

Adipokines : rôle dans l'obésité et l'insulino-résistance

Oléagineux, Corps Gras, Lipides. Volume 10, Numéro 2, 131-4, Mars 2003, Approche biologique

Auteur(s) : Roberte AUBERT , EA3516, Faculté de médecine Xavier Bichat, 75870 Paris Téléphone 01 44 85 62 32 Fax 01 44 85 62 36 <aubertbichat.insem.fr> .

Author(s) : Roberte AUBERT

Résumé : Le tissu adipeux longtemps considéré comme un organe de stockage est maintenant reconnu comme un organe endocrine. Cette revue étudie l'action de 3 adipokines sécrétées par le tissu adipeux et impliquées dans le contrôle de l'homéostasie énergétique et l'insulino-résistance, la leptine, l'adiponectine et la résistine. La découverte de la leptine a permis la compréhension des mécanismes centraux de la prise alimentaire et de la dépense énergétique. L'espoir que la leptine puisse intervenir dans le traitement de l'obésité a été déçu, mais elle joue un rôle important dans l'insulino-sensibilité. L'adiponectine circulante est diminuée dans l'obésité et la perte pondérale augmente son taux. Elle améliore la sensibilité à l'insuline en agissant sur le métabolisme glucidique et lipidique. Bien que pour le moment le rôle de la résistine soit encore mal défini, les études chez l'animal suggèrent qu'elle soit impliqués dans l'insulino-résistance. Chez l'homme il n'y a pas de relation entre l'expression de la résistine et l'obésité. On peut donc se demander si la résistine, dans l'espèce humaine, est bien le lien entre obésité et diabète de type 2.

Summary : Adipose tissue performs complex metabolic and endocrine functions. This review will focus on the action of three adipokines secreted by adipose tissue, involved in the control of energy homeostasis and insulin resistance, leptin, adiponectin and resistin. Discovery of leptin represented an important advance in the understanding of food intake and energy balance. Leptin therapy in human obesity is mostly ineffective, but leptin play a major role in insulin sensitivity. Serum level of adiponectin are decreased in obesity and weight loss leads to increased adiponectin levels in humans. Adiponectin appears to increase insulin sensitivity by improving glucose and lipid metabolism. Although resistin precise function is not yet known, animals studies suggest an involvement in insulin resistance. In human there is no relationship between resistin expression and obesity. Although the role of resistin in linking obesity with type 2 diabetes is thus questionable.

Mots-clés : obésité, insulino-résistance, leptine, adiponectine, résistine

Keywords : obesity, insulin resistance, leptin, adiponectin, resistin

ARTICLE

Auteur(s) : Roberte AUBERT

EA3516, Faculté de médecine Xavier Bichat, 75870 Paris

Téléphone 01 44 85 62 32

Fax 01 44 85 62 36

<aubert@bichat.insem.fr>

L'obésité est désormais reconnue comme un problème de santé publique en raison de l'augmentation considérable et récente de sa prévalence. Elle est associée à une augmentation du risque de morbidité et de mortalité liée à de nombreuses complications. L'insulino-résistance est fortement corrélée à l'obésité, en particulier l'obésité viscérale, et la réduction du poids améliore très souvent la sensibilité à l'insuline des tissus périphériques. Le tissu adipeux blanc, constitué d'adipocytes mais aussi de nombreux autres types cellulaires, a longtemps été considéré uniquement comme un organe de stockage d'énergie sous forme de triglycérides. Il apparaît maintenant clairement que les adipocytes exercent des actions pléiotropes par l'intermédiaire de la production de nombreux facteurs agissant de façon autocrine, paracrine ou endocrine. Les produits sécrétoires du tissu adipeux appelés « adipocytokines » ou « adipokines » car tous n'ont pas le statut de cytokines incluent entre autres la leptine, le facteur de nécrose tumorale- α (TNF α), l'interleukine 6 (IL6), l'inhibiteur de l'activateur de plasminogène-1 (PAI-1), l'angiotensinogène (ANG), l'adiponectine, la résistine et l'adiponutrine. Ces protéines sécrétées par le tissu adipeux vont influencer la prise alimentaire, la dépense énergétique, l'insulino-sensibilité et le captage du glucose des autres tissus. Nous n'aborderons ici que le rôle de 3 de ces adipokines dans l'obésité et l'insulino-résistance. La leptine qui fut la première découverte, qui est largement étudiée et dont les fonctions apparaissent de plus en plus complexes, l'adiponectine et la résistine, décrites plus récemment et qui semblent d'un grand intérêt du fait de leur rôle potentiel dans l'obésité et le diabète.

Leptine

Dès 1953, Kennedy [1] propose l'hypothèse d'une substance produite par le tissu adipeux qui aurait la propriété de contrôler le poids corporel. Coleman [2] par des expériences de parabiose (circulation croisée), entre deux modèles murins d'obésité génétique, les souris *ob/ob* et des souris *db/db*, montrant une réduction de la prise alimentaire et une perte pondérale chez les *ob/ob* alors que les *db/db* restaient hyperphages et obèses postulait l'existence d'un facteur circulant permettant la régulation de la prise alimentaire.

En 1994 l'équipe de Friedman [3] a cloné le gène *LEP* dont la mutation à l'état homozygote est responsable de l'obésité des souris *ob/ob*. Ce gène code pour une protéine circulante, appelée leptine (du grec « leptos » mince). La leptine est une hormone sécrétée principalement par l'adipocyte, le placenta, les tissus fœtaux et l'estomac. Peu de temps après la découverte de la leptine, Tartaglia et al [4] ont cloné son récepteur (*LEP-R*), qui appartient à la famille des récepteurs des cytokines.

L'absence de leptine (souris *ob/ob*) ou l'incapacité à y répondre (souris *db/db* et rat *fa/fa*) se traduisent par une obésité massive avec une augmentation de la prise alimentaire, une diminution

de la dépense énergétique et une résistance à l'insuline. Le traitement par la leptine recombinante des souris ob/ob corrige l'ensemble de ces anomalies phénotypiques.

Les résultats obtenus chez l'animal ont bien entendu suscité des espoirs de traitement de l'obésité chez l'homme par la leptine. Ces espoirs furent rapidement déçus. Les déficits génétiques en leptine chez l'homme sont exceptionnels [5], 2 cousins issus de famille consanguine chez qui l'apport de leptine exogène améliore les symptômes, avec une diminution de la prise alimentaire, du poids corporel (surtout perte de masse grasse) mais sans modification de la dépense énergétique [6]. Mais dans la grande majorité des cas chez les sujets obèses l'expression du gène codant pour la leptine et son taux circulant sont plus élevés que chez les sujets minces et corrélés à l'indice de masse corporelle (IMC). Cependant pour une masse grasse donnée il existe une variation importante du taux de leptine circulante, et à IMC égal les femmes ont un taux de leptine 2 à 3 fois supérieur à celui des hommes. Dans le cas de l'obésité non génétique l'administration de leptine exogène donne des résultats décevants car seules des doses élevées induisent un effet sur le poids. La question se pose actuellement de savoir si il existe chez les obèses une résistance à la leptine suite à une production chronique élevée de cette hormone, cependant excepté dans le cas des mutations du récepteur à la leptine [7] les bases moléculaires de cette résistance ne sont pas démontrées.

La leptine stimule l'oxydation des acides gras et la captation du glucose et empêche l'accumulation des lipides dans les tissus non adipeux [8], ce qui peut conduire à des anomalies fonctionnelles connues sous le terme de lipotoxicité. Les voies de signalisation qui médient l'effet de la leptine restent encore mal définies. Mais il vient d'être montré que la leptine stimulait de façon sélective la phosphorylation et l'activation de la protéine kinase 5'-AMP activée (AMPK) dans le muscle squelettique [9]. L'activation précoce de l'AMPK survient lorsque la leptine agit directement sur le muscle, alors que l'activation plus tardive dépend de l'effet de la leptine via le système nerveux sympathique. De plus la leptine inhibe l'activité de l'acetyl-coenzyme A carboxylase (ACC), stimulant ainsi l'oxydation des acides gras au niveau du muscle. Si on bloque l'activation de l'AMPK, on inhibe la phosphorylation de l'ACC stimulée par la leptine. Ces données permettent de fournir une explication à l'association de l'obésité, de l'insulino-résistance et du diabète. Un excès de lipides au niveau du foie et du muscle squelettique produit une inhibition de l'action de l'insuline, par l'intermédiaire de la leptine qui inactive l'ACC.

Une résistance à l'insuline sévère est un trait caractéristique des modèles d'obésité déficients en leptine ou en son récepteur. La résistance à l'insuline et l'hyperinsulinisme apparaissent précocement chez ces animaux et excèdent ce qui devrait simplement être dû à l'hyperphagie et à l'obésité. Le site majeur d'action de la leptine est l'hypothalamus, en particulier l'hypothalamus ventromédian (VMH). Le fait que l'hyperinsulinisme et l'insulino-résistance soit induites par des lésions affectant le noyau ventromédian de l'hypothalamus suggère un rôle majeur du système nerveux central dans la régulation de la sécrétion et de l'action de l'insuline. Le traitement de souris ob/ob par la leptine induit à la fois une diminution de la glycémie et de l'insulinémie avant toute modifications de la prise alimentaire et du poids corporel. La leptine a donc clairement un effet insulino-sensibilisateur chez les rongeurs [10]. Deux hypothèses sont envisagées pour expliquer cet effet de la leptine : la leptine exercerait de façon prédominante son action par l'intermédiaire du système nerveux central ou bien elle interviendrait par un effet au niveau des tissus cibles. L'action de la leptine au niveau du système nerveux central est prouvé par le fait que pour observer un effet l'intégrité du VMH est nécessaire, et que de faibles doses de leptine injectées intracérébralement ont

des effets métaboliques majeurs sans modifier le taux de leptine circulant. Mais il a été aussi démontré que la leptine stimule l'oxydation et inhibe la synthèse lipidique dans le muscle ce qui induit une augmentation de la sensibilité à l'insuline [8]. A la différence de ce qu'on observe chez les rongeurs les sujets humains ayant une mutation du gène ou du récepteur à la leptine ne semblent pas avoir des degrés élevés d'insulino-résistance et aucun n'est diabétique [5,7]. Ceci peut être en relation avec le fait que chez l'homme la leptine a peu d'effet sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien.

Depuis sa découverte en 1994, la leptine a été très étudiée et on sait maintenant qu'elle est impliquée dans de nombreuses fonctions. Elle joue un rôle dans la reproduction, l'angiogénèse, l'ossification, l'hématopoïèse, l'immunité et vu le nombre de travaux qu'elle suscite la liste n'est sans doute pas exhaustive.

Adiponectine

L'adiponectine qui est aussi connue sous les noms Acrp30 (adipocyte complement-related protein 30 kD) [11], adipoQ [12] chez la souris, apM1 (adipose most abundant gene transcript-1) [13] et GBP28 (gelatin-binding protein 28) [14] chez l'homme, a été caractérisée de façon indépendante par 4 équipes utilisant des méthodes différentes. L'adiponectine humaine est constituée de 244 acides aminés, avec un peptide signal de 20 AA, elle contient un domaine globulaire et un domaine de type collagène. Elle a une forte homologie de structure avec le facteur C1q du complément et avec le TNF- α .

Bien que produite abondamment par le tissu adipeux, à l'inverse de la leptine l'expression du gène de l'adiponectine est diminuée chez les souris ob/ob [13] et les souris db/db [15]. Sa concentration plasmatique est diminuée chez les sujets obèses et inversement corrélée à l'indice de masse corporelle [16]. La perte pondérale s'accompagne d'une augmentation du taux d'adiponectine circulante et de l'expression du gène chez l'homme, l'animal, et ainsi qu'in vitro [17-18]. Comme pour la leptine il existe un dimorphisme sexuel dans les taux d'adiponectine circulante, les femmes ayant une concentration plasmatique plus élevée que les hommes. L'adiponectine jouerait un rôle critique dans la régulation du métabolisme glucidique, les diabétiques de type 2 et les sujets présentant une atteinte des artères coronaires ont des taux d'adiponectine plus bas que ceux de sujets témoins[17].

Chez le singe Rhésus, bon modèle de l'obésité humaine de la maturité, le taux d'adiponectine circulante diminue et ceci dès l'apparition de l'obésité avant même qu'il existe une hyperglycémie [19]. Les traitements par les thiazolidinediones, drogues antidiabétiques, agonistes du récepteur nucléaire adipocytaire PPAR γ , (TZDs) [20] sont associés à une augmentation de l'expression du gène et du taux d'adiponectine circulante. Il a été suggéré que leurs effets bénéfiques pourraient en partie être dus à leur action sur l'adiponectine. L'administration d'adiponectine à des souris obèses ou lipoatrophiques [15, 18] améliore leur insulino-résistance. Ces résultats suggèrent que l'insulino-résistance serait une conséquence plutôt qu'un déterminant de la diminution de l'expression de l'adiponectine dans le tissu adipeux. Ceci peut être rapproché des résultats obtenus chez les Indiens Pima montrant qu'un taux faible d'adiponectine prédit le risque de développer une insulino-résistance ou un diabète de type 2 [21].

L'adiponectine joue aussi un rôle dans le métabolisme lipidique. L'injection de la partie globulaire de l'adiponectine (gACRP30) chez des souris diminue la montée de la glycémie, des acides gras libres et

des triglycérides après un repas riche en graisse [22], administrée de façon chronique elle induit une perte pondérale sans diminution de la prise alimentaire [22]. L'oxydation des lipides au niveau musculaire est fortement stimulée chez les animaux traités, d'où l'hypothèse que la diminution des lipides post-prandiaux et la perte pondérale sont dues à une augmentation de la β -oxydation. Récemment Tomas *et al.* [23] ont montré que l'augmentation de l'oxydation des lipides au niveau musculaire, induite par gACRP30 se faisait via l'inactivation de l'ACC et l'activation de l'AMPK, mécanisme déjà décrit pour la leptine.

Résistine

La résistine est une protéine induite durant la différenciation adipocytaire, découverte par Stepan [24], et nommée ainsi à cause de son rôle présumé dans l'insulino-résistance. Elle appartient à une nouvelle famille de protéines sécrétées, riches en cystéine nommée FIZZ (« found in inflammatory zone »). L'ARNm de la résistine code chez la souris pour une protéine de 114 AA contenant un peptide signal de 20AA.

La régulation de l'expression de la résistine est encore sujet à controverse. Pour certains auteurs les TZDs inhibent l'expression de la résistine dans les lignées adipocytaires 3T3-L1 [25], in vitro dans les adipocytes matures [24] et in vivo chez les souris db/db [26]. Ces résultats ne sont pas retrouvés par d'autres [27] qui au contraire démontrent une stimulation de l'expression de la résistine par les TZDs dans différents modèles d'obésités expérimentales. Les effets de l'insuline sont tout aussi controversés, puisque des études chez le rat Zucker [27] et chez la souris diabétique [28] montrent un effet stimulateur de cette hormone, alors qu'une inhibition de l'expression de la résistine dans les lignées 3T3-L1 est trouvée par Haugen *et al.* [25]. L'expression du gène de la résistine est diminuée lors du jeûne, avec en parallèle une chute de la concentration circulante de la protéine et un retour à la normale lors de la réalimentation [24]. L'obésité induite par un régime hyperlipidique, par la mutation du gène de la leptine ou de son récepteur est associée à une augmentation du taux de résistine circulante [24].

L'administration de la protéine recombinante à des souris témoins induit une résistance à l'insuline alors que l'administration d'un anticorps anti-résistine augmente la sensibilité à l'insuline de la souris obèse [24]. Les adipocytes en culture exposés à la résistine présentent une diminution de la captation du glucose stimulée par l'insuline alors que les anticorps anti-résistine ont l'effet inverse. Ces résultats suggèrent donc que la résistine induit une insulino-résistance et que l'augmentation du taux de résistine circulante contribue à la diminution de la sensibilité à l'insuline dans l'obésité [24]. Cette découverte a déclenché un grand intérêt sur le mécanisme possible liant l'obésité à l'insulino-résistance et le diabète ainsi que sur les applications thérapeutiques potentielles. Mais il est devenu rapidement clair que l'histoire était plus compliquée que ce qui avait été envisagé au début. Il a été démontré que l'expression de l'ARNm de la résistine est fortement diminuée dans le tissu adipeux de différents modèles d'obésités expérimentales [27]. D'autre part le TNF α qui induit une insulino-résistance régule de façon négative l'expression et la sécrétion de la résistine dans les adipocytes en culture [29].

Quel est le rôle de la résistine dans l'espèce humaine ? Apparemment les résultats obtenus sont encore plus controversés que chez l'animal. L'ARNm de la résistine est pratiquement indétectable dans le tissu adipeux de sujets minces [30]. Chez les sujets obèses il n'y a pas de corrélations entre le poids corporel, l'adiposité et l'insulino-résistance et le taux d'ARNm codant pour la résistine [30-31].

De plus l'ARNm n'est pas présent dans les adipocytes mais s'exprime dans la fraction stromale et les monocytes [30-31]. Chez l'homme, le rôle de la résistine reste encore à déterminer. Actuellement le récepteur de la résistine, sa voie de signalisation et son mode d'action ne sont pas encore parfaitement connus. Cependant cette protéine jouant un rôle dans l'inflammation on peut penser qu'elle serait impliquée dans le processus d'inflammation chronique associé à l'obésité [32]. Durant cette dernière décennie, le tissu adipeux est passé d'un statut passif d'organe de stockage à celui d'organe endocrine impliqué dans de nombreuses régulations métaboliques. L'adipocyte est capable, via ses produits sécrétés de communiquer avec le système nerveux central et les tissus périphériques. L'étude des adipokines, produites par l'adipocyte ont permis une meilleure compréhension de la pathophysiologie de maladies telle l'obésité et le diabète de type 2, mais aussi d'espérer aboutir au développement de nouveaux médicaments efficaces et bien tolérés.

RÉFÉRENCES

1. Kennedy GC (1953). The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc Roy Soc Lond*, 140 : 579-92.
2. Coleman DL (1973). Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia*, 9 : 294-8.
3. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372 : 425-32.
4. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, *et al.* (1995). Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell*, 83 : 1263-71.
5. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, *et al.* (1997). Congenital leptin deficiency is associated severe early-onset obesity in human. *Nature*, 387 : 903-8.
6. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, *et al.* (1999). Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med*, 341 : 879-884.
7. Clément K, Vaisse C, Lahlou N, *et al.* (1998). A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*, 392 : 398-401.
8. Shimabukuro M, Koyama K, Chen G, *et al.* (1997). Direct antidiabetic effect of leptin through triglycerides depletion of tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*, 94 : 4637-41.
9. Minokoshi Y, Kim Y-B, Peroni OD, *et al.* (2002). Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature*, 415 : 339-43.
10. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, *et al.* (1995). Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*, 269 : 543-6.
11. Scherer PE, Williams S, Fogliano M *et al.* (1995). A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*, 270 : 26746-9.
12. Hu E, Liang P, Spiegelman M (1996). AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem*, 271, 18 : 10697-703.

13. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K (1996). cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun*, 221 : 286-9.
14. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M (1996). Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem*, 120 : 803-12.
15. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, *et al.* (2001). The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nature Med*, 7 : 941-6.
16. Arita Y, Kihara S, Ouchi N *et al.* (1999). Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*, 257 : 79-83.
17. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, *et al.* (2000). Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20 : 1595-9.
18. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE (2001). The adipocyte-secreted protein Acrp 30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med*, 7, 8 : 947-53.
19. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL *et al* (2001). Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in Rhesus monkeys. *Diabetes*, 50 : 1126-33.
20. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, *et al.* (2001). PPAR γ ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes*, 50 : 2094-9.
21. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, *et al.* (2002). Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet*, 360 : 57-8.
22. Fruebis J, Tsao T-S, Javorschi S, *et al.* (2001). 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*, 98, 4 : 2005-10.
23. Tomas E, Tsao T-S, Saha AK, *et al.* (2002). Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain : acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99, 25 : 16309-13.
24. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, *et al.* (2001). The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 409 : 307-12.
25. Haugen F, Jorgensen A, Drevon CA, Trayhurn P (2001). Inhibition by insulin of resistin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett*, 507 : 105-8.
26. Moore GB, Chapman H, Holder JC, *et al.* (2001). Differential regulation of adipocytokine mRNAs by rosiglitazone in db/db mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 286 : 735-41.
27. Way JM, Görgn CZ, Tong Q, *et al.* (2001). Adipose tissue resistin expression is severely suppressed in obesity and stimulated by peroxisome proliferator-activated receptor γ agonists. *J Biol Chem*, 276 : 25651-3.

- 28.** Kim K-H, Lee K, Moon YS, Sul HS (2001). A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. *J Biol Chem*, 276 : 11252-6.
- 29.** Shojima N, Sakoda H, Ogihara T, *et al.* (2002). Humoral regulation of resistin expression in 3T3-L1 and mouse adipose cells. *Diabetes*, 51 : 1737-44.
- 30.** Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, *et al.* (2001). Resistin/Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor- γ action in humans. *Diabetes*, 50 : 2199-202.
- 31.** Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, Luft FC, Sharma AM (2002). Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res*, 10 : 1-5.
- 32.** Gómez-Ambrosi J, Frhbeck G (2001). Do resistin and resistin-like molecules also link obesity to inflammatory disease ? *Ann Int Med*, 135, 4 : 306-7.