

OFFICIAL PROGRAM

Virtual  
Conference on  
Diabetes and  
Cardiometabolic  
Disorders

THEME: BARIATRIC SURGERY

SEPTEMBER 14-15, 2020

ON CISCO WEBEX

In collaboration with:



**CMDO**

Cardiometabolic Health,  
Diabetes and Obesity  
Research Network



# Schedule

MONDAY 14 SEPTEMBER 2020

PM

13h00 – 13h15	<b>Word of welcome</b>
13h15 – 14h00	<b>Keynote presentation: <i>Mechanisms of rapid remission of type 2 diabetes after bariatric surgery: role of adipose tissue metabolism</i></b> <b>André Carpentier, MD, FRCPC, FCAHS</b>
<b>14h00 – 15h00</b>	<b>Oral presentations (Session 1)</b>
14h00 – 14h15	Le profil en microARN circulant au 1er trimestre de grossesse est associé à l'indice de masse corporelle maternel au 1er trimestre de grossesse— <b>Kathrine Thibeault</b>
14h15 – 14h30	Caractérisation des cibles moléculaires de la voie des œstrogènes dans la protection contre l'obésité nutritionnelle— <b>Martin Morin</b>
14h30 – 14h45	Impact of Roux-en-Y Gastric Bypass on appetite sensation and the relationship with metabolic and anthropometric parameters— <b>Yasaman Ghorbani</b>
15h45 – 15h00	Coffee break
15h00 – 15h45	<b>Plenary session: <i>Impact métabolique des chirurgies bariatriques: changements morphologiques et fonctionnels des tissus adipeux</i></b> <b>André Tchernof, Ph.D.</b>
<b>15h45 – 16h30</b>	<b>Oral presentations (Session 2)</b>
15h45 – 16h00	Metabolic role of PTEN in Parasympathetic Phox2B neurons— <b>Yu Zhe Li</b>
16h00 – 16h15	La glycerol-3-phosphate phosphatase/PGPH régule le métabolisme, la réponse au stress et le vieillissement en santé chez <i>C. elegans</i> — <b>Elite Possik</b>
16h15 – 16h30	Les antécédents familiaux de diabète de type 2 influencent-ils l'utilisation de substrats énergétiques pendant un exercice physique sous-maximal ?— <b>Philippe St-Martin</b>
16h30 – 16h45	Stéatose hépatique et résistance à l'insuline chez les individus à risque de diabète— <b>Gabrielle Trépanier</b>
16h45	Fin de la première demi-journée

## TUESDAY 15 SEPTEMBER 2020

## AM

**09h00 – 10h00 Oral presentations (Session 3)**

09h00 – 09h15 Les microARN transportés par les lipoprotéines de haute densité sont associés à des marqueurs du métabolisme du glucose—**Andrée-Anne Clément**

09h15 – 09h30 Des microARN maternels sanguins mesurés au premier trimestre de grossesse prédisent les niveaux de glycémie au deuxième trimestre de grossesse—**Cécilia Légaré**

09h30 – 09h45 Study of the correlation between plasma F2-isoprostanes, markers of glucose metabolism and vitamin D in diabetes—**Maxence Brouillette**

09h45 – 10h00 Prévalence et évolution du diabète dans une cohorte de patients avec phéochromocytomes et paragangliomes sécrétants—**Stéphanie Parisien-La Salle**

08h15 – 09h00 **Plenary session: Adipose Tissue Dysregulation in Metabolic Syndrome**  
*Ishwarlal Jialal, MD, Ph.D.*

## PM

13h00 – 13h45 **Plenary session: Bariatric surgery and diabetes**  
*Emilie Montastier, MD, Ph.D., MCU*

**13h45 – 14h30 Oral presentations (Session 4)**

13h45 – 14h00 Cell-Specific Role of Insulin in an In Vivo Model of Restenosis—**Marel Gonzalez**

14h00 – 14h15 Spectre génétique d'une cohorte de phéochromocytomes et paragangliomes sporadiques— **Stéphanie Parisien-La Salle**

14h15 – 14h30 The Longitudinal Associations Between Endothelial Function and Diabetes Type II and Diabetes Related Outcome in Patients With No Major Non-communicable Chronic Diseases; A Systematic Review—**Mahrukh Jamil**

14h30 – 14h45 **Break**

14h45 – 15h00 **Award ceremony**

## Organizing Committee

Run Zhou Ye  
Antony Fournier  
Andrei Ionescu  
Antoine Rioux  
Rénata Bahous, Ph.D.  
Laurence Fleury-Deland  
Raphaël Lachance  
Andréanne Marion  
En Zhou Ye

Mikhail-Paul Cardinal  
Lucien Junior Bergeron, Ph.D.  
André Carpentier, MD, FRCPC, FCAHS

This congress is sponsored by:



# Invited Speakers



**ANDRÉ CARPENTIER, MD, FRCPC, FCAHS**

Faculty of Medicine and Health Sciences  
University of Sherbrooke

André Carpentier is an internationally renowned expert in the field of diabetes, molecular imaging and postprandial fatty acid metabolism. Over the past two decades, his laboratory has perfected a series of innovative molecular imaging methods to elucidate the role of fatty acid metabolism in the development of cardiometabolic dysfunctions and in the anti-diabetic mechanisms of bariatric surgery.

Holder of the Canada Research Chair in Molecular Imaging of Diabetes, Dr. Carpentier is also the founder of the Research Network on Cardiometabolic Health, Diabetes and Obesity (CMDO). Funded by CIHR and the Canada Foundation for Innovation, his work has contributed significantly to the understanding of the pathophysiology of type 2 diabetes and has resulted in more than 150 peer-reviewed articles, including several dozen publications in prestigious journals such as *Nature Communications*, *Cell Metabolism*, *Journal of Clinical Investigation*, *Diabetes* and *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.



**ANDRÉ TCHERNOF, PH.D.**

School of nutrition,  
Laval University

Dr André Tchernof is the director of the research axis in obesity, type 2 diabetes and metabolism at the University Institute of Cardiology and Pneumology of Quebec. Holder of the Research Chair in Bariatric and Metabolic Surgery at Laval University, Dr. Tchernof is interested in the dysfunction of adipose tissue associated with obesity as well as the effects of bariatric surgery.

Dr. Tchernof's work has led to the publication of over 260 articles and is funded by the Canadian Institutes of Health Research and the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada. Recently, his laboratory seeks to unveil the cellular and molecular determinants of the metabolic effects of bariatric surgery.

**EMILIE MONTASTIER, MD, PH.D.**

University lecturer,  
Toulouse Purpan Faculty of Medicine,  
Toulouse-III-Paul-Sabatier University

Dr. Montastier was head physician in the endocrinology department at Larrey Hospital before obtaining a Ph.D. in Physiopathology at the University of Toulouse.

Dr. Montastier is interested in the use of genetic and molecular biomarkers to study the roles of fat cells in the development of metabolic dysfunctions associated with obesity. Another part of her research program focuses on the complications of bariatric surgery as well as the nutritional monitoring of patients after surgery.

Funded by the Francophone Diabetes Society, her research has been published in several high-impact journals such as Diabetologia , Clinical Nutrition, Diabetes Care and Nature medicine.



## ISHWARLAL JIALAL, MD, PHD

Assistant Dean of Research,  
Professor of Physiology, Metabolism and Clinical  
Diagnostics  
California Northstate University College of Medicine,  
United States

Pr. Ishwarlal Jialal is an international authority on metabolic syndrome and cardiovascular disease. Pr. Jialal was the Director of Chemical Pathology, Associate Director of Clinical Pathology and Director of Clinical Biochemistry and Human Metabolism at the University of Texas Southwestern Medical Center. He later joined the UC Davis Medical Center as Director of the Laboratory for Atherosclerosis and Metabolic Research. After retiring as Distinguished Professor at the Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Pr. Jialal now serves as Assistant Dean of Research at the California Northstate University College of Medicine.

With an H-Index of 103, Pr. Jialal is a prolific scholar and has authored more than 560 articles in some of the most prestigious journals, including Diabetes Care, NEJM, Circulation, Nature Reviews, and The Lancet. His research on diabetes and cardiovascular disease has received countless awards and has been funded by the American Heart Association, the American Diabetes Association (ADA), the Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF), and the National Institutes of Health (NIH). Pr. Jialal also served on the Editorial Board of Diagnostic Endocrinology and Metabolism, Clinical Chemistry, Atherosclerosis, Journal of Molecular and Cellular Cardiology, American Journal of Clinical Nutrition, and Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. Pr. Jialal was also Editor-in-Chief of Metabolic Syndrome and Related Disorders and Contributing Editor of Nutrition Reviews. He also served on the Grant Review Panels of the ADA, the JDRF, and the NIH.

SCIENTIFIC ABSTRACTS OF  
ORAL PRESENTATIONS

First session

## Le profil en microARN circulant au 1er trimestre de grossesse est associé à l'indice de masse corporelle maternel au 1er trimestre de grossesse

Thibeault, Kathrine\*<sup>1</sup>, Légaré, Cécilia<sup>1</sup>, Desgagné, Véronique<sup>1, 2</sup>, Poirier, Cédrik<sup>1</sup>, White, Frédérique<sup>3</sup>, Scott, Michelle<sup>1</sup>, Perron, Patrice<sup>4, 5</sup>, Hivert, Marie-France<sup>4, 6, 7</sup>, Guérin, Renée<sup>1, 2</sup>, Bouchard, Luigi<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Département de biochimie et de génomique fonctionnelle, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Canada, <sup>2</sup> Département de biologie médicale, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux CIUSSS du Saguenay–Lac-St-Jean – Hôpital de Chicoutimi, Saguenay, Canada, <sup>3</sup> Département de Biologie, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Canada, <sup>4</sup> Département de Médecine, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Canada, <sup>5</sup> Centre de Recherche du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke CR-CHUS, Sherbrooke, Canada, <sup>6</sup> Department of Population Medicine, Harvard Pilgrim Health Care Institute, Harvard Medical School, Boston, USA, <sup>7</sup> Diabetes Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, USA

**Contexte :** L'obésité est une pandémie qui affecte près du tiers de la population mondiale, incluant les femmes enceintes. Plusieurs complications de grossesse, comme la pré-éclampsie et le diabète gestationnel, sont associées au surpoids et à l'obésité maternels. Ces complications peuvent affecter autant la mère que son enfant. Les mécanismes épigénétiques, dont font partie les microARN (miARN), jouent un rôle important dans l'interaction entre les gènes et l'environnement. Les miARN sont des molécules d'ARN de 19 à 24 nucléotides qui régulent plusieurs processus biologiques dont certains liés à l'obésité comme le métabolisme du glucose, la résistance à l'insuline et l'inflammation chronique. Très peu d'études ont évalué le lien entre le profil en miARN plasmatique et la présence de surpoids et d'obésité pendant la grossesse. **Objectif :** Identifier les miARN plasmatiques circulants au 1er trimestre associés à l'indice de masse corporelle (IMC) maternel et les voies métaboliques régulées par ceux-ci. **Méthode :** Les miARN ont été extraits de plasma prélevé entre la 6e et la 16e semaine chez 442 femmes enceintes de la cohorte Gen3G. Ils ont été quantifiés par séquençage de nouvelle génération. Ensuite, le logiciel DESeq2 a été utilisé pour identifier ceux associés à l'IMC maternel mesuré au 1er trimestre. Des analyses d'associations avec la leptinémie mesurée au 1er trimestre ont aussi été réalisées à l'aide du logiciel DESeq2. Les analyses ont été faites en variables continues et elles ont été corrigées pour l'âge maternel, l'âge gestationnel lors de la visite, la consommation de tabac et la parité. Finalement, des analyses de voies métaboliques KEGG ciblées par ces miARN ont été réalisées à l'aide du logiciel mirPath v.3. **Résultats :** Parmi les 442 femmes enceintes au 1er trimestre de grossesse, 101 d'entre elles sont en surpoids ( $25 \leq \text{IMC} < 30$ ) et 97 d'entre elle sont en obésité ( $\text{IMC} \geq 30$ ). Soixante-dix miARN ont été associés à l'IMC maternel ( $\text{FDR} < 0,1$ ) : 33 de ces miARN proviennent de regroupements de miARN connus pour être spécifiquement exprimés dans le placenta. Ces miARN sont impliqués dans plusieurs voies biologiques liées à l'obésité telles que la synthèse, le métabolisme et l'élongation des acides gras. De plus, 30 de ces miARN sont aussi associés à la leptinémie maternelle ( $\text{FDR} < 0,1$ ) et impliqués dans la régulation des mêmes voies métaboliques. Aucune des associations du profil en miARN avec la leptinémie n'est maintenue lorsque les analyses sont corrigées pour l'IMC maternel. **Conclusion :** Nous avons identifié plusieurs miARN associés à l'IMC maternel au 1er trimestre de grossesse. Ces miARN sont enrichis dans les voies biologiques liées au métabolisme des acides gras. Le dérèglement de ces miARN pourrait donc être responsable du développement de certaines complications de grossesse associées à l'obésité maternelle.

## Caractérisation des cibles moléculaires de la voie des œstrogènes dans la protection contre l'obésité nutritionnelle

Morin, Martin\*<sup>1, 2</sup>, Dufour, Pascal<sup>1</sup>, Noll, Christophe<sup>2</sup>, Poisson, Marie-Eve<sup>1</sup>, Brunelle, Mylène<sup>1</sup>, Carpentier, André<sup>2</sup>, Gévry, Nicolas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Département de Biologie, Faculté des sciences, Université de Sherbrooke, <sup>2</sup>Centre de Recherche du CHUS, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke.

L'obésité est une pathologie affectant de manière profonde la régulation de l'expression des gènes des tissus concernés. Or, le contrôle de l'expression génique est dépendant des facteurs de transcription mais aussi de facteurs épigénétiques telle que la méthylation de l'ADN. Le tissu adipeux blanc (TAB) est affecté par des effets directs des œstrogènes et de son récepteur ERα sur l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme énergétique. Des données préliminaires indiquent que la voie des œstrogènes protège contre les effets métaboliques de l'obésité nutritionnelle et la méthylation de l'ADN semblent être impliquée.

Notre hypothèse de travail est que la voie des œstrogènes permet de protéger contre les effets néfastes de l'obésité à un niveau épigénétique.

Nos objectifs visent à évaluer les effets épigénétiques, transcriptomiques et physiologiques des effets protecteurs de la voie des œstrogènes dans ces conditions d'obésité nutritionnelle.

De l'œstradiol (E2), l'œstrogène le plus abondant et le plus actif, a été administré vs placebo chez des souris saines ou atteintes d'obésité nutritionnelle. L'obésité nutritionnelle a été provoquée en parallèle du traitement avec l'aide d'une diète riche en gras (HF) échelonné sur 12 semaines. Les paramètres physiologiques quantifiés ont été l'apport d'énergie et la dépense énergétique (calorimétrie indirecte), le poids des souris ainsi que la tolérance au glucose. Les changements épigénétiques (ChIP-seq et ATAC-seq) et transcriptionnels (RNA-seq) induits dans le TAB des souris ont été caractérisés.

L'obésité nutritionnelle est caractérisée par un déséquilibre métabolique avec des conséquences épigénétiques majeures comme une prise de poids significative. En parallèle, l'apport calorifique et la dépense énergétique sont constantes entre les souris contrôles et les souris atteintes d'obésité nutritionnelle. La conséquence majeure est une intolérance marquée au glucose qui se répercute au niveau transcriptomique par une surexpression de marqueurs inflammatoires.

De manière intéressante, les souris traitées à l'E2 sont protégées contre les déséquilibres induits par un régime HF. Ces résultats sont supportés par une dépense énergétique accrue chez les souris traitées à l'E2 malgré un apport énergétique similaire. De plus, les données métaboliques et transcriptomiques se rejoignent sur une conséquence majeure du traitement à l'E2 : l'utilisation préférentielle des lipides comme source d'énergie. La voie de l'insuline est aussi une cible de la voie de l'E2 confirmant la protection contre une intolérance au glucose induite par le régime HF.

Ensemble nos données caractérisent à de multiples niveaux (physiologique, cellulaire et moléculaire) la protection fournie par les œstrogènes contre l'obésité nutritionnelle dans le TAB. Des données préliminaires sur l'état épigénétique des adipocytes blancs commencent à identifier comment cette protection se mettra en place à la chromatine par ERα et ses partenaires.

## Impact of Roux-en-Y Gastric Bypass on appetite sensation and the relationship with metabolic and anthropometric parameters

Ghorbani, Yasaman\*<sup>1,2</sup>, Schwenger, Katherine J. P.<sup>1</sup>, Jackson, Timothy<sup>3,4</sup>, Okrainec, Allan<sup>3,4</sup>, Allard, Johane P.<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Toronto General Hospital, University Health Network, <sup>2</sup> Institute of Medical Science, University of Toronto, <sup>3</sup> Toronto Western Hospital, University Health Network, <sup>4</sup> Department of Surgery, University of Toronto, <sup>5</sup> Department of Medicine, University of Toronto

Roux-en-Y gastric bypass surgery (RYGB) is the gold standard for bariatric surgery. It induces significant weight loss due to both restrictive and malabsorptive mechanisms. RYGB can also affect appetite and food perception. Studies in mice suggest that there is an aversion to fatty and sugary foods post-RYGB. Studies in humans are limited and conflicting but overall results suggest a reduction in appetite. The objective of the present study was to assess the effects of RYGB on appetite sensation and assess relationships with metabolic and anthropometric parameters.

Patients were recruited from the Toronto Western Hospital Bariatric Clinic from November 2015 to April 2019. Biochemical and anthropometric measurements as well as an appetite questionnaire was collected at baseline and 6 months post-RYGB. In the appetite questionnaires subjects were assessed on the levels of hunger, satiety, fullness, prospective consumption ("How much do you think you can eat?") as well as cravings for fatty, salty, sweet and savoury foods. Measurements were compared between time points using paired t-test, Kruskal-Wallis test followed by Wilcoxon ranked sum, or chi-square and Fisher's exact test as necessary. Spearman correlation coefficients and partial Spearman correlation coefficients were used to evaluate the association between changes in appetite parameters and changes in biochemical/anthropometric measurements. Data was considered to be statistically significant at a p-value of less than 0.05. Values were expressed as median [1st quartile, 3rd quartile].

We are presenting data on 40 patients; 38 (95%) were female; the median age was 45 years [37.5, 51.5] and baseline body mass index (BMI) was 45.4 kg/m<sup>2</sup> [42.6, 49.9]. BMI, fasting insulin, fasting glucose, hemoglobin A1C, C-peptide and insulin resistance (HOMA-IR) significantly decreased 6-months post-RYGB. In addition, patients felt significantly less hungry, reporting a decreased in amount of food they could eat and had a lower craving for fatty foods. A greater improvement in fasting glucose significantly correlated with decreased prospective consumption ( $r=0.47$ ,  $p=0.04$ ). No other significant correlation was found.

In conclusion, RYGB significantly improved all biochemical and anthropometric measurements as well as improving appetite sensation and decreasing cravings for fatty food 6 months post-RYGB. There was also a significant relationship between fasting glucose and prospective consumption. This may be related to the changes in gut hormones post-RYGB.

SCIENTIFIC ABSTRACTS OF

ORAL PRESENTATIONS

Second session

## Metabolic role of PTEN in Parasympathetic Phox2B neurons

Y Li\*<sup>1</sup>, J Rapps<sup>1</sup>, E Tahiri<sup>2</sup>, M Woo<sup>1, 2, 3</sup>

<sup>1</sup> Institute of Medical Science, University of Toronto; <sup>2</sup> Toronto General Hospital Research Institute, University Health Network UHN; <sup>3</sup> Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, UHN/Mount Sinai Hospital, University of Toronto

**Background:** Insulin resistance and deficient insulin secretion are two critical factors that contribute to the development of type 2 diabetes (T2D) (1). One major negative regulator of insulin signalling is phosphatase and tensin homolog (PTEN) which antagonizes the insulin activated phosphoinositol 3-kinase pathway, the main enzymatic pathway that is activated in response to insulin (2-4). We and others have shown that loss of Pten in multiple tissues leads to improved systemic insulin sensitivity and glucose tolerance suggesting that selective targeting of PTEN may be beneficial for T2D (5-8).

Previously, our lab has shown that selective PTEN knockout (KO) in rat insulin-2 promoter (RIP2) expressing neurons resulted in the activation of cholinergic anti-inflammatory reflex and improved insulin sensitivity (8). Because RIP2 does not have a defined pattern of neuronal expression, we wish to investigate the essential role of PTEN specifically in parasympathetic nervous system (PNS) in metabolism. To this end, cholinergic paired like homeobox 2B (Phox2B) neurons that are expressed exclusively to the dorsal vagal complex of the vagus nerve were used as a specific target of PTEN deletion using the cre-loxP system (9,10).

**Hypothesis:** Disruption of PTEN in cholinergic Phox2B neurons will improve whole body glucose and energy homeostasis.

**Methods and Results:** Phox2B-PTEN KO mice and wildtype (WT) littermate controls were fed with a high fat diet (HFD) or chow diet (CD) over 3 months from 6 weeks of age. Intra-peritoneal insulin and glucose tolerance tests were performed to assess glucose homeostasis and we found that Phox2B-PTEN KO mice had improved glucose tolerance and insulin sensitivity when compared to WT controls. Both groups had similar weights at baseline and after CD feeding while Phox2B-PTEN KO mice exhibited less weight gain following 3 months of HFD.

Phox2B-PTEN KO mice had decreased liver weights; and hematoxylin and eosin (H&E) and oil-red-o stained liver sections showed decreased liver lipid droplets along with decreased triglyceride content. qPCR performed on liver samples of Phox2B-PTEN KO mice showed increased expression of markers of anti-inflammatory M2-genes and decreased expression of markers of lipogenesis, fibrosis and inflammation.

Phox2B-PTEN KO mice also had significantly reduced visceral white adipose tissue (vWAT) mass and vWAT H&E sections revealed decreased adipocyte size and increased number of adipocytes compared to WT controls. qPCR analysis on vWAT samples from Phox2B-PTEN KO mice showed increased expression of markers of lipolysis and adipogenesis with a decrease in leptin gene expression.

**Conclusion:** Our results show that Pten in PHOX2B neurons have a critical role in regulating energy and glucose homeostasis with decrease in liver and adipose fat content. Thus, Pten in the PNS has an important role in regulating peripheral insulin sensitivity and energy homeostasis.

**References:**

- 1 Kahn, S., Cooper, M. & Del Prato, S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *The Lancet* 383, 1068-1083 (2014).
- 2 Butler, M. et al. Specific Inhibition of PTEN Expression Reverses Hyperglycemia in Diabetic Mice. *Diabetes* 51, 1028-1034 (2002).
- 3 Ishihara H, Sasaoka T, Kagawa S, Murakami S, Fukui K, Kawagishi Y, Yamazaki K, Sato A, Iwata M, Urakaze M, et al. 2003. Association of the polymorphisms in the 5'-untranslated region of PTEN gene with type 2 diabetes in a Japanese population. *FEBS Letters* 554: 450–454.
- 4 Pal A, Barber TM, Van de Bunt M, Rudge SA, Zhang Q, Lachlan KL, Cooper NS, Linden H, Levy JC, Wakelam MJO, et al. 2012. PTEN Mutations as a Cause of Constitutive Insulin Sensitivity and Obesity. *New England Journal of Medicine* 367: 1002–1011.
- 5 Stiles B, Wang Y, Stahl A, Bassilian S, Lee WP, Kim Y-J, Sherwin R, Devaskar S, Lesche R, Magnuson MA, et al. 2004. Liver-specific deletion of negative regulator Pten results in fatty liver and insulin hypersensitivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 101: 2082–2087.
- 6 Wang, L. et al..Woo, M. Deletion of Pten in Pancreatic alpha-Cells Protects Against alpha-Cell Mass and Function in Mouse Models of Type 2 Diabetes. *Diabetes* 59, 3117-3126 (2010).
- 7 Kurlawalla-Martinez, C. et al. Insulin Hypersensitivity and Resistance to Streptozotocin-Induced Diabetes in Mice Lacking PTEN in Adipose Tissue. *Molecular and Cellular Biology* 25, 2498-2510 (2005).
- 8 Wang, L. et al...Woo, M Pten deletion in RIP-Cre neurons protects against type 2 diabetes by activating the anti-inflammatory reflex. *Nature Medicine* 20, 484-492 (2014).
- 9 Shah, B. et al. MC4R-expressing glutamatergic neurons in the paraventricular hypothalamus regulate feeding and are synaptically connected to the parabrachial nucleus. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111, 13193-13198 (2014).
- 10 Scott, M., Williams, K., Rossi, J., Lee, C. & Elmquist, J. Leptin receptor expression in hindbrain Glp-1 neurons regulates food intake and energy balance in mice. *Journal of Clinical Investigation* 121, 2413-2421 (2011).

## La glycerol-3-phosphate phosphatase/PGPH régule le métabolisme, la réponse au stress et le vieillissement en santé chez *C. elegans*

Possik, E<sup>\*1,2</sup>, Schmitt, C<sup>1,2</sup>, Al-Mass, A<sup>1,2</sup>, Morin, J<sup>1,2</sup>, Erb, H<sup>1,2</sup>, Kohlan, W<sup>1,2</sup>, Parker, A<sup>3</sup>, SR Madiraju, M<sup>1,2</sup>, et Prentki M<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>MDRC, CrCHUM, Montréal. <sup>2</sup>Département de biochimie, Udem. <sup>3</sup>Département des neurosciences, Udem.

**Introduction et objectif :** Le glycérol-3-phosphate (Gro3P) est un métabolite clé régulant le métabolisme en général et en particulier le cycle glycérolipide/acide gras associé aux troubles cardiométaboliques. Nous avons récemment découvert une enzyme, la glycérol-3-phosphate phosphatase (G3PP), capable d'hydrolyser le Gro3P en glycérol dans les cellules mammifères. Cela présente un grand intérêt car l'activation de cette enzyme pourrait détourner l'excès de glucose toxique pour les cellules, pour former du glycérol, moins néfaste. Cependant, les fonctions physiopathologiques de G3PP *in vivo* sont inconnues. **Méthode :** Nous utilisons des vers mutants ou surexprimant la G3PP dans le modèle génétique *C. elegans*. **Résultats :** Nous avons remarqué que *C. elegans* exprime trois gènes paralogues de la G3PP (pgph1, 2 et 3). Nous démontrons que la G3PP joue un rôle essentiel dans la synthèse du glycérol et dans les réponses à divers stress et au vieillissement. Le stress hyperosmotique et le glucose élevé augmentent l'expression des 3 gènes pgph, le Gro3P et la production de glycérol, aboutissant à l'adaptation au stress salin. La perte de PGPH augmente le dépôt de graisse, exacerbe la glucotoxicité, et le stress osmotique diminue la résistance à divers stress, raccourcit la durée de vie médiane et de la vie en santé. En revanche, la surexpression de pgph-2 réduit les dépôts de graisse, améliore légèrement la durée de vie médiane, retarde le déclin locomoteur dû à l'âge et protège contre la glucotoxicité et le stress osmotique dans des conditions normales et de glucose élevé. **Conclusion :** La G3PP/PGP agit comme une glycerol- 3 phosphatase *in vivo*, régule le métabolisme, protège contre divers stress nutritionnels et environnementaux et participe à la détoxification du glucose et au vieillissement en santé. La surexpression de pgph-2 imite en partie les effets bénéfiques de la restriction diététique sans restriction de l'apport calorique. Nous proposons que l'activation de la G3PP est une nouvelle cible thérapeutique pour les maladies cardiométaboliques et le vieillissement.

## Les antécédents familiaux de diabète de type 2 influencent-ils l'utilisation de substrats énergétiques pendant un exercice physique sous-maximal ?

St-Martin, Philippe<sup>\*1, 2</sup>, Lagacé, Jean-Christophe<sup>1, 2</sup>, Paquin, Jasmine<sup>1, 2</sup>, Tremblay, Renaud<sup>1, 2</sup>, Tessier, Daniel<sup>2, 3</sup>, Riesco, Eléonor<sup>1, 2</sup>, Dionne, Isabelle J.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Faculté des sciences de l'activité physique, Université de Sherbrooke; <sup>2</sup>Centre de Recherche sur le Vieillissement, CIUSSS de l'Estrie - CHUS; <sup>3</sup>Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

La pratique d'exercice physique est essentielle dans la prévention du diabète de type 2 (DT2) chez les personnes âgées. Parmi les différents mécanismes en jeu, il a été démontré qu'un renouvellement régulier des lipides intramusculaires (LIM) améliore la sensibilité à l'insuline grâce à la réduction de multiples sous-produits. Cependant, les observations précédentes de notre groupe de recherche ont laissé entrevoir une capacité réduite de mobilisation des LIM chez les femmes ménopausées ayant des Antécédents Familiaux de T2D (AF+), par rapport à leurs homologues sans antécédents familiaux (AF-). L'objectif de cette étude était donc de vérifier avec des méthodes plus robustes si des antécédents familiaux de DT2 altèrent la capacité d'oxydation de LIM pendant un exercice aérobique d'intensité légère à modérée. Dix-neuf femmes inactives mais en bonne santé (AF- n=10, AF+ n=9) âgées de 60 à 75 ans ont fait un test progressif en 7 paliers sur vélo ergomètre. L'intensité du test variait entre 40 et 70% de leur puissance maximale évaluée une semaine plus tôt avec un test de capacité aérobie maximale. Les participantes ont été soumises à un régime eucalorique standardisé pendant 24 heures avant le test et ont ingéré 50 mg de 13C-Palmitate avec un petit déjeuner standardisé 2 heures avant le début de l'exercice. Les échanges gazeux et la fréquence cardiaque ont été monitorés en continu tout au long du test. Des échantillons de sang et d'haleine ont été prélevés à la fin de chaque palier d'exercice, 3 minutes après l'atteintes d'un état d'équilibre. Les échantillons d'haleine ont été analysés par spectrométrie de masse à ratio isotopique pour déterminer le rapport 13C:12CO<sub>2</sub> expiré. Les concentrations plasmatiques de glucose, lactate, acides gras libres, glycérol, et acides cétoniques ont été mesurées avant l'effort, à chacun des 7 paliers d'efforts et une et deux heures suivant l'exercice. Les résultats préliminaires ne suggèrent aucune différence dans les concentrations plasmatiques des différents substrats énergétiques, la puissance maximale (AF- : 97,5 ± 22,5 W, AF+ : 97,1 ± 13,8 W ; p=0,595), le VO<sub>2</sub> absolu (AF- : 1,3 ± 0,2 L/min, AF+ : 1,4 ± 0,2 L/min ; p=0,247) ou relatif (AF- : 19,4 ± 4,0 ml/min/kg, AF+ : 20,0 ± 3,0 ml/min/kg ; p=0,563), ni dans le rapport d'échanges respiratoires à travers les 7 paliers (p≥0,15). Cependant, le pourcentage de réserve du rythme cardiaque atteint au cours des derniers paliers d'effort (palier 6 : AF- : 89,5 ± 8,1%, AF+ : 76,8 ± 8,3% ; p=0,028 ; palier 7 : AF- : 95,1 ± 6,2 %, AF+ : 81,5 ± 8,0 % ; p=0,006) semble plus faible chez les AF+ que chez les AF- malgré une charge de travail absolue et relative similaire, suggérant un possible clivage entre la puissance délivrée et l'utilisation de l'oxygène chez les AF+. À notre connaissance, il s'agit de la première étude à examiner le métabolisme des substrats énergétiques pendant l'exercice dans une population reconnue comme étant à haut risque de développer un DT2.

## Stéatose hépatique et résistance à l'insuline chez les individus à risque de diabète

Trépanier, Gabrielle\*<sup>1, 2</sup>, Gagnon, Claudia<sup>1, 2, 3, 4</sup>, Vohl, Marie-Claude<sup>1, 3, 4</sup>, Marette, André<sup>1, 3, 4</sup>, Carreau, Anne-Marie<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Université Laval, Département de Médecine, Faculté de Médecine

<sup>2</sup> Centre de Recherche du CHU de Québec-Université Laval, Axe Endocrinologie et Néphrologie

<sup>3</sup> Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec

<sup>4</sup> Institut de Nutrition et Aliments Fonctionnels

**Introduction:** Nous savons que la résistance à l'insuline, particulièrement celle des tissus adipeux et hépatique, est étroitement liée à la sévérité de la stéatose hépatique chez les patients diabétiques. Par contre, nous ne savons pas ce qui en est chez la population non-diabétique. Notre hypothèse est que chez les individus non-diabétiques à risque de diabète, la stéatose hépatique est associée à une résistance à l'insuline plus sévère par rapport aux individus sans stéatose hépatique, augmentant ainsi le risque de progression vers un diabète.

**Méthode:** Nous avons recruté des participants âgés entre 18 et 75 ans qui ont un IMC entre 23 et 40 Kg/m<sup>2</sup> et au moins un des facteurs suivants: triglycérides à jeun > 1,35mmol/L, insulïnémie > 42 pmol/L, glycémie à jeun entre 5,5 et 6,9 mmol/L, Hba1c entre 5,7 et 6,4%. Une hyperglycémie orale provoquée de 75g avec des mesures de glucose, insuline et c-peptide au temps 0, 15, 30, 60, 90, 120 et 180 minutes a été effectuée. La sensibilité à l'insuline a été quantifiée à l'aide de l'HOMA (Homeostatic model assessment of insuline resistance) (sensibilité hépatique), du Matsuda Index, et de l'oral minimal model (sensibilité musculaire et hépatique) et par l'ADIPO-IR (sensibilité du tissu adipeux). La sécrétion d'insuline a été mesurée par l'index insulino-génique. Le % de gras hépatique a été mesuré par l'IRM PDFF (magnetic resonance imaging proton-density fat traction). La stéatose hépatique était définie par un % de gras hépatique plus grand ou égal à 5%.

**Résultats:** 16 participants sont inclus dans cette analyse (médiane (interquartiles)) : âge (61 ans (55-73)), poids (80,3 kg (69,4-95,9)) IMC (27,5 kg/m<sup>2</sup> (25,5-30,1)), glucose à jeun (5,25 mmol/L, (4,9-5,3)), HOMA-IR (1 (0,67-1,34)), Matsuda index (4,58 (2,77-7,22)), ADIPO-IR (25,92 (11,1-48,6)). La mesure du pourcentage de gras hépatique est actuellement en cours, ce qui nous permettra de comparer les participants avec un % de gras hépatique plus élevé vs ceux avec le % plus bas.

**Conclusion:** Contrairement aux études déjà complétées, notre population n'est pas diabétique mais à risque métabolique élevé. Notre étude servira à déterminer si la stéatose hépatique est associée à une résistance à l'insuline plus sévère, pour ainsi comprendre le risque d'évolution vers le diabète de type 2 et identifier le type de traitement approprié chez des individus à risque.

SCIENTIFIC ABSTRACTS OF

ORAL PRESENTATIONS

Third session

## Les microARN transportés par les lipoprotéines de haute densité sont associés à des marqueurs du métabolisme du glucose

Clément, Andrée-Anne\*<sup>1</sup>, Desgagné, Véronique<sup>1, 2</sup>, Guay, Simon-Pierre<sup>1, 3, 4</sup>, Boyer, Marjorie<sup>5</sup>, Hutchins, Elizabeth<sup>7</sup>, Corbin, François<sup>1</sup>, Van Keuren-Jensen, Kendall<sup>7</sup>, Arsenault, Benoit J<sup>5, 6</sup>, Guérin, Renée<sup>1, 2</sup>, Bouchard, Luigi<sup>1, 2</sup>.

<sup>1</sup> Département de biochimie et de génomique fonctionnelle, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada ; <sup>2</sup> Département de biologie médicale, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux CIUSSS du Saguenay–Lac-St-Jean – Hôpital de Chicoutimi, Saguenay, Québec, Canada ; <sup>3</sup> Département de médecine, Programme de formation médicale à Saguenay PFMS, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada ; <sup>4</sup> Department of Medical Genetics, MUHC, McGill University, Montreal, Québec, Canada ; <sup>5</sup> Centre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec IUCPQ, Québec, Québec, Canada ; <sup>6</sup> Département de médecine, Faculté de médecine, Université Laval, Québec, Québec, Canada ; <sup>7</sup> Neurogenomics Division, Translational Genomics Research Institute TGen, Phoenix, Arizona, USA

**Introduction :** La relation inverse entre le niveau de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL-C) et le risque cardiovasculaire est bien documentée. Cependant, l'absence d'effet bénéfique d'une augmentation de la concentration plasmatique en HDL-C lors d'essais cliniques suggère que les fonctions protectrices du HDL, dont leur rôle dans le métabolisme du glucose, seraient plutôt dépendantes de ses autres composantes moléculaires. Les HDL transportent des microARN (miARN), soit de courtes molécules d'ARN simple brin qui régulent l'expression des gènes, dans la circulation systémique et les livrent à leurs cellules cibles où ils exercent leurs fonctions biologiques. Ces miARN pourraient donc contribuer aux effets bénéfiques des HDL sur la santé cardiovasculaire. **Objectifs :** Évaluer la présence d'associations entre des miARN différemment abondants entre la fraction HDL purifiée et le plasma et les paramètres du profil cardiométabolique chez des femmes et des hommes en santé. **Méthodes :** 34 individus sains (17 couples hommes/femmes) ont participé à l'étude. Les HDL ont été isolés par ultracentrifugation séquentielle du plasma ( $d=1,063-1,21$  g/mL). Les bibliothèques ont été préparées à partir de l'ARN extrait de la fraction HDL purifiée et du plasma, puis séquencées sur la plateforme HiSeq2500. Les miARN enrichis et appauvris dans les HDL par rapport au plasma ont été identifiés à l'aide du logiciel DESeq2. Des analyses de régression pas-à-pas, incluant les miARN associés au profil cardiométabolique, l'âge et le sexe, ont été réalisées afin d'évaluer la contribution des miARN à la variance des variables cardiométaboliques. **Résultats :** Parmi les 10 miARN les plus enrichis dans les HDL en comparaison au plasma, l'abondance en miR-204-5p est négativement corrélée à l'indice de masse corporelle (IMC) ( $r_s = -0,38$ ;  $p=0,029$ ) alors que celles de miR-144-5p et miR-30a-5p sont négativement associées à l'insulinémie à jeun ( $r_s = -0,38$ ;  $p=0,028$  et  $r_s = -0,46$ ,  $p = 0,007$ ) et à l'indice de résistance à l'insuline (HOMA-IR ;  $r_s = -0,36$ ;  $p=0,036$  et  $r_s = -0,49$ ;  $p=0,003$ , respectivement). Parmi les 10 miARN les plus appauvris dans les HDL comparativement au plasma, l'abondance en miR-375 est négativement corrélée à l'IMC ( $r_s = -0,36$ ;  $p=0,036$ ) et à la glycémie à jeun ( $r_s = -0,44$ ;  $p=0,009$ ). Au total, 16 % de la variance de l'IMC est expliquée par l'abondance de miR-204-5p et le sexe ( $p=0,025$ ), alors que 23 % de la variance de l'insulinémie à jeun et 26 % de la variance de l'indice HOMA-IR sont expliquées par le sexe et l'abondance en miR-144-5p et miR-30a-5p ( $p=0,010$  et  $p = 0,008$ , respectivement). **Conclusion :** Nos résultats suggèrent que les miARN transportés par les HDL pourraient contribuer aux fonctions physiologiques et protectrices de ces lipoprotéines, notamment en régulant le métabolisme du glucose et de l'insuline.

## Des microARN maternels sanguins mesurés au premier trimestre de grossesse prédisent les niveaux de glycémie au deuxième trimestre de grossesse

Légaré, Cécilia\*<sup>1</sup>, Desgagné, Véronique<sup>1, 2</sup>, Poirier, Cédrik<sup>1</sup>, Thibeault, Kathrine<sup>1</sup>, White, Frédérique<sup>3</sup>, Scott, Michelle<sup>1</sup>, Perron, Patrice<sup>4, 5</sup>, Hivert, Marie-France<sup>4, 6, 7</sup>, Guérin, Renée<sup>1, 2</sup>, Bouchard, Luigi<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Département de biochimie et de génomique fonctionnelle, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Canada,

<sup>2</sup>Département de biologie médicale, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux CIUSSS du Saguenay–Lac-St-Jean – Hôpital de Chicoutimi, Saguenay, Canada, <sup>3</sup>Département de Biologie, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Canada, <sup>4</sup>Département de Médecine, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Canada,

<sup>5</sup>Centre de Recherche du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke CR-CHUS, Sherbrooke, Canada, <sup>6</sup>Department of Population Medicine, Harvard Pilgrim Health Care Institute, Harvard Medical School, Boston, USA, <sup>7</sup>Diabetes Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, USA

**Contexte:** Le diabète gestationnel (DG) est l'une des complications les plus fréquentes de la grossesse et peut entraîner des conséquences importantes sur la santé de la mère et de son enfant. Le diagnostic du DG s'effectue entre la 24<sup>e</sup> et la 28<sup>e</sup> semaine de grossesse par un test d'hyperglycémie orale provoquée (HGOP). Afin de prévenir les complications du DG, l'Organisation Mondiale de la Santé recommande son dépistage plus tôt en grossesse. Malheureusement, il n'existe actuellement aucun marqueur précoce et fiable du développement du DG. Les microARN (miARN) jouent un rôle crucial dans de nombreux processus physiologiques, dont le développement, la grossesse et l'homéostasie du glucose et pourraient donc servir de biomarqueurs précoces du DG. **Objectif:** Identifier les miARN présents dans le plasma maternel au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse (1<sup>er</sup> T) et associés à la glycémie 2h post-HGOP mesurée entre la 24<sup>e</sup> et la 28<sup>e</sup> semaine de grossesse. **Méthodes:** Les miARN plasmatiques ont été quantifiés entre la 6<sup>e</sup> et la 16<sup>e</sup> semaine de grossesse chez 443 femmes de la cohorte Gen3G par séquençage de nouvelle génération. Les analyses d'associations avec la glycémie 2h post-HGOP ont été menées à l'aide du progiciel DESeq2. Le progiciel glmnet a été utilisé pour faire une analyse de régression de type LASSO et sélectionner les miARN qui prédisaient le mieux la glycémie 2h post-HGOP. Des analyses de voies métaboliques KEGG ont été réalisées à l'aide du logiciel mirPath v.3. **Résultats:** Au 1<sup>er</sup> T, les femmes étaient en moyenne âgées de 28,5 ± 4,3 ans, avaient un indice de masse corporelle (IMC) de 26,0 ± 6,1 kg/m<sup>2</sup> et une glycémie de 5,7 ± 1,4 mmol/L après un test de tolérance au glucose 50g. Au moment du test de diagnostic du DG, la glycémie 2h post-HGOP était en moyenne de 5,9 ± 1,4 mmol/L et 58 femmes ont été diagnostiqués avec un DG. Nous avons détecté 2170 miARN dans le plasma des femmes au 1<sup>er</sup> T. Parmi ces miARN, nous en avons identifié 27 qui sont associés à glycémie 2h post-HGOP (FDR<0,1). Dans leur ensemble, l'âge et l'IMC maternel, l'âge gestationnel ainsi que l'abondance de 13 miARN tous mesurés entre la 6<sup>e</sup> et la 16<sup>e</sup> semaine de grossesse permettent d'expliquer 19% de la variance de la glycémie 2h post-HGOP mesurée entre la 24<sup>e</sup> et la 28<sup>e</sup> semaine de grossesse. Les 27 miARN associés à la glycémie 2h post-HGOP sont impliqués dans les voies métaboliques de la biosynthèse et du métabolisme des acides gras et la voie de signalisation Hippo, laquelle régule la prolifération cellulaire et plus particulièrement la croissance des organes, en plus de jouer un rôle central dans l'homéostasie du métabolisme énergétique. **Conclusion :** Plusieurs miARN plasmatiques mesurés entre la 6<sup>e</sup> et la 16<sup>e</sup> semaine de grossesse prédisent la glycémie 2h post-HGOP mesurée entre la 24<sup>e</sup> et la 28<sup>e</sup> semaine de grossesse et pourraient donc servir de biomarqueurs pour le dépistage précoce du DG.

## Study of the correlation between plasma F2-isoprostanes, markers of glucose metabolism and vitamin D in diabetes

Brouillette, Maxence\*<sup>1</sup>, Greffard, Karine<sup>1</sup>, Bilodeau, Jean-François<sup>1</sup>, Gagnon, Claudia<sup>1</sup>, Carreau, Anne-Marie<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centre de recherche du CHU de Québec, Université Laval

**Introduction:** The increasing prevalence of diabetes mellitus (DM) is a worrying global public health issue. Statistical models predict that type 2 DM (T2DM) will affect 366 million persons worldwide by 2030. The imbalance between reactive oxygen species (ROS) and antioxidants causing oxidative and cell damages was shown to be involved in the pathogenesis of T2DM. F2-isoprostanes (F2-isoP) are generated by the peroxidation of arachidonic acid esterified to phospholipids. The different classes of F2isoP isomers present in tissues and biological fluids reflect the levels of oxidative stress. In the past few years, the potential role of vitamin D supplementation in improving glucose homeostasis and the antioxidant response has generated great enthusiasm among scientists and clinicians.

**Objective:** To study oxidative stress markers, F2-isoPs levels in the plasma of participants at risk or already diagnosed with T2DM in comparison to participants without diabetes and to assess associations with markers of glucose metabolism.

**Method:** Participants data and plasma samples were selected from a previous study analyzing vitamin D supplementation on markers of glucose metabolism (VIDIR). We included 20 participants without diabetes, 19 with prediabetes and 19 with diabetes and matched for age, sex and BMI. Participants with ALT >30 were excluded to avoid participants with presumptive liver disease. Hyperinsulinemic-euglycemic clamp was performed to assess muscle insulin resistance and also a 75g oral glucose tolerance test to assess insulin resistance and secretion. The different isomers of F2-isoP were measured with high-performance liquid chromatography coupled to mass spectrometry (HPLC-MS).

**Results:** In average participants had similar characteristics between the groups (% or mean  $\pm$  SD. ANOVA P value): age  $62.6 \pm 7.9$  years  $p = 0.29$ , BMI  $32.2 \pm 4.3$  kg/m<sup>2</sup>  $p = 0.77$  and 43% of women  $p = 0.43$ . Participants with diabetes were significantly more insulin resistant than those without diabetes: HOMA-IR  $7.27 \pm 3.77$  vs  $p < 0.0001$ ; M/I ratio  $0.00327 \pm 0.00209$  vs  $p=0.0001$ ; Matsuda index  $1.57 \pm 0.75$  vs  $p = 0.0002$ ; Insulin sensitivity (Si) of oral minimal model  $0.000223 \pm 0.000266$  vs  $p<0.0001$ . Diabetic participants also showed reduced insulin secretion and beta-cell function compared to the normoglycemic group: insulinogenic index  $228.6 \pm 128.0$  vs  $p = 0.0001$ , HOMA2%B  $109.8 \pm 32.7$  vs  $p = 0.0087$ , disposition index  $538.3 \pm 455.7$  vs  $p < 0.0001$ . Analysis of the F2-isoP is currently ongoing and will be available shortly.

**Conclusion:** This study will serve as the basis to test whether the blood profile of F2-isoPs can be used as a biomarker associated with type 2 diabetes and its complications, as well as the efficiency of therapies to prevent and treat diabetes and its complications. Future analyzes will be performed to evaluate the effect of vitamin D supplementation on the blood profile of F2-isoPs.

## Prévalence et évolution du diabète dans une cohorte de patients avec phéochromocytomes et paragangliomes sécrétants

Parisien-La Salle, Stéphanie \*<sup>1</sup> et Bourdeau, Isabelle<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service d'endocrinologie, Département de médecine, Centre de recherche, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Québec, Canada

**Introduction** : Les phéochromocytomes et les paragangliomes (PPGLs) sont des tumeurs neuroendocrines rares qui sont souvent associées à une sécrétion excessive de catécholamines qui peut causer de l'hypertension artérielle secondaire. Les PPGLs sont également une cause de diabète secondaire, car l'excès de catécholamines engendre entre autres une résistance à l'insuline.

**Objectif** : Établir la prévalence et l'évolution, ainsi que la description clinique des patients diabétiques dans une cohorte de PPGLs.

**Matériel et méthode** : Nous avons revu rétrospectivement les dossiers des patients avec PPGLs évalués au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) de 2000 à 2020. Les patients ayant des tumeurs non-sécrétantes ou des informations manquantes étaient exclus. Nous avons comparé les patients identifiés diabétiques aux patients sans notion de diabète. Nous avons revu plus en détail l'évolution des patients diabétiques après la résection chirurgicale de leurs PPGLs.

**Résultats** : 177 patients atteints de PPGLs sécrétants ont été inclus. La prévalence de diabète était de 44/177 (24,9 %) au diagnostic. Les patients diabétiques étaient plus vieux (58,0 +/- 12,2 ans vs 45,7 +/- 16,6 ans [p=0.0001]) et avaient plus d'hypertension artérielle (81,8 % vs 70,1 % [p=0.13]). Les indices de masse corporelle étaient similaires dans les deux groupes (25 kg/m<sup>2</sup> vs 25,6 kg/m<sup>2</sup>). De plus, les deux groupes ne différaient pas quant au niveau de sécrétion de catécholamines (médiane de 12 fois la limite supérieure de la normale chez les diabétiques vs 7 fois chez les non-diabétiques [p=0.66]).

En post opératoire de la résection chirurgicale du PPGL, 7/8 des patients (87,5 %) ont eu une amélioration de leur diabète. 3 patients avaient une rémission ; ils avaient des tumeurs de plus de 10 cm et des catécholamines à plus de 20 fois la normale. 4 patients ont eu une désescalade de leur traitement pour le diabète (arrêt d'insulinothérapie ou diminution du nombre d'hypoglycémiantes oraux) en post opératoire. Ces patients avaient des tumeurs entre 4-14cm. Trois sur 4 avaient des catécholamines à moins de 10 fois la normale, mais un patient avait des métanéphrines à 120 fois la normale. Finalement, 1 patient n'avait aucun changement de son diabète en post opératoire.

**Conclusion** : Les PPGLs sont une cause rare de diabète secondaire qui peut être réversible. Cette comorbidité est retrouvée davantage chez les patients plus âgés affectés par des PPGLs. De plus, les patients avec une résolution de leur diabète en post opératoire étaient ceux avec une sécrétion de catécholamines plus importante.

SCIENTIFIC ABSTRACTS OF  
ORAL PRESENTATIONS

Fourth session

## Cell-Specific Role of Insulin in an In Vivo Model of Restenosis

Gonzalez, Marel\*<sup>1</sup>, Mori, Yusaku<sup>1, 2</sup>, Guo, June<sup>1</sup>, Dingwell, Luke<sup>3</sup>, Giacca, Adria<sup>1, 3, 4, 5</sup>

<sup>1</sup> Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of Toronto, <sup>2</sup> Division of Diabetes, Metabolism, and Endocrinology, Showa University School of Medicine, <sup>3</sup> Institute of Medical Science, Faculty of Medicine, University of Toronto, <sup>4</sup> Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Toronto, <sup>5</sup> Banting and Best Diabetes Centre, University of Toronto

The effects of insulin on the vasculature remains a hotly debated and controversial topic. Its role on endothelial cells (ECs) is thought to be vasculoprotective, whereas its effects on vascular smooth muscle cells (SMCs) are mainly mitogenic according to in vitro data. We have previously demonstrated a suppressive effect of insulin treatment on neointimal growth in rodent models of restenosis under conditions of normal insulin sensitivity that was abolished in insulin resistant conditions. The objective of this study was to determine the endothelial-and SMC-specific effects of insulin treatment on neointimal growth in a murine model of restenosis. Mice were generated by crossing loxP-flanked insulin receptor (IR) mice with mice overexpressing tamoxifen-inducible Cre recombinase under the control of Tie2 (endothelial-specific receptor tyrosine kinase) or SMMHC (smooth muscle myosin heavy chain) promoters. Mice were fed with standard chow and implanted with insulin pellet (0.1 U/day) or sham (control) three days prior to undergoing femoral artery wire injury. Lastly, femoral arteries were collected for morphological analysis 28 days after wire injury. Tamoxifen-induced Tie2-Cre+ mice showed decreased IR expression in ECs compared with Tie2-Cre-, with no change in IR expression in SMCs. Neointimal area in Tie2-Cre- mice was reduced following insulin treatment, whereas it was unaffected in Tie2-Cre+ mice. Similarly, tamoxifen-induced SMMHC-Cre+ mice showed a reduction in IR expression in SMCs, but not in the ECs, compared to SMMHC-Cre- mice. In SMMHC-Cre- mice, neointimal area was decreased with insulin treatment; however, insulin surprisingly failed to have the same effects in SMMHC-Cre+ mice. These data demonstrate that insulin action in both ECs and SMCs is required for the antirestenotic effect of insulin in insulin sensitive conditions.

## Spectre génétique d'une cohorte de phéochromocytomes et paragangliomes sporadiques

Parisien-La Salle, S.\*<sup>1</sup>, Dumas, N.<sup>2</sup>, Jolin, J.<sup>1</sup>, Nolet, S.<sup>3</sup>, Lacroix, A.<sup>1</sup>, Lévesque, I.<sup>1</sup>, Burnichon, N.<sup>4</sup>, Gimenez-Roqueplo, AP.<sup>4</sup>, Bourdeau, I.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Service d'endocrinologie, <sup>2</sup>Service de génétique, Département de médecine, <sup>3</sup>Département de pathologie, Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal CHUM, Québec, Canada ; <sup>4</sup>Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital européen Georges Pompidou, Service de Génétique, Université de Paris, PARCC, INSERM, Paris, France

**Mise en contexte :** Les phéochromocytomes (PHEOs) et les paragangliomes (PGLs) (PPGLs) sont des tumeurs rares avec une haute héritabilité.

**Objectifs :** Déterminer la prévalence et le spectre des mutations germinales dans une nouvelle cohorte de PPGLs sporadiques.

**Méthode :** Nous avons revu les dossiers de patients atteints de PPGLs sporadiques ayant eu une évaluation génétique au CHUM de 2005-2020. De 2005-2015, le dépistage génétique consistait en un séquençage direct de gènes candidats reliés aux PPLGs (Georges Pompidou, Paris). Les gènes étaient étudiés de façon séquentielle selon la présentation clinique du patient. Depuis 2015, un panel multigènes est utilisé qui inclut 14 gènes reliés aux PPGLs : VHL, RET, NF1, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2, FH, HIF2A, EGLN1, MAX, TMEM127, KIF1B (Invitae, San Francisco). Les analyses génétiques ont été effectuées après un conseil génétique et l'obtention d'un consentement écrit des patients. Le comité d'éthique du CHUM a approuvé la révision des dossiers.

**Résultats :** Au total, 150 PPGLs ont été inclus (91 femmes ; 59 hommes, 78 % de canadiens-français) : 68 PGLs (34 tête et cou, 23 abdominaux, 11 thoraciques) et 82 PHEOs, dont 4 bilatéraux. La prévalence de mutation germinale était de 26,6 % (40/150) au total, 41,2 % (28/68) des PGLs et 14,6 % (12/82) des PHEOs. Les patients porteurs de mutations germinales étaient plus jeunes (38,8 vs 49,0 ans [ $p=0.0007$ ]) et avaient un taux de tumeurs malignes plus élevé (27,5 % vs 17,5 % [ $p=0.22$ ]). 58 % des patients avaient de l'hypertension artérielle au diagnostic (64,6 % des PHEOs et 50% des PGLs). La prévalence de l'hypertension artérielle n'était pas différente entre les groupes mutés vs non-mutés ( $\chi^2[2, N : 150] = 1,44, p= 0,49$ ).

De 2015-2020, 12 patients (9 PHEOs et 3 PGLs) dont les analyses génétiques initiales étaient négatives ont eu le panel multigènes (NGS). Des mutations ont été identifiées chez 4 patients (33,3 %), ce qui représente 10 % (4/40) des mutations de la cohorte. Les mutations étaient chez une femme de 28 ans avec des PHEOs bilatéraux (MAX [délétion exon 1 et 2]), un homme de 33 ans avec un PHEO malin (MAX [c.3G>A]), une femme de 31 ans avec un PGL abdominal métastatique (SDHA [c.985C>T]) et une femme de 59 ans avec un PGL thoracique (SDHA (c.1432\_1432+1del)).

**Conclusion :** Dans notre cohorte, nous avons identifié une mutation germinale causale chez 41,2 % des patients atteints de PGLs et 14,6 % des patients atteints de PHEOs apparemment sporadiques. Une réévaluation génétique utilisant un panel multigènes a augmenté la prévalence des mutations avec l'identification de mutation dans les gènes MAX et SDHA.

## The Longitudinal Associations Between Endothelial Function and Diabetes Type II and Diabetes Related Outcome in Patients With No Major Non-communicable Chronic Diseases; A Systematic Review

Jamil, Mahrukh\*<sup>1, 2</sup>, Tasfia, Tasbih<sup>1, 2</sup>, Bacon, Simon<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Department of Health, Kinesiology, & Applied Physiology, Concordia university, Montreal, Canada,

<sup>2</sup> Montreal Behavioural Medicine Centre, Hôpital Sacré-Cœur de Montréal, Canada

**Context:** Endothelial function plays a very important role in controlling vascular tone, inflammatory responses, immune responses and haemostasis of the body. Its dysregulation has been linked with the progression of diabetes type II in the literature, but the temporal evolution and a longitudinal association is not known. Also, there are no systematic review available, exploring a longitudinal association between endothelial function and diabetes type II.

**Objective:** To conduct a systematic review in apparently healthy participants with no non-communicable diseases, to understand the longitudinal association between endothelial function (when measured at baseline) and the incidence of diabetes or its surrogate markers (when measured at a follow up).

**Data sources:** PubMed, Scopus and Web of Science databases were searched, from inception to September 2019, for articles in published English and French. Search terms include synonyms of diabetes type II, fasting blood glucose, HbA1c, endothelial function, flow-mediated dilation and finger plethysmography. Animal and review were used as NOT terms. First search was done in September 2018. An update of the search terms was done in March 2019 and another was done in September 2019.

**Study selection:** Longitudinal studies with a follow up, involving any non-invasive measure of endothelial function (Flow mediated dilation or finger plethysmography) in English or French language were included. Apparently healthy Adult participants aged 18 or older with no other major non-communicable chronic or life-threatening diseases were included. Acceptable outcomes were either diagnosis of diabetes type II or its surrogate markers (fasting blood glucose or HbA1c). Similarly, cohort/placebo or control group of interventions and RCTs were also included. Studies using biomarkers of endothelial function, in-vitro or animal studies were excluded as well as thesis, reviews, reply and comments or editorial articles.

**Data Extraction & Synthesis:** Data extraction and quality assessment using modified Newcastle-Ottawa scale for cohort studies were performed by the two reviewers independently. Data was summarized based on the analysis information available from 4 included studies. A multivariate analysis adjusted for sex and age was asked from the authors.

**Result:** The search yielded 20141 retrieves, 12429 articles were obtained after deduplication, out of which 125 were screened for full text. Sixteen articles were finally selected for inclusion, data extraction and authors contact. Four articles were included for final analysis based on the data provided. Three studies reported a non-significant relationship between endothelial function and fasting plasma glucose and HbA1c; whereas one study reported significant results for endothelial function and incidence of diabetes.

**Conclusion:** The available evidence from this review did not show any association between endothelial function (measured by FMD and RHI) at baseline and surrogate measures of diabetes type II (fasting blood glucose, HbA1c) but shows limited evidence that endothelial function at baseline is associated with the diagnosis of type II diabetes. More longitudinal studies with healthy participants having primary focus on the association are required to provide more evidence in this domain.