

Le tissu adipeux: un bout de gras se découvre intelligent

Thierry Mouraux*

Résumé

De nombreux groupes de recherche essaient de comprendre les mécanismes fondamentaux impliqués dans la régulation de la balance énergétique (pondérostas). Les études sur le tissu adipeux montrent que c'est un organe endocrinien complexe communiquant avec le cerveau et les tissus périphériques par la sécrétion de leptine et d'autres adipokines dont la liste s'étend d'année en année. Une hormone clé dans l'insulinorésistance, le syndrome métabolique et le diabète de type 2 est l'adiponectine. L'obésité est caractérisée par un état inflammatoire chronique, notamment mis en évidence par le dosage de la protéine C-réactive hautement sensible et d'autres cytokines. La recherche thérapeutique actuelle vise principalement l'adiponectine et ses récepteurs.

Introduction

L'incidence de l'obésité infantile se développe de façon exponentielle, principalement à cause des changements de style de vie («malbouffe» et inactivité physique) (1). Les stratégies de prévention doivent être vulgarisées et appliquées (2). L'insulinorésistance associée à l'obésité représente un risque majeur de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires dont la prévalence est en progression fulgurante. La base moléculaire de cette

association est à élucider. Le tissu adipeux sert de lieu de stockage des triglycérides (TG) et de relargage des acides gras libres (AGL) et du glycérol en réponse aux variations de la demande énergétique. Mais en fait, s'agit-il d'un organe multifonctionnel ou d'un groupe d'organes multiples? Le tissu adipeux participe à la régulation de l'homéostasie énergétique, au métabolisme glucidique et lipidique, aux compli-

cations vasculaires, ainsi qu'aux réponses immunitaires. Il sécrète de nombreuses adipokines biologiquement actives (Tableau 1). Certaines agissent par voie endocrine, d'autres par voie autocrine ou paracrine. Leur sécrétion dépend des variations de la masse grasse. Elles jouent un rôle dans l'étiopathogénie ou les complications de l'obésité, de la cachexie et de la lipoatrophie. Parmi les adipokines les plus étudiées: l'adiponectine, la protéine C-réactive (CRP), le facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α), l'interleukine 6 (IL-6), la leptine, la résistine, l'adipsine, l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1), les AGL...

Adiponectine

Structure générale

L'adiponectine est devenue une hormone incontournable dans la compréhension de

l'obésité, de l'insulinorésistance, du diabète de type 2, des maladies cardiovasculaires (3, 4). Mise en évidence dans les années 1995-96 par quatre groupes de chercheurs (5-8), l'adiponectine appartient structurellement à la famille du complément 1q et est connue pour former un homomultimère caractéristique (Figure 1). D'une structure monomérique, l'assemblage se fait en trimères, puis en hexamères jusqu'à des multimères

L'adiponectine est devenue une hormone incontournable dans la compréhension de l'obésité, de l'insulinorésistance, du diabète de type 2, des maladies cardiovasculaires.

de haut poids moléculaire (*High Molecular Weight*: HMW). L'unité monomérique est une protéine de 247 acides aminés comprenant quatre domaines dont un domaine globulaire C-terminal et un domaine 'collagène like' N-terminal (Figure 2). La forme globulaire seule est peu présente dans le plasma (9). L'hydroxylation et la glycosylation des quatre résidus lysine dans le domaine 'collagen-like' jouent un rôle important dans l'augmentation de la capacité de l'insuline à inhiber la gluconéogenèse hépatique (10).

La forme adiponectine-HMW est la plus active biologiquement. Ainsi le rapport adiponectine-HMW/adiponectine totale est le meilleur marqueur d'insulinorésistance, de syndrome métabolique ou de diabète de type 2 (11). Chez l'homme,

* Clinique de diabétologie, HUDERF, ULB, Bruxelles

la concentration plasmatique normale de l'adiponectine totale est comprise entre 5 et 30µg/ml.

La sécrétion de l'adiponectine est réservée au tissu adipeux. Les taux plasmatiques d'adiponectine sont significativement diminués en cas d'obésité, de syndrome métabolique, de diabète de type 2, de maladies cardiovasculaires et d'hypertension. Les taux sont plus bas chez l'homme que chez la femme, et varient selon l'ethnicité. Des concentrations abaissées d'adiponectine sont observées dans le suivi de nouveau-nés présentant un retard de croissance intra-utérin (11) qui prédispose au diabète de type 2. In fine, les réductions plasmatiques d'adiponectine existent dans une variété d'états associés à l'insulinorésistance (**Figure 3**).

Mécanismes d'action

Effet insulinosensibilisant

L'effet insulinosensibilisant de l'adiponectine a été décrit une première fois en 2001 (9, 13, 14). Chez des souris diabétiques lipotrophiques insulino-résistantes, des doses physiologiques d'adiponectine recombinante réduisent significativement l'insulinorésistance (13). Des expérimentateurs ont rapporté que l'injection intraveineuse d'adiponectine chez la souris entraîne une diminution transitoire de la glycémie basale par inhibition de la néo-glucogénèse (14, 15).

Chez l'homme, le rôle de l'adiponectine dans l'insulinorésistance s'effectue par plusieurs mécanismes:

- elle réduit le contenu tissulaire en TG. Une augmentation tissulaire des TG diminue l'activité de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI-3K), enzyme qui, stimulée par l'insuline, favorise la translocation du transporteur de glucose GLUT4 vers la membrane plasmique;

Tableau 1: Facteurs sécrétés par le tissu adipeux (28).

Endocrine/ Growth/ Metabolism-related	Insulin like Growth Factor-1 (IGF-1) IGF-binding proteins Transforming Growth Factor-β (TGF-β) Nerve Growth Factor Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Sex steroids Cholesterol Ester Transfer Protein (CETP) Apolipoprotein (RBP) Retinol Binding Protein (RBP) Glucocorticoids Acylation Stimulating Protein (ASP) Leptin Resistin Adiponectin
Immune-related	Complement components: C, factor B and factor D (Adipsin) Serum Amyloid A (SAA) C-Reactive Protein (CRP) Haptoglobin Metallothionein Tumor Necrosis Factor-α (TNF-α) Interleukin (IL)-1β, 6, 8, 10, 17D and 18 Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1)
Cardiovascular-related	Atrial Natriuretic Peptide (ANP) Prostacyclin, prostaglandin E2 Pigmented Epithelium-Derived Factor (PEDF) Monobutyryl Renin, Angiotensinogen, Angiotensin I and II Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1)
Enzymes	LipoProtein Lipase (LPL) Cytochrome P450-dependent aromatase Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) 17β HydroxySteroid Dehydrogenase (17βHSD) 11β HydroxySteroid Dehydrogenase (11βHSD)

- elle augmente la combustion des AGL par activation du «*Peroxisome Proliferator Activated Receptor α*» (PPARα) et participe par cette voie à la diminution des triglycérides tissulaires;
- elle active l'adénosine monophosphate-kinase (AMP-kinase), ce qui stimule la β-oxydation (diminution des TG tissulaires) et également la translocation des transporteurs GLUT4 vers la membrane plasmique. L'action de l'AMP-kinase hépatique est induite uniquement par la forme complète de l'adiponectine tandis que celle de l'AMP-kinase musculaire dépend tant de la forme complète que de la forme globulaire.

Effet antiathérosclérosant

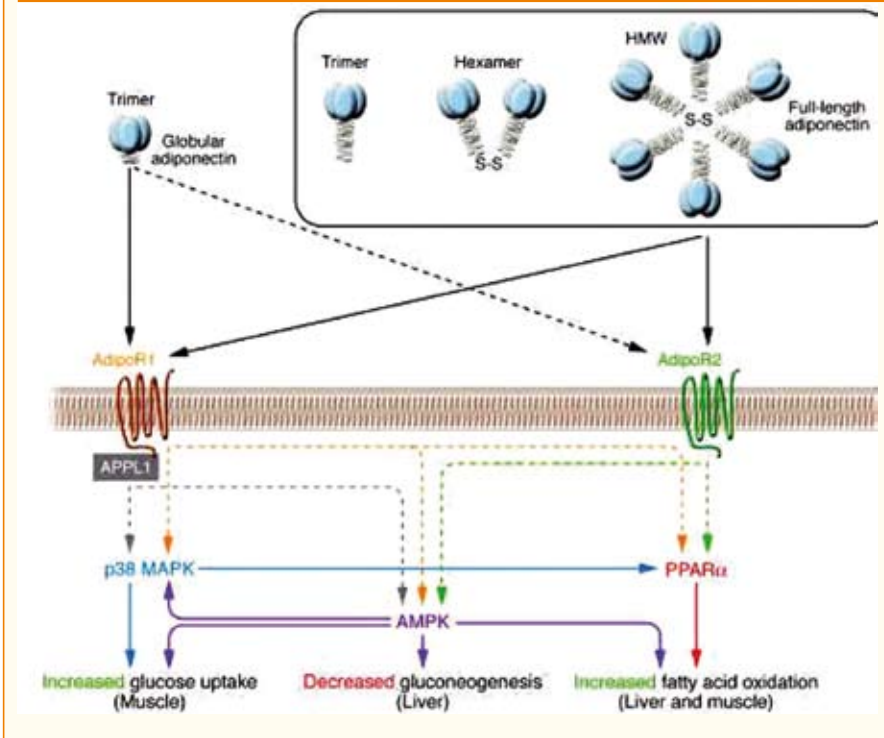
L'adiponectine inhibe l'athérosclérose et la formation de la plaque d'athérome par deux processus:

- inhibition de l'expression des cytokines inflammatoires (le facteur nucléaire κB (FNκB), le TNFα...) et des molécules d'adhésion (E-selectine, molécule d'adhésion intracellulaire-1...);
- suppression de la captation du LDL cholestérol oxydé par les macrophages.

Aspects génétiques

Le gène de l'adiponectine est localisé sur le chromosome 3q27, qui est lié au

Figure 1: Structure multimérique de l'adiponectine et mécanismes d'action (3).



syndrome métabolique et au diabète de type 2. Dans différents groupes ethniques, il existe un polymorphisme du gène, conduisant à une hypoadiponectinémie et à une insulino-résistance. Des anomalies de la multimérisation de l'adiponectine donnent aussi un tableau clinique paradoxal d'hypoadiponectinémie alors que le dosage plasmatique est normal.

Récepteurs de l'adiponectine

Les deux types de récepteurs à l'adiponectine (AdipoR1 / AdipoR2) (Figure 1) sont présents dans de nombreux tissus, mais de manière prépondérante dans le **muscle**. L'adiponectine sous sa forme globulaire se lie avec moins d'affinité à l'AdipoR2. L'Adipo R1 a une affinité comparable pour l'adiponectine complète et globulaire. La stimulation de ces récepteurs agit positivement sur l'AMP-kinase, le PPAR α , l'oxydation des acides gras, et la captation du glucose. L'hyperinsulinisme diminue l'expression membranaire des récepteurs.

Conclusion et implications thérapeutiques

L'hypoadiponectinémie est due à des facteurs environnementaux favorisant l'obésité et à des facteurs génétiques (Figure 4). Elle joue un rôle crucial dans le développement de l'insulino-résistance, du syndrome métabolique, du diabète de type 2 et de l'athérosclérose. Comme l'hyperinsulinisme diminue aussi l'action de l'adiponectine, un cercle vicieux s'installe. Une stratégie thérapeutique de ces pathologies doit inclure une régulation positive des taux plasmatiques d'adiponectine et/ou de ses récepteurs.

Les **thiazolidinediones** (TZDs), une nouvelle classe thérapeutique d'insulinosensibilisants, exercent leur action stimulante sur les récepteurs nucléaires PPAR γ du tissu adipeux, ce qui provoque une augmentation des taux d'adiponectine plasmatique, une diminution des acides gras libres, du

Figure 2: Structure homomérique de l'adiponectine (4).

Structure of Monomeric Adiponectin



Figure 3: Facteurs liés à l'hyper et à l'hypoadiponectinémie (11).

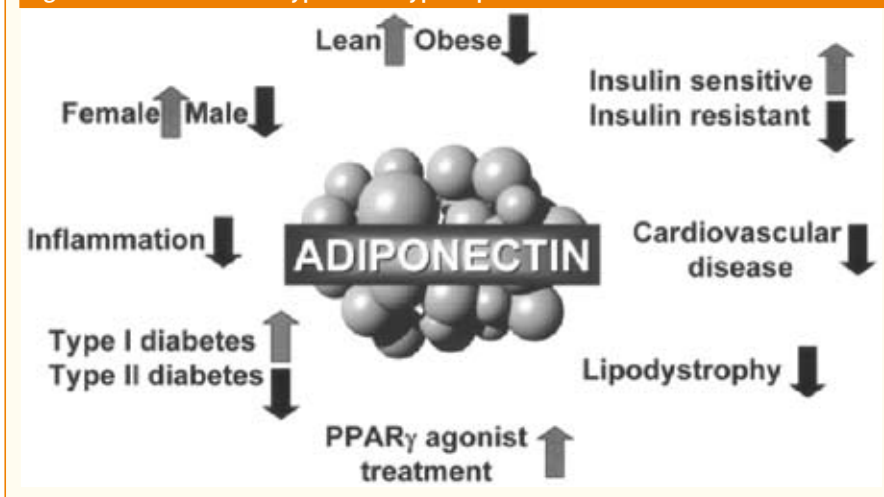


Figure 4: Causes et conséquences de l'hypoadiponectinémie (3).

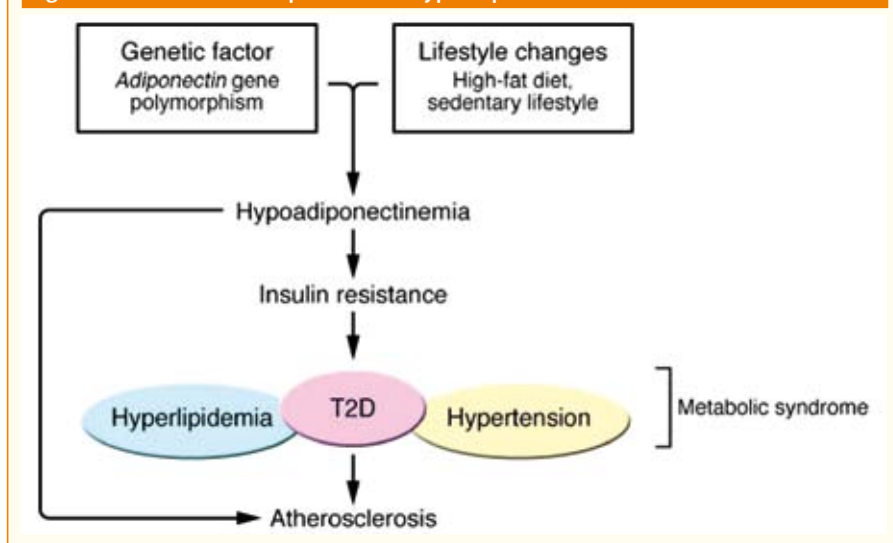
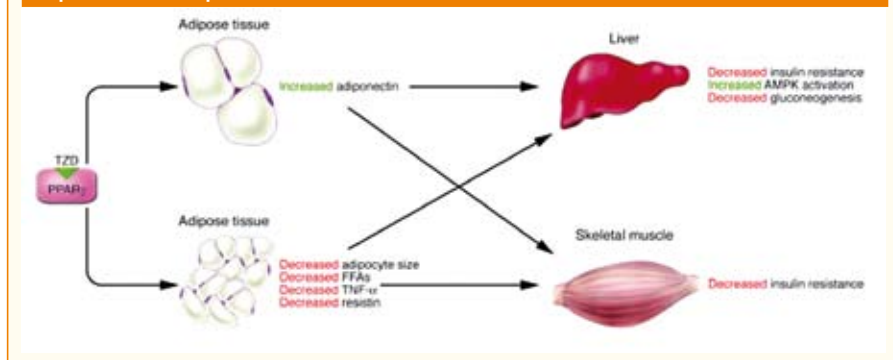


Figure 5: Modes d'action des thiazolidinediones: adiponectine dépendant – adiponectine indépendant (3).



TNF- α , de la résistine. En conséquence, l'insulinorésistance est réduite au niveau musculaire et hépatique. De plus les TZDs réduisent la néoglucogénèse hépatique (Figure 5). Les TZDs sont en cours d'évaluation chez l'enfant et l'adolescent. Leur usage semble sans effet secondaire (16, 17). Le rôle du système endocannabinoïde dans la régulation de l'adiponectine est à l'étude (18).

Adipokines inflammatoires

Les obèses qui sont plus enclins à développer un syndrome métabolique et un diabète de type 2, ont des taux sériques plus élevés de marqueurs inflammatoires issus du tissu adipeux: les adipokines inflammatoires (19).

Protéine C-Réactive

La CRP est une protéine de phase aiguë inflammatoire synthétisée principalement par le foie. Sa concentration est augmentée dans l'obésité (20). Des dosages haute-

L'adiponectine inhibe l'athérosclérose et la formation de la plaque d'athérome en inhibant l'expression de diverses cytokines inflammatoires et molécules d'adhésion ainsi qu'en réduisant la captation du LDL-C oxydé par les macrophages.

ment sensibles de la CRP (CRP-hs) ont été développés de manière à pouvoir détecter des augmentations faibles mais significatives et reproductibles (21). L'élévation de la CRP-hs est inversement proportionnelle à l'insulinosensibilité. Un ensemble grandissant de données appuie le concept que l'inflammation joue un rôle important dans la pathogenèse du diabète de type 2. Une

corrélation négative existe entre les taux de CRP-hs et d'adiponectine au niveau du tissu adipeux sous-cutané chez des sujets humains avec une athérosclérose coronaire (22). Des études ont mis en évidence que des taux élevés de CRP-hs pouvaient être utilisés comme prédicteurs de pathologie cardiovasculaire. Des concentrations augmentées ont été observées chez les diabétiques de type 2 et de type 1 (21). Sur le plan thérapeutique, il a été suggéré d'utiliser les statines et l'aspirine pour diminuer les taux de CRP-hs (23).

Facteur de Nécrose Tumorale- α

Les adipocytes des sujets obèses sécrètent plus de TNF- α (24). Il exerce un effet insulinorésistant par phosphorylation du récepteur de l'insuline (25). Au niveau de la cellule β , le TNF- α inhibe la sécrétion d'insuline et déclenche l'apoptose des cellules β (26). Comme le TNF- α influence de multiples processus métaboliques et qu'il a une toxicité systémique, il n'est pas une bonne cible thérapeutique.

Interleukine-6

Le tissu adipeux viscéral sécrète 30% des taux circulants d'IL-6. Sa sécrétion et sa concentration sont positivement liées à la masse grasse, à l'insulinorésistance et à l'hyperlipidémie. Toutefois, l'IL-6 a un

effet inverse au niveau du système nerveux central en provoquant une perte de poids. Ces effets antagonistes en font également une mauvaise cible thérapeutique (24).

Autres adipokines

De nombreuses autres adipokines interviennent de manière de plus en plus documentée dans l'obésité, le syndrome

métabolique et le diabète de type 2. Certaines sont connues de longue date, d'autres viennent d'être découvertes et sont toujours l'objet d'investigations.

Leptine

La leptine est une protéine de 16 kDaltons encodée par le gène Ob. Elle est sécrétée par le tissu adipeux et agit sur son principal tissu cible, l'hypothalamus. Son taux est proportionnel à la masse des réserves graisseuses de l'organisme. Elle joue son rôle principal dans la perception de la satiété et le contrôle de l'appétit au niveau central. Elle inhibe l'activité des neurones contenant le neuropeptide Y (NPY) et l'*Agouti-Related Peptide* (AgRP) et accroît l'activité des neurones exprimant l'hormone stimulante du mélanocyte- α (α -MSH). Le NPY injecté expérimentalement dans le cerveau d'un animal stimule l'appétit. Tandis que la destruction des neurones à NPY provoque l'anorexie. De même, l' α -MSH est un important médiateur de la satiété.

Toutefois, au niveau de la cellule β , la leptine inhibe la sécrétion d'insuline. Il existe une boucle de feedback, appelée l'axe adipo-insulaire, où l'insuline augmente la sécrétion de leptine qui, en réponse, inhibe la sécrétion d'insuline. Une possible **leptinorésistance**, dans laquelle la boucle est perturbée, serait responsable d'une hyperleptinémie et d'une hyperinsulinémie observées dans le diabète de type 2. L'hyperleptinémie mesurée chez les obèses pourrait rendre les cellules β plus susceptibles aux effets délétères de la glucotoxicité et conduire à l'apoptose cellulaire (24).

Visfatine

La visfatine est sécrétée par le tissu adipeux viscéral. Son expression est augmentée dans l'obésité viscérale et le diabète de type 2. La visfatine présente des effets **insulinomimétiques** exercés par une action directe sur le récepteur de l'insuline. Elle a aussi un

effet hypoglycémiant en réduisant la libération de glucose hépatique et en stimulant l'utilisation périphérique de glucose. Ces propriétés la rendent intéressante comme **agent thérapeutique potentiel**.

Résistine

La résistine est aussi sécrétée par le tissu adipeux viscéral. Son nom vient de «résistance à l'insuline». Les taux plasmatiques de résistine augmentent avec l'obésité. La résistine stimule la sécrétion des cytokines inflammatoires. Actuellement, sa fonction précise est controversée.

Apeline

L'apeline est sécrétée par les adipocytes en réponse à la nourriture ou à un stimulus insulinaire. Les concentrations plasma-

tiques d'apeline sont significativement plus élevées chez des individus obèses hyperinsulinémiques. L'origine exacte de cette surproduction de l'apeline reste encore non élucidée, mais elle semble également jouer un rôle dans l'insulinorésistance (27).

Retinol Binding Protein 4 (RBP4)

La RBP4 est sécrétée par des adipocytes déplétés en GLUT4 dans un modèle murin d'insulinorésistance. Elle est associée à l'insulinorésistance musculaire et exerce un effet néoglucogénique sur le foie.

Adipsine

L'adipsine est une protéase sécrétée par le tissu adipeux. Chez l'homme obèse, son taux est augmenté et corrélé positivement aux taux d'insuline.

Inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1)

Le PAI-1 est un inhibiteur de la fibrinolyse. En plus, le PAI-1 est une protéine de

phase aiguë en réponse à l'inflammation produite par le tissu adipeux viscéral (28). Sa concentration est élevée dans l'obésité, l'hyperglycémie et le syndrome métabolique. Une augmentation du PAI-1 est un facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires (MCV) et peut expliquer en partie le lien entre obésité et MCV.

Acides gras libres

L'adiposité viscérale est caractérisée par une lipolyse augmentée et une augmentation du flux des AGL plasmatiques, spécialement dans la circulation portale. Ceci retarde la clairance de l'insuline et augmente la synthèse lipidique, d'où hyperinsulinémie périphérique et hyperlipidémie. Les AGL induisent une résistance hépatique à l'insuline en inhibant la suppres-

L'élévation de la CRP-hs est inversement proportionnelle à l'insulinosensibilité.

sion de la glycolyse par l'insuline et en stimulant directement la glycolyse et la néoglucogénèse.

Conclusion

La vision devenue obsolète du tissu adipeux en tant que simple dépôt des réserves graisseuses a évolué au cours de cette dernière décennie. Il est reconnu comme **lieu de sécrétion d'un nombre toujours croissant d'adipocytokines jouant un rôle important dans le métabolisme lipidique et glucidique, ainsi que dans la biologie des complications vasculaires**. Ces effets sont médiés tantôt par de réelles hormones, tantôt par des protéines inflammatoires. L'adiponectine joue un rôle central tant dans les effets directs qu'elle médie que dans les possibilités thérapeutiques dont elle est la cible, par ses récepteurs et par toutes les voies de sa stimulation. Dans l'état actuel de nos connaissances, il serait intéressant de doser le rapport adiponectine HMW/adiponectine totale,

et aussi la CRP-hs dans le suivi des patients obèses. Bien sûr, de nombreuses inconnues existent toujours sur sa synthèse, sa sécrétion, les modalités de son contrôle, les mécanismes exacts des effets qu'elle génère. Ainsi les TZD sont un centre d'intérêt majeur quand on parle de syndrome métabolique. Sur le plan thérapeutique, l'insulinorésistance peut être réduite par la perte pondérale, la metformine (29) et peut-être les TZD. L'usage pédiatrique de l'aspirine et des statines pour réduire les taux de CRP et l'insulinorésistance devraient être évalués. Leur usage pédiatrique reste encore anecdotique, mais les études en cours devraient apporter des réponses en termes d'efficacité, de sécurité et d'effet sur le poids corporel.

Références

- Mouraux T, Dorchy H. Le poids de l'obésité dans le (pré)diabète de type 2 chez les enfants et adolescents: quand et comment le rechercher? *Arch Pediatr* 2005;12:1779-84.
- Lissau I, Burniat W, Poskitt EME, Cole T. Prevention. In: Burniat W, Cole T, Lissau I, Poskitt E. *Child and adolescent obesity-Causes and consequences, prevention and management*. Cambridge. Cambridge University Press, 2002:243-69.
- Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005;26:439-51.
- Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003;26:2442-50.
- Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995;270:26746-9.
- Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996;271:10697-703.
- Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1(adipose most abundant gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221:286-9.
- Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatine-binding protein purified from human plasma. *J Biochem (Tokyo)* 1996;120:803-12.
- Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:2005-10.
- Wang Y, Xu A, Knight C, Xu LY, Cooper GJS. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin. Potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity. *J Biol Chem* 2002;277:19521-9.
- Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 2006;55:1537-45.
- Iniguez G, Soto N, Avila A, et al. Adiponectin levels in the first two years of life in a prospective cohort: relations with weight gain, leptin levels and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5500-3.
- Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7:941-6.
- Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001;7:947-53.
- Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest* 2001;108:1875-81.
- Zdravkovic V, Hamilton JK, Daneman D, Cummings EA. Pioglitazone as adjunctive therapy in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2006;149:845-9.
- Boris M, Kaiser CC, Goldblatt A, et al. Effect of pioglitazone treatment on behavioral symptoms in autistic children. *J Neuroinflammation* 2007 (sous presse).
- Blüher M, Engel S, Klötting N, et al. Dysregulation of the peripheral and adipose tissue endocannabinoid system in human abdominal obesity. *Diabetes* 2006;55:3053-60.
- Zozulinska D, Wierusz-Wysocka B. Type 2 diabetes mellitus as inflammatory disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;74 Suppl 1:S12-6.
- Capuzzi DM, Freeman JS. C-reactive protein and cardiovascular risk in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: controversy and challenge. *Clin Diabetes* 2007;25:16-22.
- Coulon J, Willems D, Dorchy H. Augmentation de la concentration plasmatique de la protéine C-reative dans le diabète de l'enfant et de l'adulte jeune. *Presse Med* 2005;34:89-93.
- Matsuda M, Shimomura I, Sata M, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem* 2002;277:37487-91.
- Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20-8.
- Eldor R, Raz I. Lipotoxicity versus adipotoxicity—The deleterious effects of adipose tissue on beta cells in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;74 Suppl 1:S3-8.
- Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, Spiegelman BM. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor-alpha. *J Clin Invest* 1994;94:1543-9.
- Zhang S, Kim KH. TNF- α inhibits glucose-induced insulin secretion in a pancreatic beta-cell line (INS-1). *FEBS Lett* 1995;377:237-9.
- Boucher J, Masri B, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005;146:1764-71.
- Umpachitra V. Roles of adipose tissue-derived factors in obesity. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006;3 Suppl 4:537-43.
- Burniat W. Le traitement médicamenteux de l'obésité infantile: à la recherche de la potion magique. *Percentile* 2007;12(3)