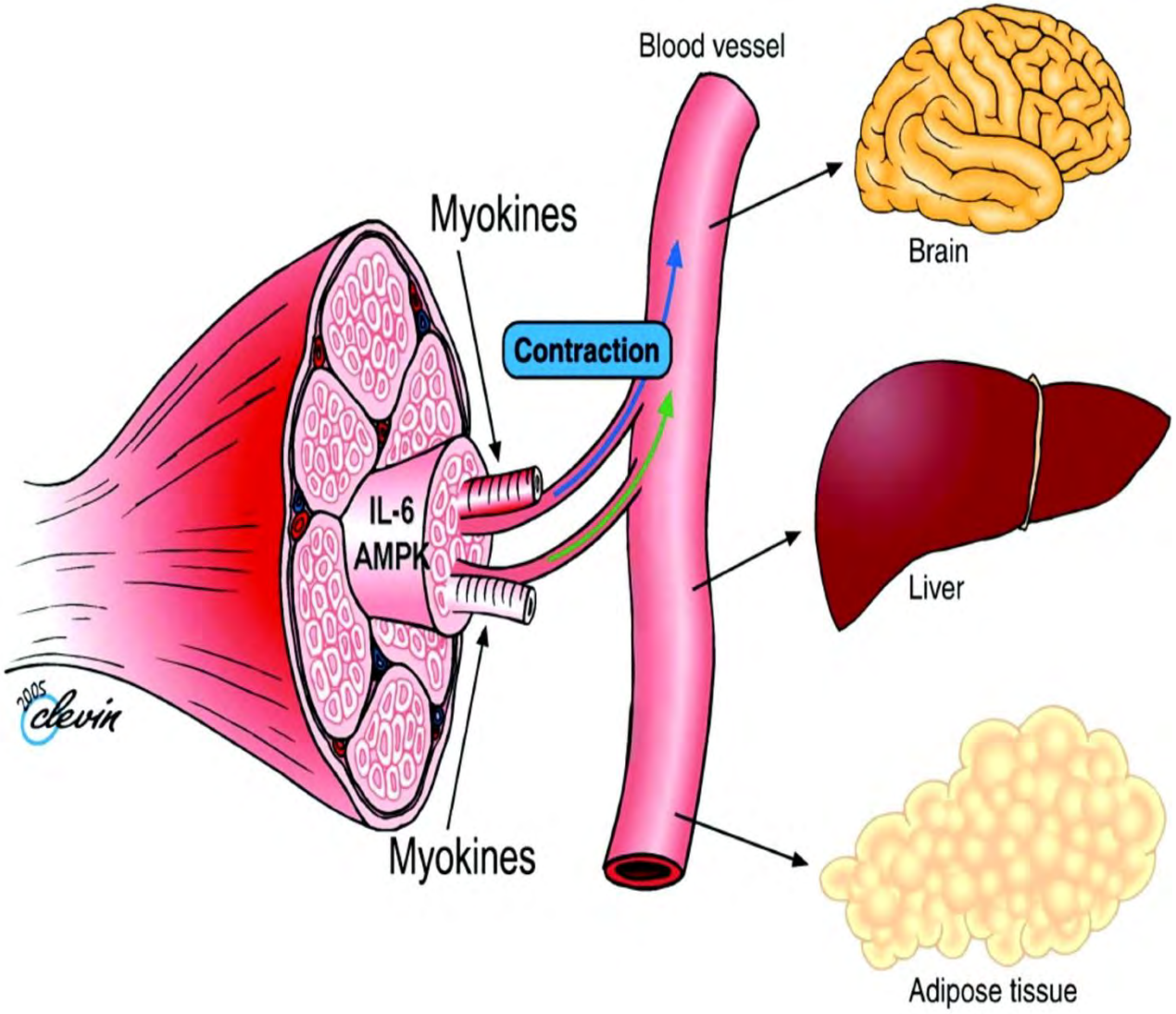
LA COMMUNICATION CROISÉE INTESTIN - PANCRÉAS



LES BÉNÉFICES ATTENDUS DE L'APA



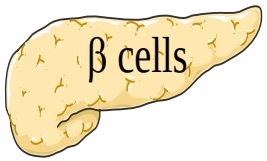
Le muscle un organe endocrine: Notion de myokine



LE PROFIL ET L'ACTION DES MYOKINES DIFFÈRENT EN FONCTION DE L'ÉTAT DU MUSCLE

Sujet sain

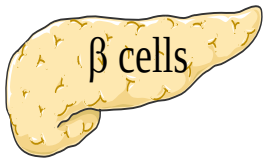
Myokines



↑ **Survie**
Sécrétion d'insuline

Sujet insulino-résistant

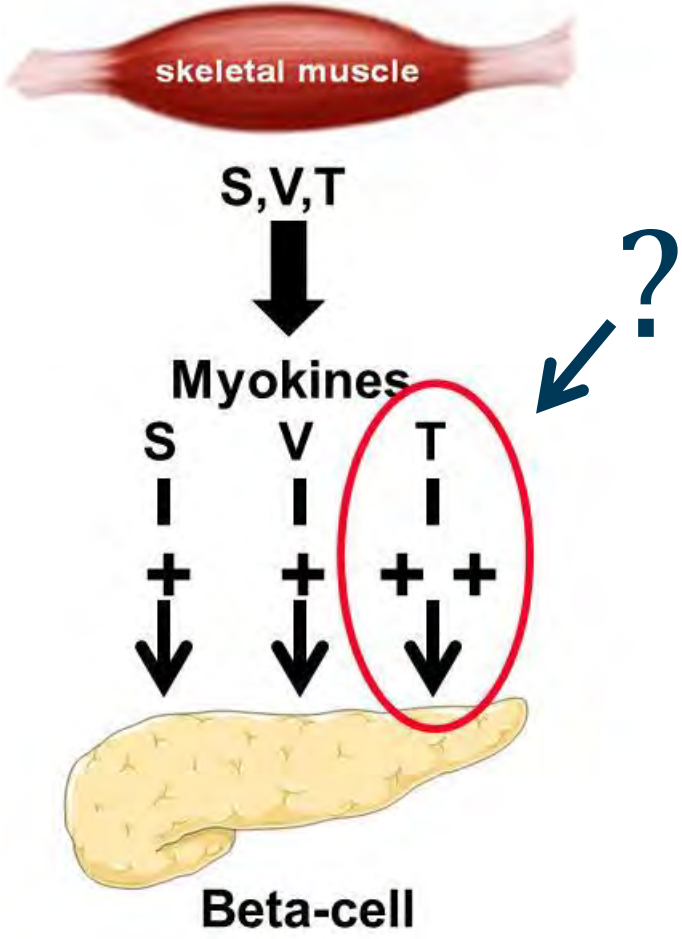
Myokines

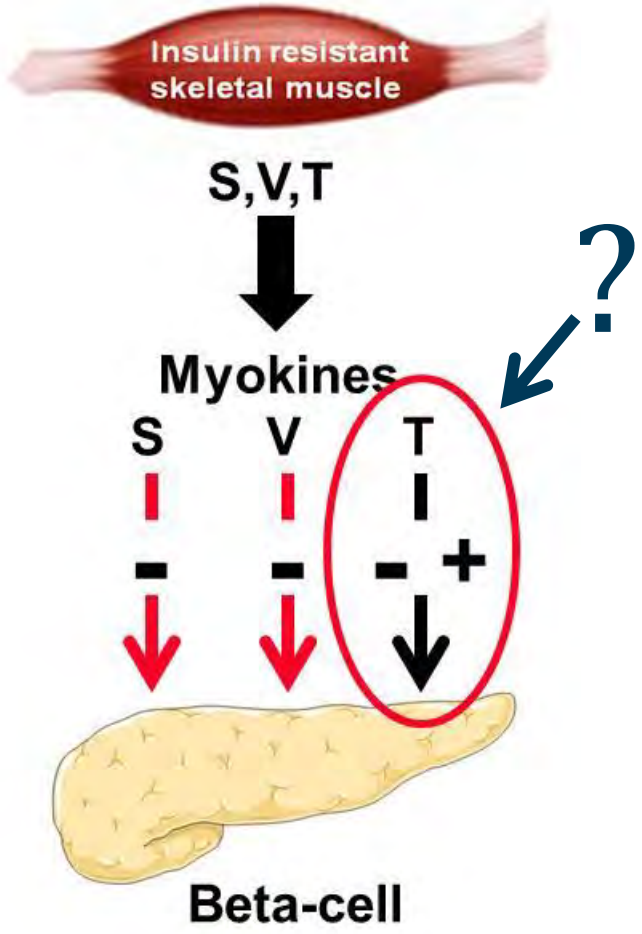


↓ **Survie**
Prolifération
Sécrétion d'insuline

Muscle Type I **Muscle Type II**

Le profil et l'action des myokines diffèrent en fonction du type de muscle

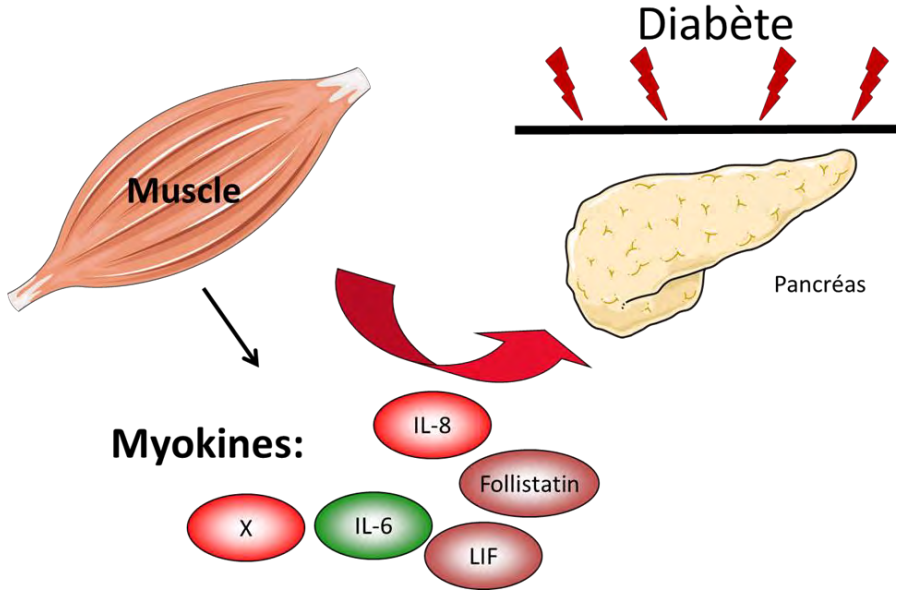




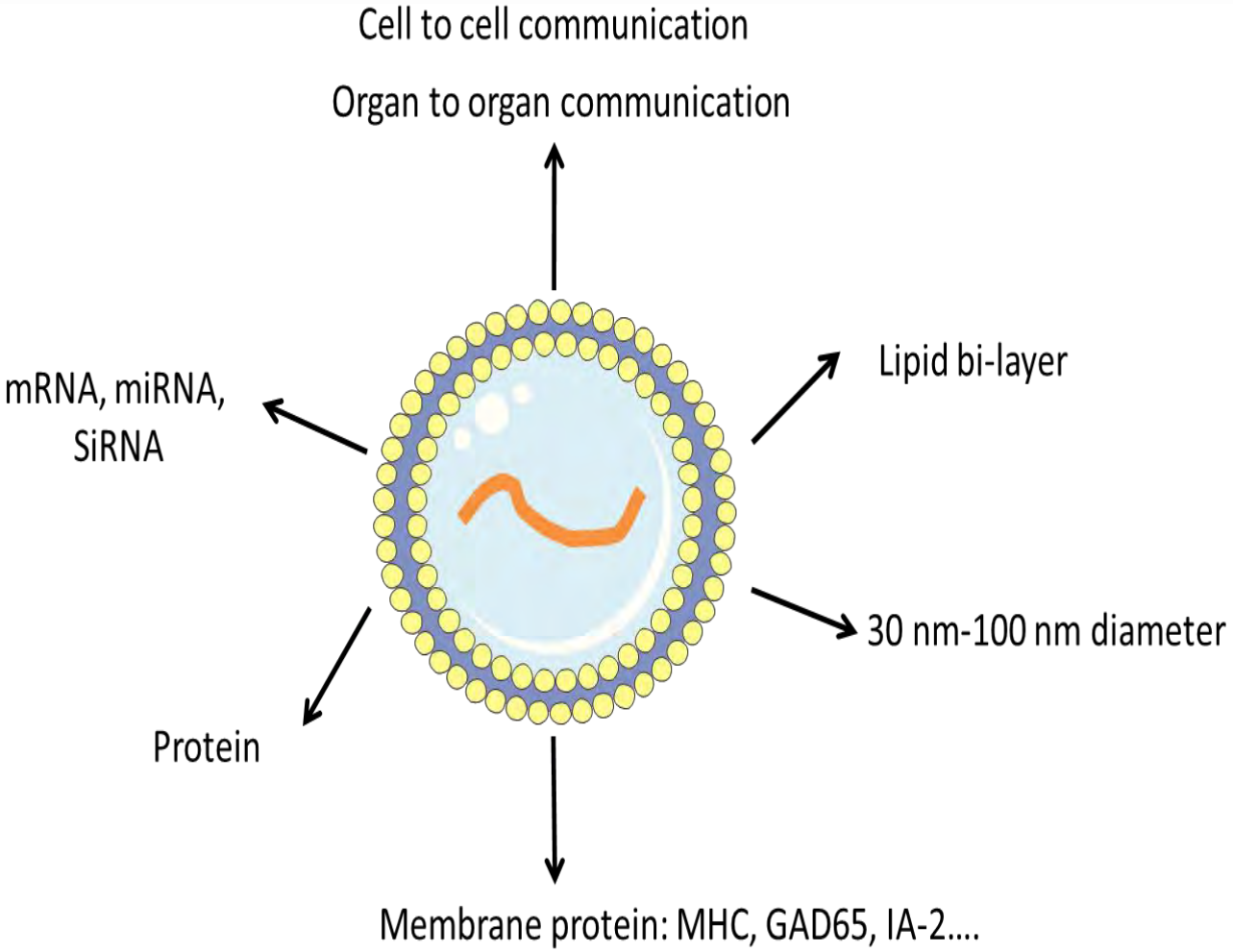
NOS TRAVAUX DE RECHERCHE

Les données expérimentales :

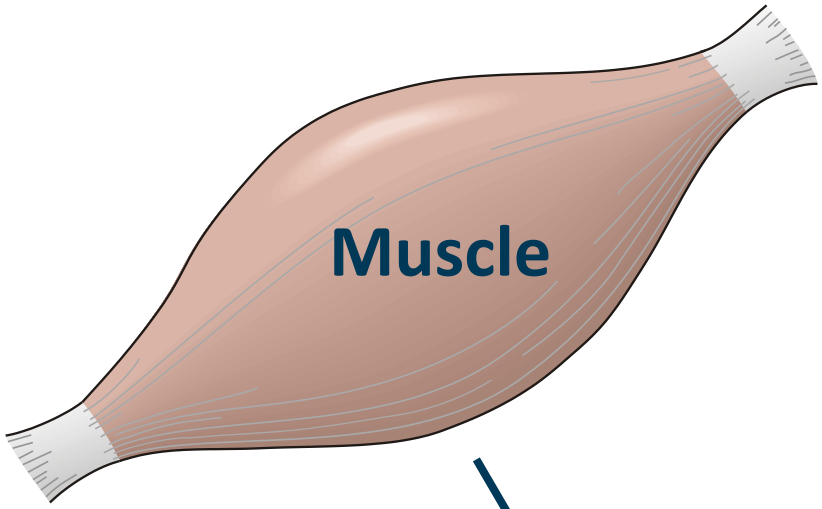
- Isolement et caractérisation de produits issus du muscle : myokines et exosomes
- Sélection de produits ayant un effet intéressant sur le pancréas
- Mise en évidence du fort potentiel thérapeutique de la « myokine X »
  - ✓ POC sur l'amélioration des résultats de l'allotransplantation
  - ✓ POC sur le prévention du DT2 et de ses complications
- Dépôt d'un brevet sur les effets de la myokine X dans les diabètes



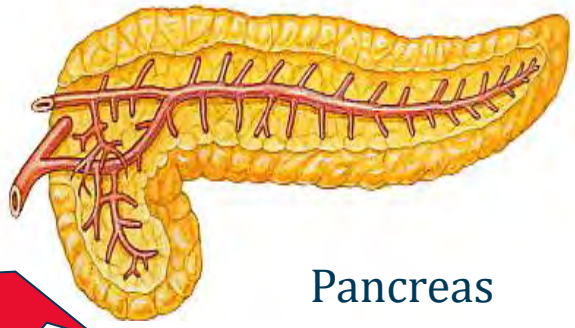
COMMUNICATION CROISÉE MUSCLE - PANCRÉAS : LES EXOSOMES



Identification des facteurs positifs du secrétome musculaire

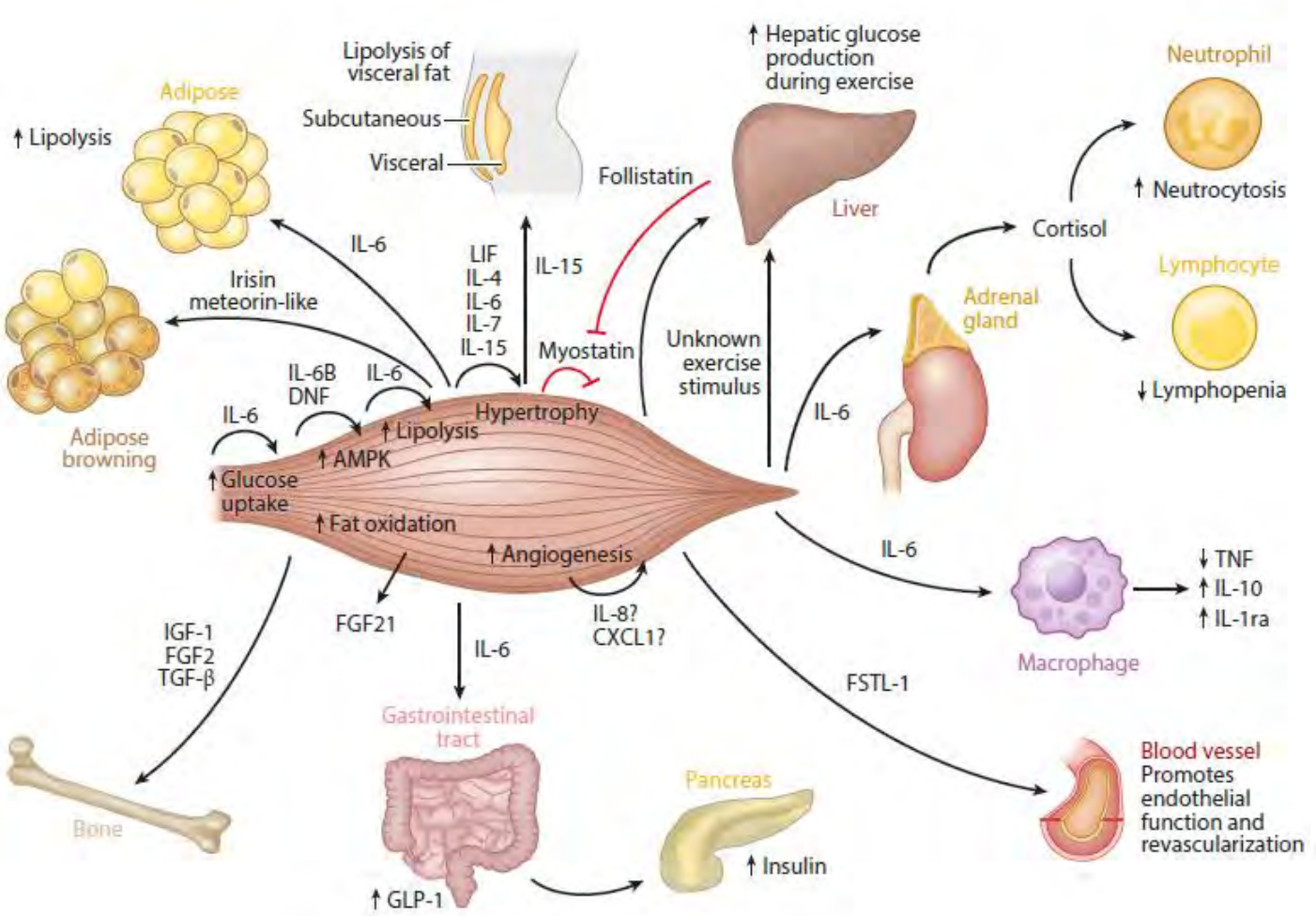


Diabète

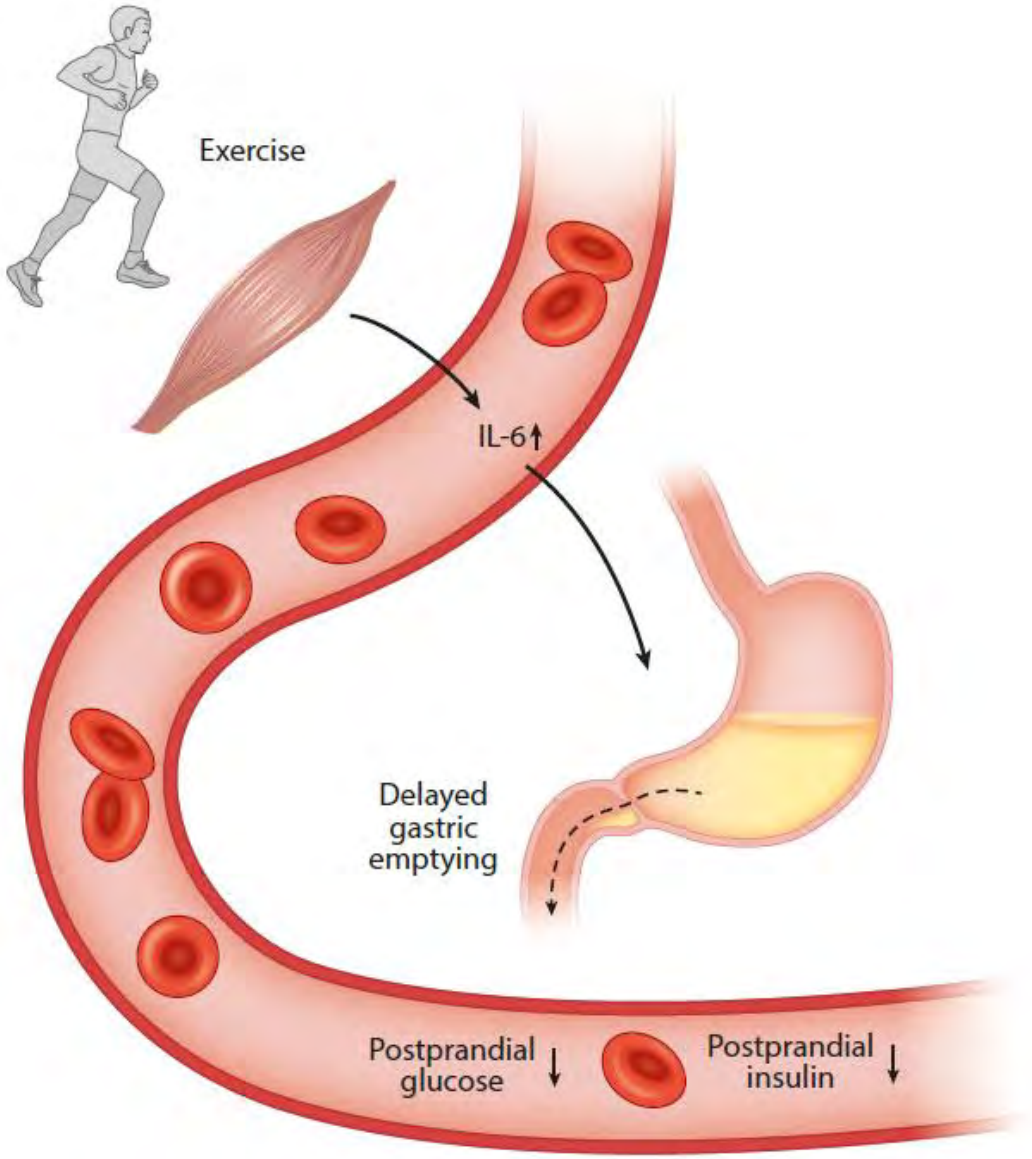


Myokines:

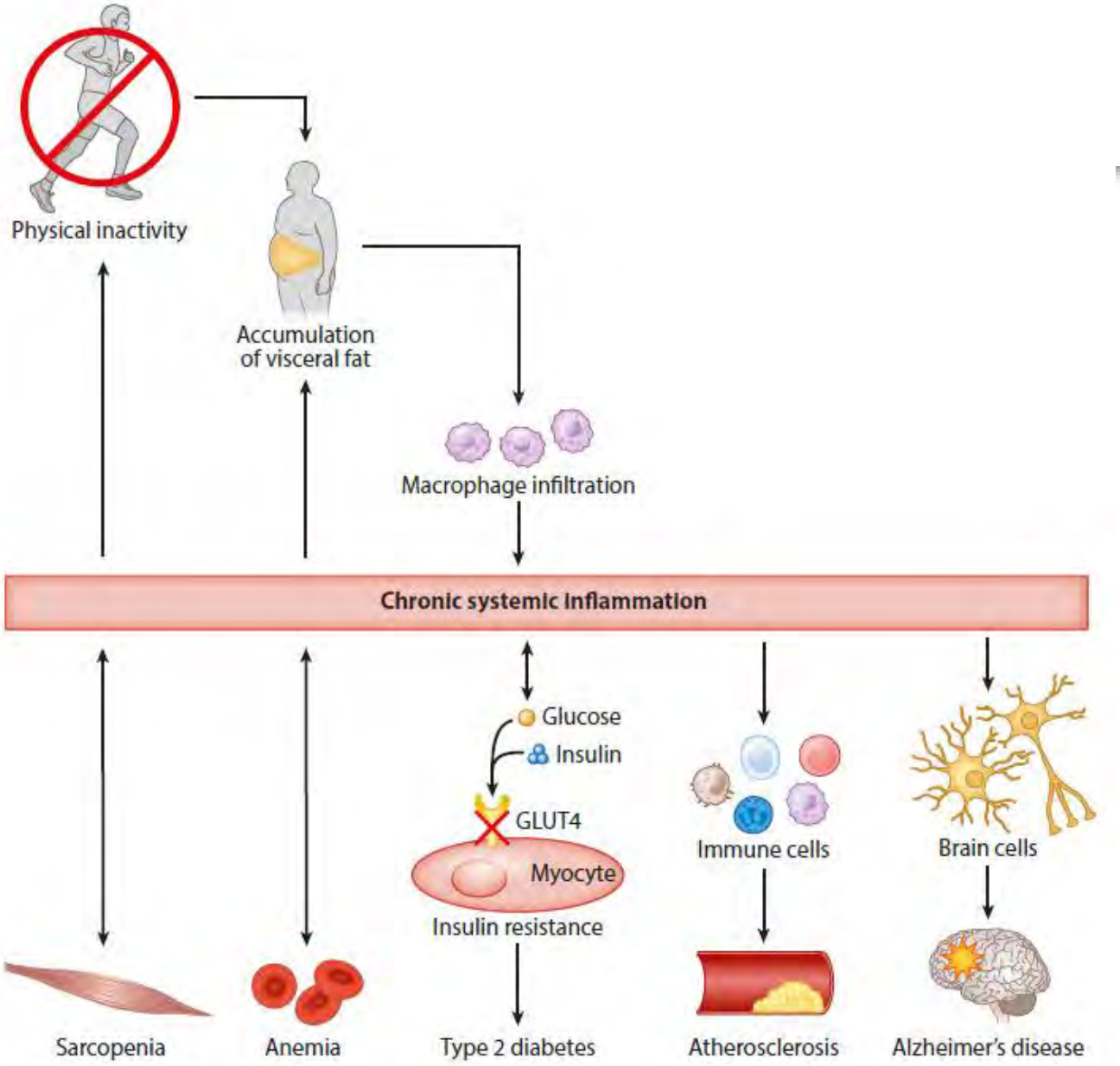
- IL-8
- exosomes
- Follistatin
- exosomes
- X
- IL-6
- exosomes
- LIF



The Physiology of Optimizing Health with a Focus on Exercise as Medicine
Bente Klarlund Pedersen
Annu. Rev. Physiol. 2019



The Physiology of Optimizing Health with a Focus on Exercise as Medicine
Bente Klarlund Pedersen
Annu. Rev. Physiol. 2019

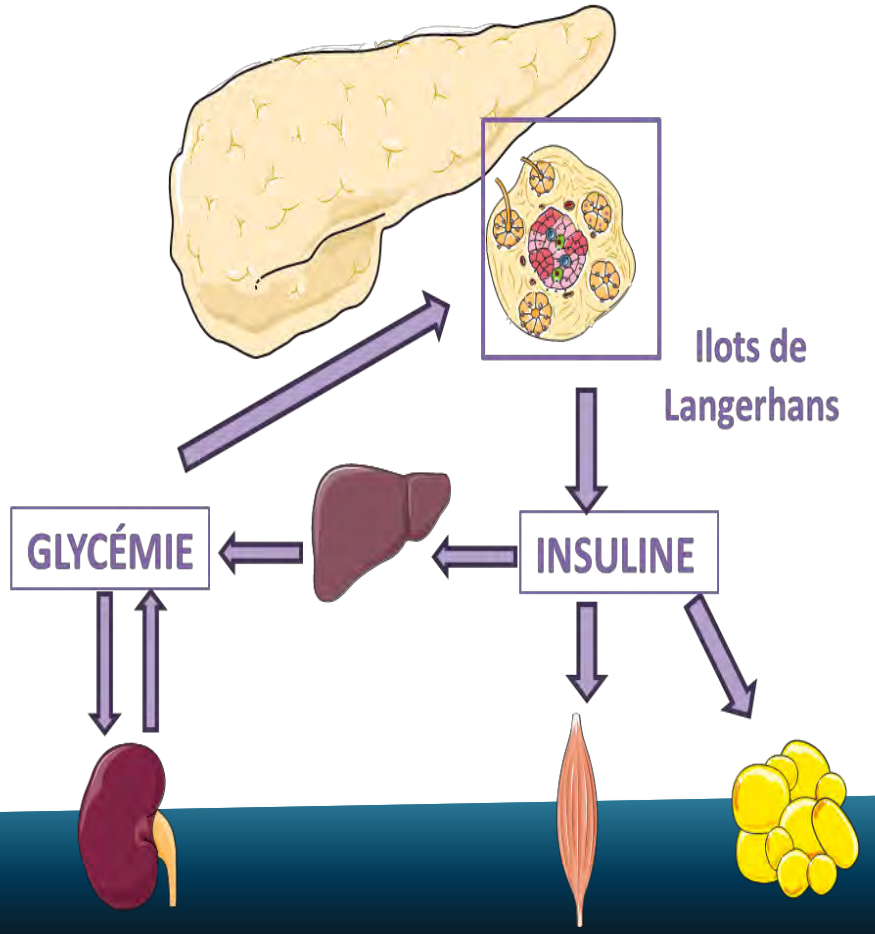


The Physiology of Optimizing Health with a Focus on Exercise as Medicine
Bente Klarlund Pedersen
Annu. Rev. Physiol. 2019

Incrétines Myokines Hépatokines Adipokines

CONTRÔLE NERVEUX

CONTRÔLE HORMONAL + ÉCHANGES DE MATÉRIEL GÉNÉTIQUE



CEED
CENTRE EUROPÉEN D'ÉTUDE DU DIABÈTE

ÉPIGÉNÉTIQUE ET DT2

Introduction

Le DT 2 revisité

- Le rôle majeur de l'inflammation
  - ❖ Les leçons de la COVID
- Les interactions gènes environnement
  - ❖ Les leçons de la pandémie
- La communication croisée entre organes
  - ❖ Nouvelle approche de la maladie chronique

L'épigénétique et les maladies métaboliques

- Les études d'intervention à court et long terme
- L'épigénétique, un acteur majeur du diabète et de ses complications
- Impact transgénérationnel de l'épigénétique

Conclusions

Impact du traitement intensif du diabète
Résumé des principaux essais cliniques

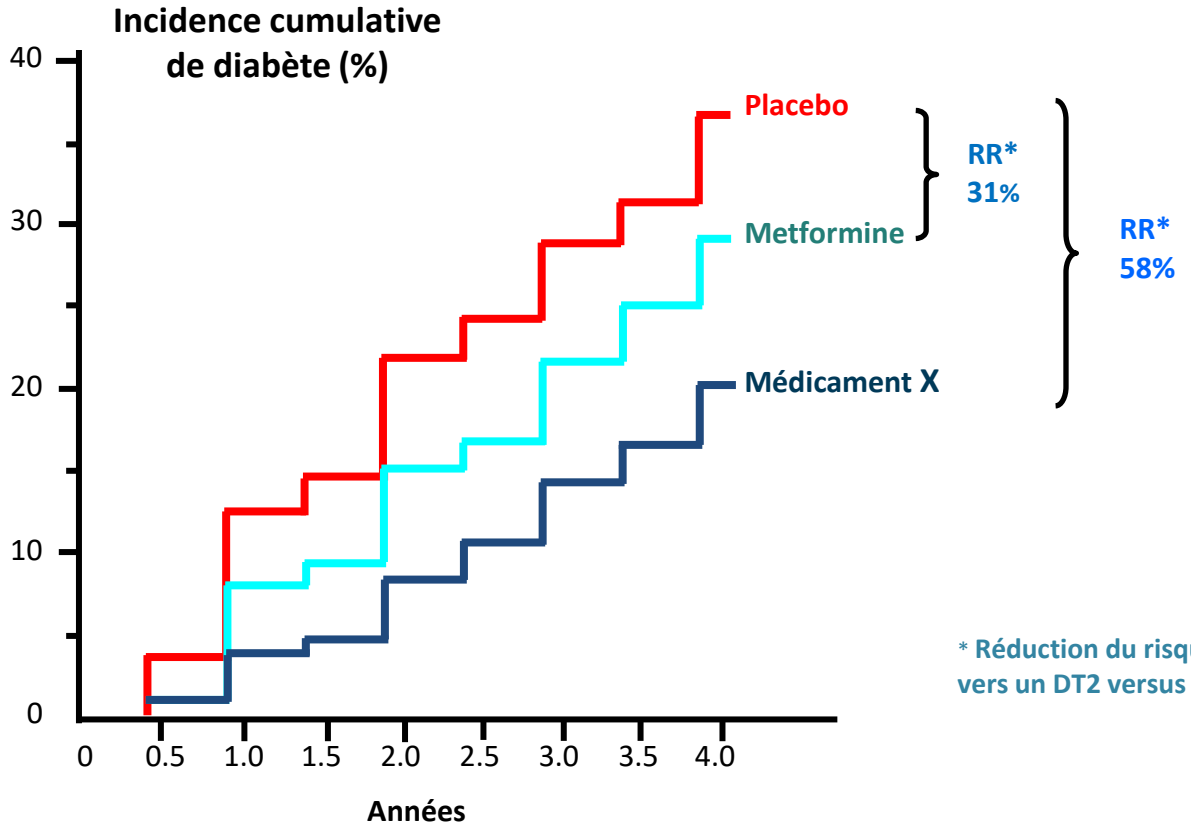
Etude	Patients	Durée	Δ HbA1C	Morbidité Cardiovasculaire	Mortalité
DCCT	DT1	10 ans	> 2 %	↔	↔
UKPDS	DT2 Initiation	20 ans	< 1 %	↔	↔
ADVANCE	DT2 Haut RCV	5 ans	< 1 %	↔	↔
ACCORD	DT2 Haut RCV	3,4 ans	< 2 %	↔	↑
VADIT	DT2 Haut RCV	6,25 ans	< 2 %	↔	↔

Impact du traitement intensif du diabète
Résumé des études de suivi

Etude	Sujets	Durée Suivi	Morbidité CV		Mortalité CV	
			Etude	Suivi	Etude	Suivi
DCCT	DT1	20 ans	⟷	↓	⟷	↓
UKPDS	DT2 Initiation	30 ans	⟷	↓	⟷	↓
ADVANCE	DT2 Haut RCV		⟷		⟷	
ACCORD	DT2 Haut RCV		⟷		↑	
VADIT	DT2 Haut RCV	10 ans	⟷	↓	⟷	↓

LES MODIFICATIONS ENVIRONNEMENTALES ET LA PRÉVENTION DU DIABÈTE DE TYPE 2

Étude DPPP



* Réduction du risque de progression vers un DT2 versus placebo

Résultats identiques dans la Da Quing Study et la Finnish Study

CEED
CENTRE EUROPÉEN D'ÉTUDE DU DIABÈTE

BÉNÉFICES À LONG TERME DE LA PRÉVENTION PRIMAIRE

Risque relatif de diabète

51 % 61 %

Risque de complications cardiovasculaires

- Événement CV 74 %
- Mortalité CV 67 %
- Décès toutes causes confondues 74 %

Etude Da Qing
Lancet/Diabetes-Endocrinology avril 2019

LE MYSTÈRE DES MÉMOIRES HUMAINES

La mémoire métabolique

Amélioration plus ou moins durable du mode de vie

↓

Variations des taux circulants de certains métabolites

↓

Signaux épigénétiques et modifications de l'épigénome

↓

Transmission de cette évolution favorable au cours des divisions cellulaires

La mémoire musculaire

Effet négatif de l'obésité et des régimes riches en graisses

vs

Effet favorable de l'activité physique

LA PERTE DE FONCTION DES CELLULES BÊTA N'EST PAS INEXORABLE

Cell Metabolism

Remission of Human Type 2 Diabetes Requires Decrease in Liver and Pancreas Fat Content but Is Dependent upon Capacity for β Cell Recovery

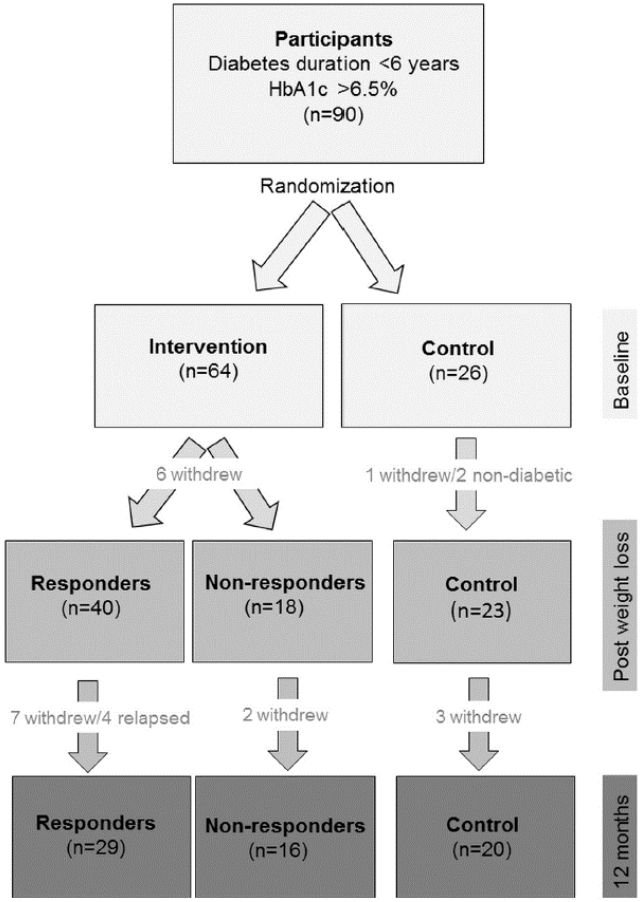
Authors
Roy Taylor, Ahmad Al-Mrabeh, Sviatlana Zhyzhneuskaya, ...,
John C. Mathers, Naveed Sattar, Michael E.J. Lean

Highlights

- Substantial weight loss can reverse the processes underlying type 2 diabetes
- Liver fat content is normalized and pancreas fat content decreased in all
- Return to non-diabetic glucose control depends upon β cell ability to recover

Cell Metabolism 28, 1-10, october 2, 2018

LA PERTE DE FONCTION DES CELLULES BÊTA N'EST PAS INEXORABLE



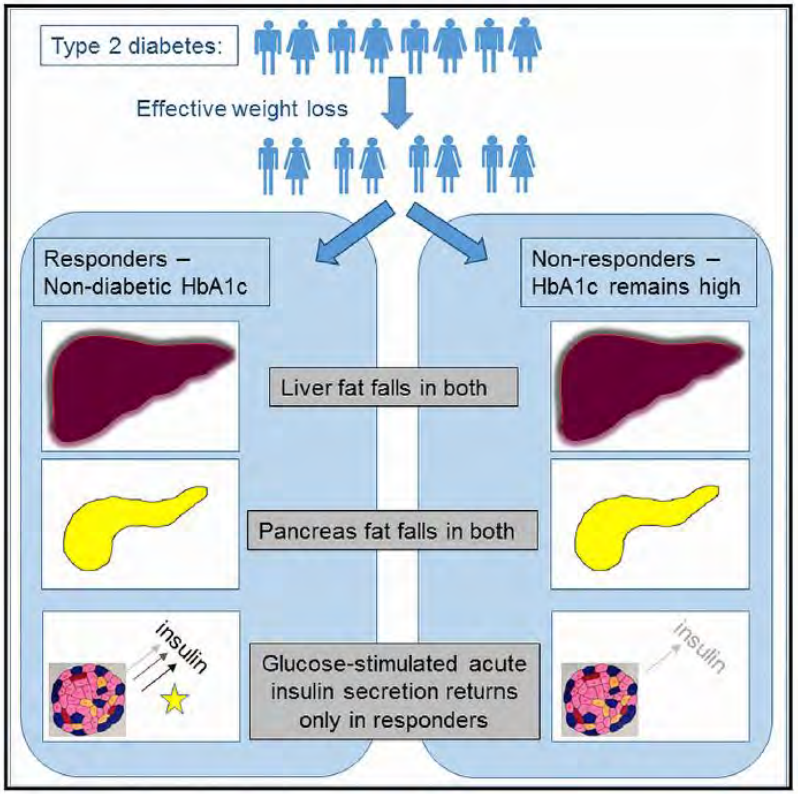
Cell Metabolism

Figure 2. CONSORT Diagram of Study Randomization and Sample Size

CENTRE EUROPÉEN D'ÉTUDE DU DIABÈTE

Cell Metabolism

Graphical Abstract



CEED Formation

CEED
CENTRE EUROPÉEN D'ÉTUDE DU DIABÈTE

ÉPIGÉNÉTIQUE ET ÉPIGÉNOMIQUE

Épigénétique

Modification de de la structure chromatique et de la fonction d'un gène, pouvant modifier son expression sans mutation génique (changement de la séquence de l'ADN) sous l'effet de signaux ou d'événements, et qui est transmissible même en l'absence des facteurs déclenchants

Épigénomique

Études analysant, au niveau du génome, l'impact des modifications épigénétiques et notamment l'association de cette « carte épigénétique » avec différentes situations pathologies, notamment maladies chroniques, au niveau générationnel ou trénsgénérationnel.

ÉPIGÉNÉTIQUE ET DT2

Introduction

Le DT 2 revisité

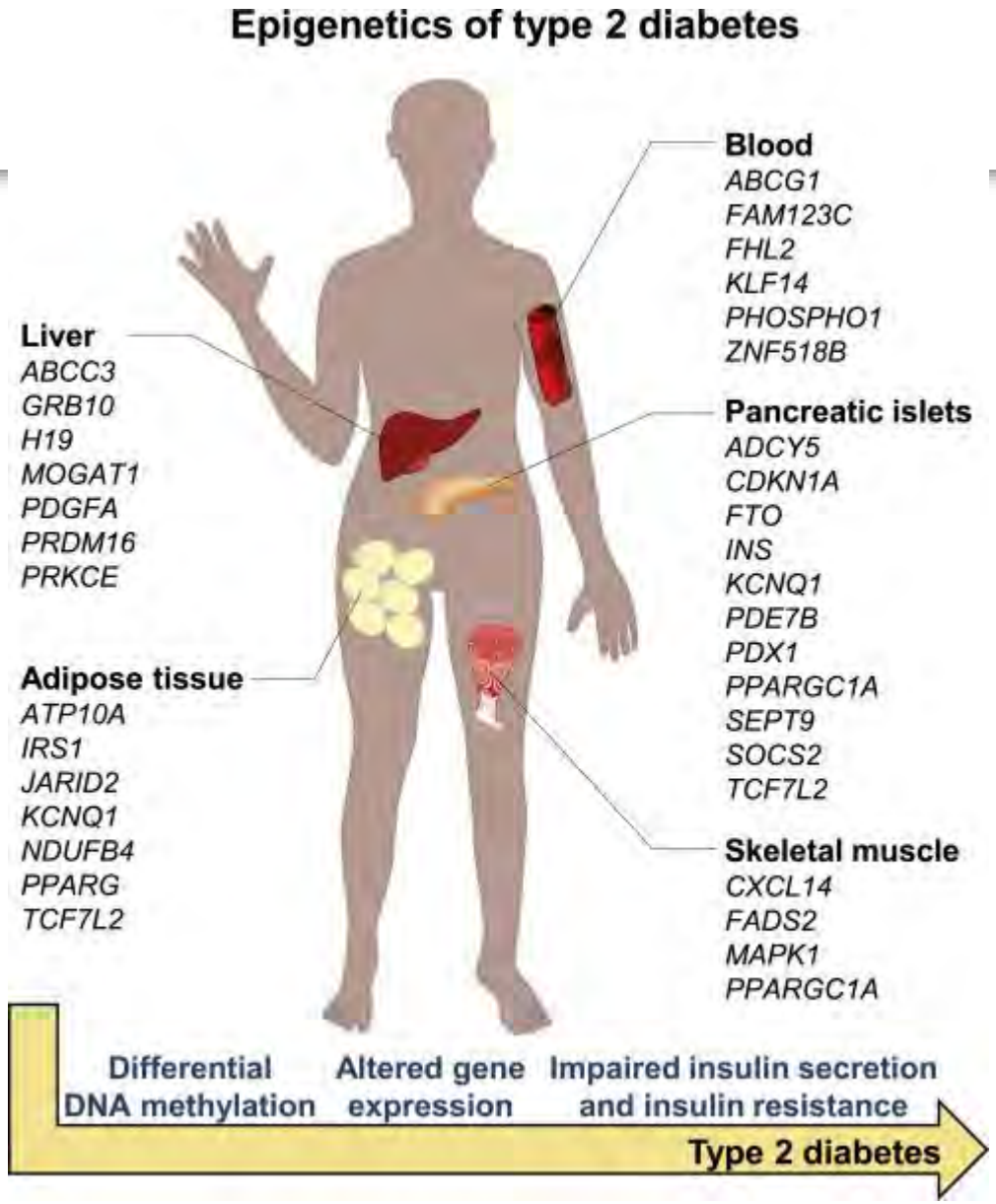
- Le rôle majeur de l'inflammation
  - ❖ Les leçons de la COVID
- Les interactions gènes environnement
  - ❖ Les leçons de la pandémie
- La communication croisée entre organes
  - ❖ Nouvelle approche de la maladie chronique

L'épigénétique et les maladies métaboliques

- Les études d'intervention à court et long terme
- L'épigénétique, un acteur majeur du diabète et de ses complications
- Impact transgénérationnel de l'épigénétique

Conclusions

Figure 2
Type 2 Diabetes Is Associated with Differential DNA Methylation in Human Tissues
The figure illustrates tissues and genes with observed alterations in DNA methylation in subjects with type 2 diabetes compared with non-diabetic controls. Some of these genes also show differential gene expression and have been shown to functionally affect diabetes-related phenotypes such as insulin secretion. DNA methylation of the genes indicated in blood has been associated with future risk of type 2 diabetes in prospective cohorts.



Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes
Charlotte Ling, Tina Rönn
Cell Metab. 2019 May

ÉPIGÉNÉTIQUE ET DIABÈTE DE TYPE 2

Les signaux

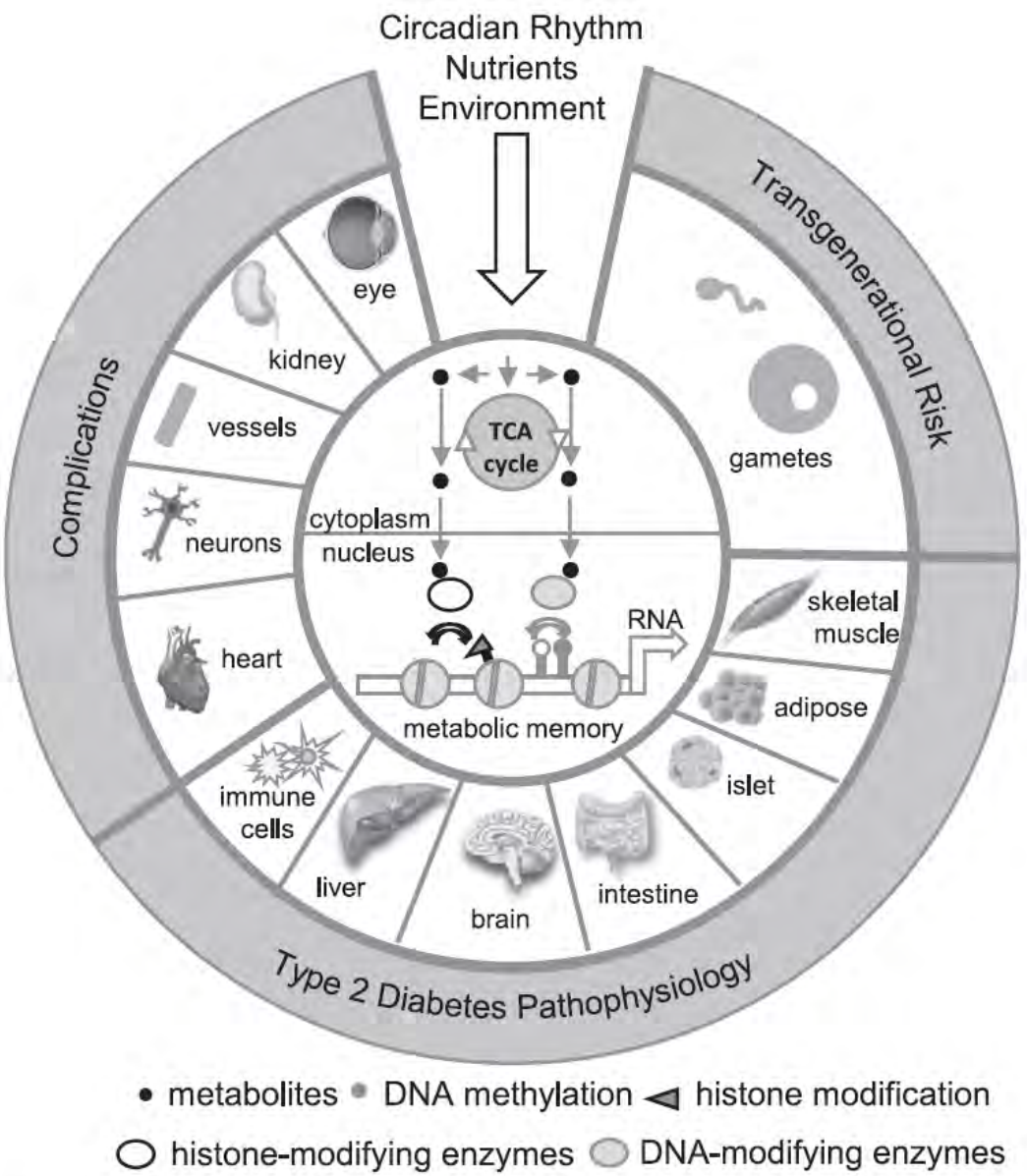
- Non environnementaux
  - Hérédité
  - Vieillissement
- Alimentation
  - Aspects qualitatifs et quantificatifs
  - Effet du jeun
  - Impact des rythmes alimentaires
- Activité physique
- Cycle nycthéméral

Les organes cibles

- Îlots
- Muscle
- Foie
- Tissu adipeux

DÉTÉRIORATION DE LA SÉCRÉTION INSULINIQUE

INSULINO-RÉSISTANCE



Epigenetics and Epigenomics: Implications for Diabetes and Obesity
Rosen and all
Diabetes Volume 67, October 2018

Figure 2—Effects of nutrients, circadian rhythm, and other environmental cues on the epigenome and pathogenesis of type 2 diabetes. Systemic environmental factors affect cellular metabolism and concentrations of intermediate metabolites that are used as substrates and cofactors for enzymes that coordinate epigenetic status (i.e., histone- and DNA-modifying enzymes). Alterations to the epigenome can have lasting effects on cellular responses that persist independent of the environmental stimulus ("metabolic memory"). The epigenetic reprogramming of insulin target tissues, islet cells, and immune cells contributes to the development of type 2 diabetes, while reprogramming of gametes has transgenerational effects. Hyperglycemia leads to persisting epigenetic changes in tissues involved in diabetes complications.

ÉPIGÉNÉTIQUE ET DT2

Introduction

Le DT 2 revisité

- Le rôle majeur de l'inflammation
  - ❖ Les leçons de la COVID
- Les interactions gènes environnement
  - ❖ Les leçons de la pandémie
- La communication croisée entre organes
  - ❖ Nouvelle approche de la maladie chronique

L'épigénétique et les maladies métaboliques

- Les études d'intervention à court et long terme
- L'épigénétique, un acteur majeur du diabète et de ses complications
- Impact transgénérationnel de l'épigénétique

Conclusions

ÉPIGÉNÉTIQUE ET TRANSMISSION INTERGÉNÉRATIONNELLE DES RISQUES DE MALADIES CHRONIQUES

Relations nutrition maternelle et risque pour le descendant

Obésité maternelle

↓

Modifications épigénétiques placentaires

↓

Perturbations lipidiques pro-inflammation

↓

Obésité et dyslipidémie chez le descendant F 1

Sous-nutrition maternelle en fin de grossesse

↓

Hypotrophie néo-natale

↓

Augmentation adiposité Intolérance glucosée chez le descendant F1

↓

Pas de trouble nutritionnel durant les grossesses des descendant F 1

↓

Augmentation adiposité Intolérance glucosée chez les descendants F 2 d'hommes et de femmes

Des modifications épigénétiques même transitoires peuvent avoir un effet durable, y compris transgénérationnelles, même si les facteurs déclenchants ont disparu.

ÉPIGÉNÉTIQUE ET TRANSMISSION INTERGÉNÉRATIONNELLE DES RISQUES DE MALADIES CHRONIQUES

Facteurs de transcription épigénétique liés aux cellules germinales mâles et/ou au sperme

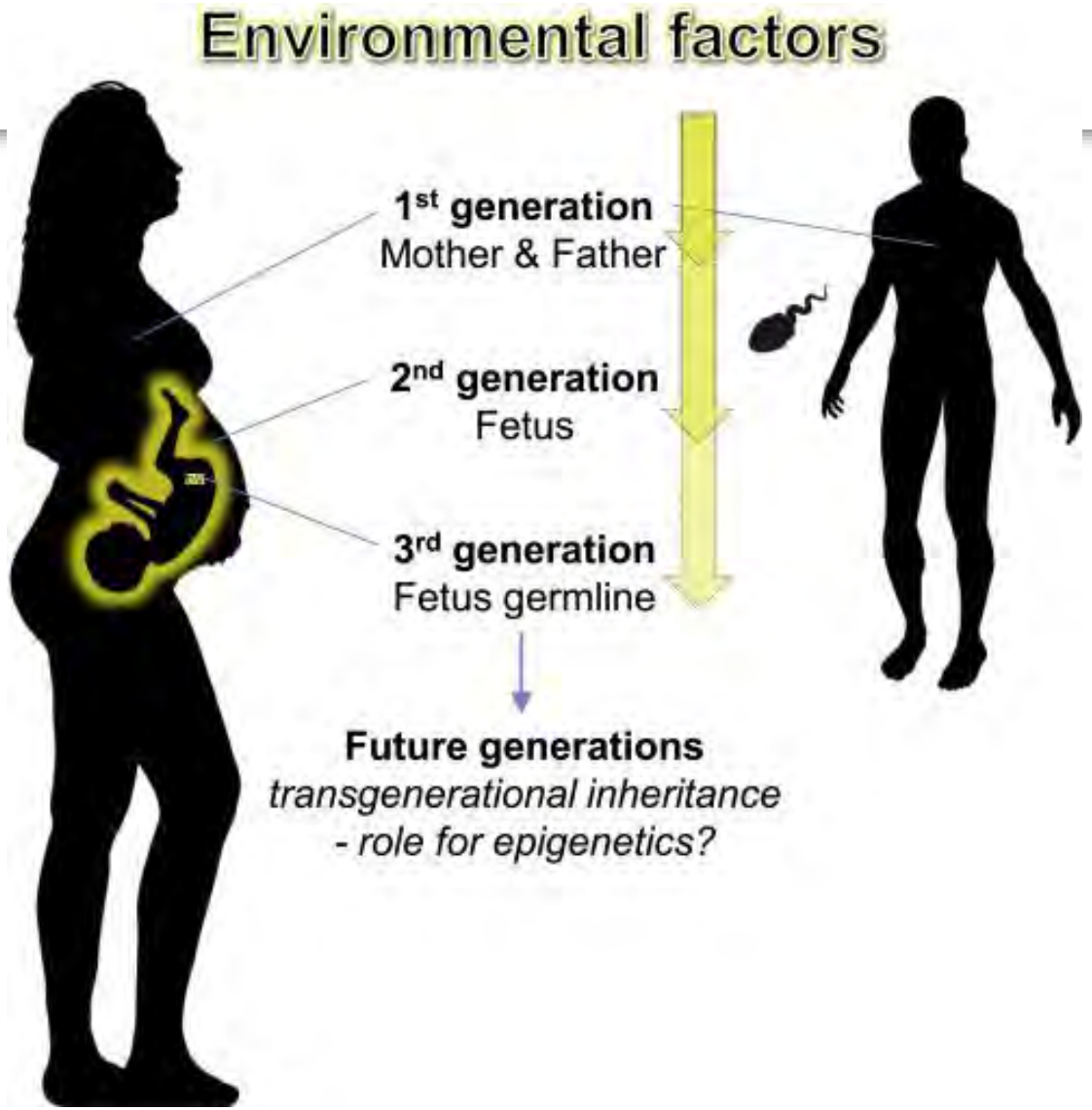
- Altération de la méthylation du DNA dans le sperme des hommes ayant été exposés à la malnutrition maternelle in utero

- Impact de la nutrition paternelle sur la maturation du sperme dans l'épididyme, par altération des petits RNA non codants, notamment de fragments de tRNA. Ceux-ci sont transférés des cellules somatiques épididymaires vers le sperme et peuvent jouer un rôle dans les facteurs de développement post fécondation

- Chez l'animal des régimes riches en glucose modifient la composition de la chromatine des cellules germinales et prédisposent aux perturbations métaboliques et à l'obésité

Les cellules germinales et le sperme peuvent véhiculer des modifications épigénétiques pouvant entraîner des troubles du développement post conception et contribuer à la transmission des maladies métaboliques

Figure 4
Illustration of How the Environment Affects Three Generations at a Time
At time of conception, the environment influences the parents, including the spermatozoa methylome and the in utero environment and eventually has the possibility to affect both the fetus and its reproductive cells. Evidence for transgenerational epigenetic inheritance in humans, which requires four generations or more, is still sparse.



Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes
Charlotte Ling, Tina Rönn
Cell Metab. 2019 May

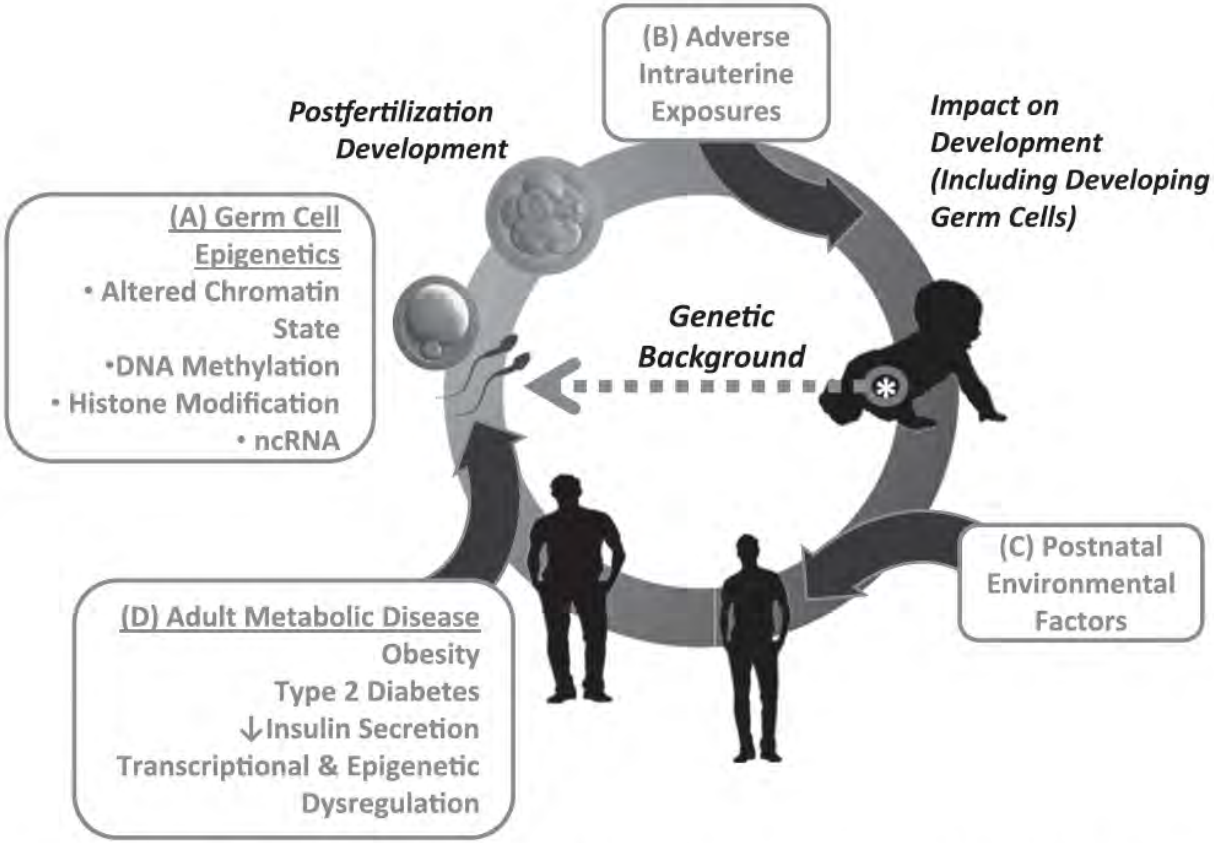


Figure 3—Effects of adverse intrauterine exposures and postnatal environmental factors on pathogenesis of adult metabolic disease and transgenerational disease risk. *A*: Epigenetic marks within parental germ cells, such as DNA methylation, histone modification, or noncoding RNA (ncRNA) (e.g., in semen) may influence early postfertilization transcriptional responses, altering development and ultimate health of offspring. Adverse intrauterine exposures (*B*) and postnatal environmental factors (*C*) may also contribute to disease risk via epigenetic modifications. *D*: Transcriptional and epigenetic dysregulation associated with adult metabolic disease can also impact germ cells, promoting transgenerational disease risk. Note that these effects occur in the context of the individual's genetic background, which can modulate responses to environmental exposures.

Epigenetics and Epigenomics: Implications for Diabetes and Obesity
Rosen and all
Diabetes Volume 67, October 2018

ÉPIGÉNÉTIQUE ET DT2

Introduction

Le DT 2 revisité

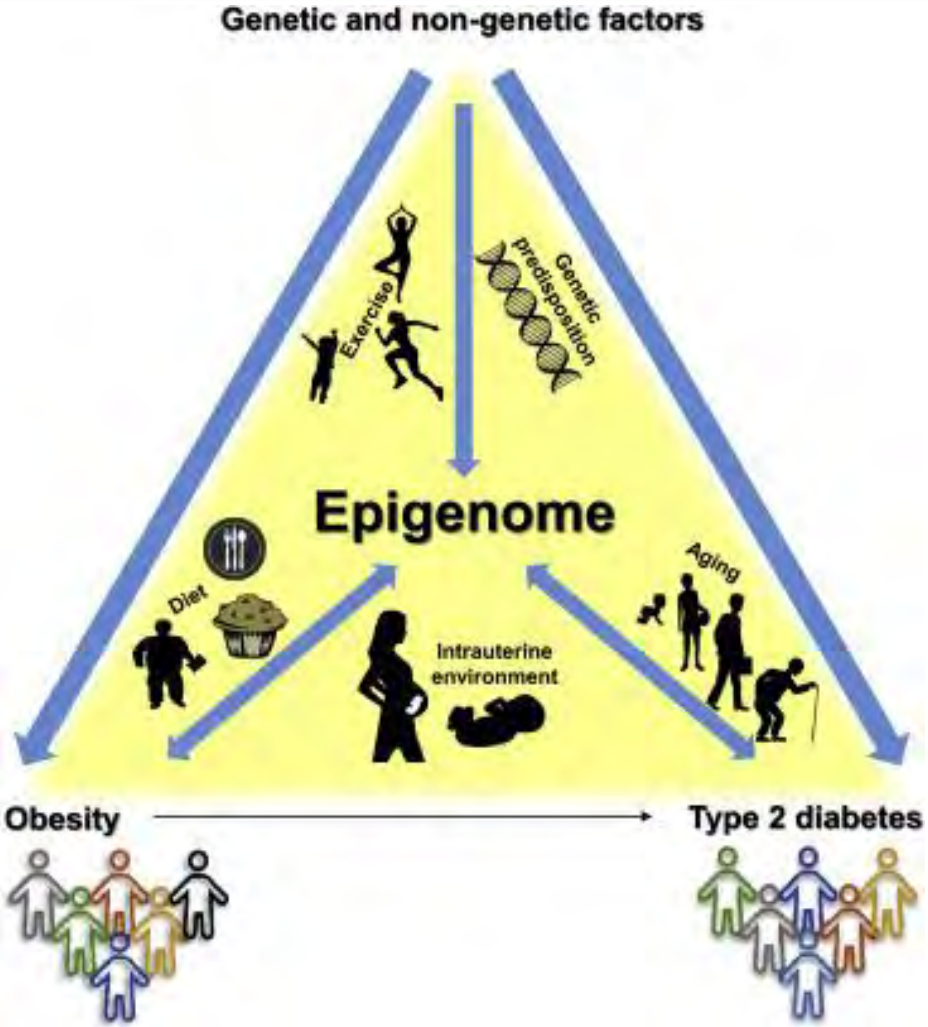
- Le rôle majeur de l'inflammation
  - ❖ Les leçons de la COVID
- Les interactions gènes environnement
  - ❖ Les leçons de la pandémie
- La communication croisée entre organes
  - ❖ Nouvelle approche de la maladie chronique

L'épigénétique et les maladies métaboliques

- Les études d'intervention à court et long terme
- L'épigénétique, un acteur majeur du diabète et de ses complications
- Impact transgénérationnel de l'épigénétique

Conclusions

Figure 5
Interactions between the Environment, the Epigenome, and Obesity and Type 2 Diabetes
Several genetic and non-genetic factors contribute to the development of obesity and type 2 diabetes. The same factors, e.g., exercise, genetic predisposition, diet, intrauterine environment, and aging, are also known to influence the human epigenome. Furthermore, the epigenome may both contribute to disease and interact with and respond to various physiological conditions of heterogeneous diseases.



Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes
Charlotte Ling, Tina Rönn
Cell Metab. 2019 May

Merci
Gracias
σας ευχαριστώ
Kiitos
Danke
شكرا
Dank u
Mèsi poutèt ou
½ è Õ ¿ î
Grazie
Thank you
Obrigado/a
谢谢
Спасибо
ありがとうございます
Terima kasih