

# L'ADIPONECTINE : UNE NOUVELLE ADIPOCYTOKINE

E. LEBAS (1), N. PAQUOT (2), A.J. SCHEEN (3)

**RÉSUMÉ :** Le tissu adipeux n'est pas uniquement une réserve énergétique inerte, mais sécrète dans le plasma un ensemble de protéines qui influencent le métabolisme, telles que le tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ), l'inhibiteur de l'activation du plasminogène de type 1 (PAI-1), la leptine, la résistine et l'adiponectine. Ces différentes molécules sont regroupées sous le terme général d'adipocytokines. L'adiponectine (également appelée AdipoQ, Acrp 30, apM1 ou GBP28) est une protéine spécifique du tissu adipeux nouvellement mise en évidence. De récentes études du génome ont localisé, sur le chromosome 3q27, un locus de susceptibilité au diabète et au syndrome dysmétabolique, endroit où est situé le gène de l'adiponectine. Les taux plasmatiques d'adiponectine sont abaissés chez le sujet obèse et le patient diabétique de type 2, à l'opposé de la leptine ou du TNF- $\alpha$  dont les concentrations sont élevées chez ces sujets. L'administration de thiazolidinediones, ligands synthétiques des récepteurs PPARs- $\gamma$ , induit une augmentation significative des concentrations plasmatiques d'adiponectine, effet qui contribue à améliorer la sensibilité à l'insuline. Ainsi, la restitution d'adiponectine pourrait représenter une nouvelle modalité thérapeutique de la résistance à l'insuline et du diabète de type 2.

## ADIPONECTIN : A NEW ADIPOCYTOKINE

**SUMMARY :** Adipose tissue is not simply a store of excess energy, but also secretes a variety of proteins into circulating blood that influence systemic metabolism. These include tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ), plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1), leptin, resistin and adiponectin. These are collectively known as adipocytokines. Adiponectin (also referred to as AdipoQ, Acrp 30, apM1 or GBP28) is a novel adipose-specific protein. A recent genome study mapped a susceptibility locus for type 2 diabetes and the metabolic syndrome on chromosome 3q27, where the adiponectin gene is located. Adiponectin is a peculiar adipocytokine because in contrast to the markedly increased levels of many others, as leptin or TNF- $\alpha$ , its level is reduced in obesity and type 2 diabetes. The administration of thiazolidinediones, which are synthetic PPARs- $\gamma$  ligands, significantly increases the plasma adiponectin concentrations, an effect that could improve insulin sensitivity. Thus, the administration of adiponectin may provide a novel treatment modality for insulin resistance and type 2 diabetes.

**KEYWORDS :** *Adipose tissue - Insulin resistance - Obesity - Thiazolidinediones - TNF- $\alpha$  - Type 2 diabetes*

## INTRODUCTION

Notre vision du tissu adipeux a radicalement changé durant la dernière décennie. Autrefois considéré comme une réserve énergétique inerte, il s'est révélé être un important organe endocrine régulant le métabolisme systémique ainsi que nombre de fonctions vitales telles l'inflammation ou l'immunité. Ces différentes actions sont médiées par un ensemble de facteurs circulants sécrétés par l'adipocyte et agissant sur un mode autocrine, paracrine ou encore endocrine. On y retrouve la leptine (1), le tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) (2), la résistine (3), l'inhibiteur de l'activation du plasminogène de type 1 (PAI-1) ainsi que l'adiponectine. Ces différentes molécules ont reçu l'appellation générale d'adipocytokines (4). De plus, le tissu adipeux pourrait jouer un rôle important dans la physiopathologie de différentes affections au travers d'anomalies de la production et/ou de la sécrétion de ces protéines. C'est le cas, par exemple, du TNF- $\alpha$  (2) ou de la résistine (3) impliqués dans la pathogénie de la résistance à l'insuline invariablement observée chez les sujets diabétiques de type 2. L'adiponectine représente une adipocytokine récemment mise en évidence et son rôle dans l'organisme apparaît important

(5). L'objectif de cette revue est d'analyser les connaissances actuelles concernant l'adiponectine et, en particulier, son rôle en physiologie et en physiopathologie chez l'homme.

## CARACTÉRISTIQUES DE L'ADIPONECTINE

L'adiponectine, connue également sous le terme Acrp30 (adipocyte complement-related protein of 30 kDa) ou adipoQ chez la souris, apM1 (adipose most abundant gene transcript 1) ou GBP28 (gelatin binding protein 28) chez l'homme, est une protéine spécifique du tissu adipeux de 244 acides aminés. Elle présente des homologies de structure avec le collagène VIII et X, la fraction C1q du complément ainsi qu'avec les cytokines de la famille du TNF. Le gène de l'adiponectine est le gène le plus abondamment transcrit au sein du tissu adipeux et l'adiponectine, avec une concentration de ~5mg/ml dans le plasma humain, représente une protéine circulante relativement abondante (6). La concentration d'adiponectine varie très peu au cours de la journée et ne suit pas de rythme circadien, ce qui semble indiquer une régulation métabolique sur le long terme (7). Le gène de l'adiponectine est composé de trois exons et deux introns, correspondant à une séquence signal, un domaine collagène à l'extrémité N-terminal et un domaine globulaire à l'extrémité C-terminal. De récentes études du génome ont mis en évidence le gène de l'adiponectine sur le bras long du chromosome 3 (3q27). Au niveau

(1) Etudiante 3<sup>ème</sup> doctorat.

(2) Agrégé, Chef de Clinique associé, (3) Professeur, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, Liège.

de ce locus, une susceptibilité au diabète et au syndrome dysmétabolique a été localisée. En effet, certains polymorphismes de ce gène sont associés à une résistance à l'insuline ainsi qu'à une prédisposition au diabète de type 2, très certainement via une altération de son expression qui se traduit par des taux plasmatiques d'adiponectine abaissés (8, 9). Dès lors, le gène de l'adiponectine a été proposé comme étant un gène de susceptibilité au diabète de type 2.

## ADIPONECTINE ET PHYSIOPATHOLOGIE

Une augmentation des taux plasmatiques de TNF- $\alpha$  et de résistine s'accompagne de perturbations métaboliques. A l'opposé, c'est une diminution des taux plasmatiques d'adiponectine qui est impliquée dans l'altération de l'homéostasie glucidique.

### *Obésité et résistance à l'insuline*

Les taux plasmatiques d'adiponectine sont abaissés chez les sujets obèses et les patients diabétiques de type 2, adultes comme adolescents (5, 10). Des études réalisées chez la souris KO (knock-out) pour le gène de l'adiponectine (souris privées génétiquement de l'expression de cette protéine) apportent différents éléments quant au rôle joué par cette adipocytokine. On observe chez la souris KO une diminution de la clairance plasmatique des acides gras, des taux abaissés de protéines de transport cellulaires des acides gras (FATP-1) et des taux accrus de TNF- $\alpha$  au sein du tissu adipeux ainsi que dans le plasma. Lorsque ces souris sont soumises à un régime riche en glucose et en lipides, elles acquièrent une résistance à l'insuline, probablement liée à une diminution du substrat du récepteur intracellulaire à l'insuline de type 1 (IRS-1), entraînant ainsi une réduction de la captation intracellulaire du glucose par les tissus insulino-sensibles (essentiellement le muscle squelettique) (5). La restitution de l'expression d'adiponectine chez cette souris KO corrige ces différentes anomalies métaboliques. L'adiponectine apparaît, dès lors, comme une hormone sensibilisant l'action de l'insuline et une diminution de sa production pourrait être en liaison avec la physiopathologie de la résistance à l'insuline. Il a été démontré que traiter des animaux présentant un diabète, comparable au diabète de type 2 humain, par de l'adiponectine, augmente leur sensibilité à l'insuline (9). De même, l'amaigrissement, chez l'animal comme chez l'homme (7), s'accompagne d'une augmentation significative des taux d'adiponectine circulante.

### *Mécanismes d'action*

Au niveau du muscle squelettique, l'adiponectine entraîne une augmentation des protéines de transport des acides gras et favorise le catabolisme de ces acides gras en stimulant leur  $\beta$ -oxydation. Ce processus aboutit à une diminution du contenu musculaire en triglycérides. Au niveau hépatique, par contre, l'adiponectine provoque une diminution des protéines de transport des acides gras ainsi qu'une réduction du contenu hépatique en triglycérides. L'action essentielle de l'adiponectine semble, dès lors, se situer au niveau musculaire (augmentation du flux d'acides gras et de leur combustion) et avoir pour conséquence une diminution des taux plasmatiques d'acides gras libres et de triglycérides. De plus, une diminution des triglycérides musculaires pourrait contribuer à l'amélioration du signal de transduction de l'insuline au niveau cellulaire (5, 10).

De récentes études ont analysé la relation entre les taux plasmatiques d'adiponectine et la sensibilité à l'insuline chez des sujets non diabétiques. Les résultats indiquent que des taux plasmatiques élevés d'adiponectine prédisent une sensibilité accrue à l'insuline, et ceci indépendamment de la proportion de masse grasse du sujet. Ces données conduisent à élargir ainsi les considérations relatives à cette adipocytokine, des sujets obèses à l'ensemble de la population (11).

## LIEN ENTRE L'ADIPONECTINE ET LE TNF- $\alpha$

Le TNF- $\alpha$  semble représenter un facteur étiologique de la résistance à l'insuline (2). Des taux accrus sont observés chez le sujet obèse diabétique de type 2. Par ailleurs, des expériences réalisées chez l'animal avec des anticorps monoclonaux dirigés contre le TNF- $\alpha$  améliorent la sensibilité à l'insuline (12). De tels résultats ne sont cependant pas obtenus chez l'homme jusqu'à présent (13). Des expériences menées chez la souris KO pour le gène de l'adiponectine rapportent des taux élevés de TNF- $\alpha$ , tant au niveau du tissu adipeux qu'au niveau sanguin. De plus, la restitution du gène de l'adiponectine diminue l'expression des ARNm codant pour le TNF- $\alpha$ . Il semble exister une inhibition mutuelle de ces deux molécules, aboutissant par ce fait à des effets opposés quant à la sensibilité à l'insuline et la clairance des acides gras libres notamment (fig. 1). Le mécanisme sous-jacent aux effets physiologiques opposés de ces deux cytokines pourrait être expliqué par l'analogie de structure qu'elles présentent, leur permettant de se lier au même

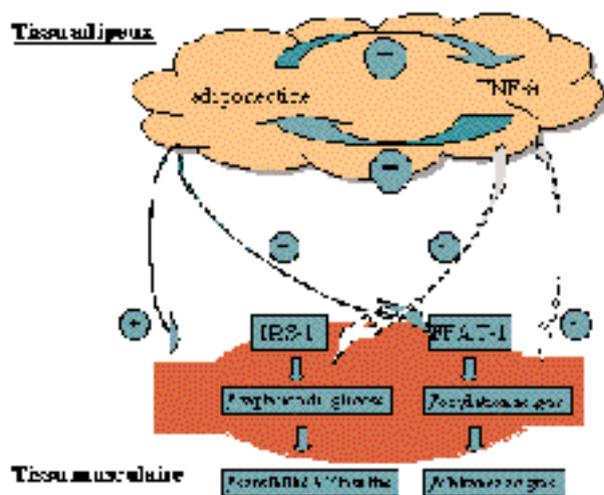


Fig. 1. Relations entre tissu adipeux et tissu musculaire. Modèle illustrant les interactions réciproques de l'adiponectine et du TNF- $\alpha$  au niveau de leur production locale au sein du tissu adipeux et de leur action, à distance, au niveau du muscle squelettique. (D'après (13))

récepteur mais d'activer des voies de transduction aux effets opposés (12)

#### LIEN AVEC LES AGONISTES PPAR- $\gamma$

Les thiazolidinediones (TZD), encore appelées les glitazones, activent les récepteurs PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptors) de la sous-classe  $\gamma$  qui font partie de la superfamille des récepteurs nucléaires. Ceux-ci sont surtout exprimés dans le tissu adipeux et jouent un rôle clé dans la différenciation des adipocytes. Ces récepteurs agissent comme facteurs de transcription : ils induisent la différenciation des fibroblastes en cellules adipeuses et stimulent l'expression de divers gènes impliqués dans le métabolisme intermédiaire. L'activation des PPAR- $\gamma$  dans les cellules adipeuses diminue la libération de diverses molécules de signalisation comme les acides gras libres, la leptine, la résistine et le TNF- $\alpha$ , toutes molécules susceptibles d'entraver l'action hypoglycémiant de l'insuline. Les glitazones amélioreraient surtout la sensibilité à l'insuline en augmentant la captation de glucose par les cellules périphériques et réduiraient peu la production hépatique de glucose.

La rosiglitazone augmente significativement les taux d'ARNm d'adiponectine dans le tissu adipeux ainsi que ses taux plasmatiques chez la souris soumise à un régime hypercalorique. Un traitement par TZD accroît les taux d'adiponectine chez les sujets obèses, diabétiques de type 2, mais aussi chez les sujets minces (14). Ces données indiquent donc la possibilité que l'expres-

sion de l'adiponectine pourrait être, partiellement du moins, régulée par une voie dépendant des récepteurs PPAR- $\gamma$  (14, 15).

#### ADIPONECTINE ET LEPTINE

Dans les modèles de souris lipoatrophiques, l'adiponectine est totalement absente. Ces souris présentent une augmentation des taux plasmatiques d'acides gras libres et de triglycérides, une augmentation du contenu musculaire et hépatique en triglycérides ainsi qu'un hyperinsulinisme et une hyperglycémie. L'injection d'adiponectine améliore ces deux derniers paramètres. La résistance à l'insuline pourrait être liée à une déficience en adipocytokines, en particulier l'adiponectine qui sensibiliserait les tissus à l'action de l'insuline (5). Toutefois, il est intéressant de remarquer que des taux supra-physiologiques d'adiponectine sont nécessaires pour obtenir une telle amélioration. La leptine est également indosable chez ces souris. Sa restitution, à doses importantes de nouveau, améliore l'insulino-résistance. Observation intéressante, l'administration combinée, à doses physiologiques cette fois, d'adiponectine et de leptine restaure totalement la sensibilité à l'insuline, suggérant une action synergique de ces deux molécules.

#### ADIPONECTINE ET SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE

Les effets de l'adiponectine ne se limiteraient pas au seul métabolisme glucidique. Un rôle lui est, en effet, reconnu dans la pathologie cardiovasculaire notamment. L'athérosclérose résulte d'un processus complexe au cours duquel l'adhésion des monocytes circulants aux cellules endothéliales, leur différenciation en cellules macrophagiques, l'accumulation en leur sein de cholestérol et leur transformation en cellules spumeuses représentent des étapes-clés. Divers récepteurs tels les récepteurs de la famille R scavenger et de nombreuses molécules d'adhésion dont le VCAM-1 (molécule d'adhésion cellulaire vasculaire de type 1) ou encore l'ICAM-1 (molécule d'adhésion intercellulaire de type 1) y tiennent des rôles importants. L'adiponectine pourrait supprimer l'expression du récepteur scavenger de type A au niveau macrophagique et, de cette façon, inhiber l'accumulation lipidique et la transformation en cellules spumeuses des monocytes circulants (16). De même, elle antagoniserait l'action du TNF- $\alpha$ . Ce dernier, via la voie du NF $\kappa$ B, stimule la transcription de molécules d'adhésion endothéliale et représente un facteur de la réaction pro-inflammatoire (17).

Nous avons rapporté ci-dessus que les taux plasmatiques d'adiponectine étaient nettement abaissés chez les patients obèses, sujets par ailleurs reconnus à haut risque cardio-vasculaire. La mesure du taux plasmatique d'adiponectine pourrait, dès lors, constituer un indice à prendre en compte dans l'évaluation du risque coronarien.

En outre, il existe un dimorphisme sexuel : les femmes ont des taux plus élevés d'adiponectine que les hommes (18, 19) et la ménopause n'en modifie pas les concentrations (19). Expérimentalement, il a été récemment montré que les androgènes diminuent les taux plasmatiques d'adiponectine. En effet, des souris mâles castrées possèdent des taux élevés d'adiponectine, taux qu'un traitement par testostérone diminue (19). Ce traitement induit également une insulino-résistance. En revanche, l'ovariectomie ne provoque pas de modification des niveaux d'adiponectine chez les souris femelles. Dès lors, l'adiponectine pourrait être impliquée dans l'augmentation du risque cardio-vasculaire chez les sujets masculins.

#### ADIPONECTINE ET HÉMATOPOÏÈSE

L'adiponectine inhiberait la multiplication de lignées cellulaires myélomonocytaires par l'induction de phénomènes d'apoptose. Ainsi, elle pourrait avoir, notamment, une action anti-inflammatoire en modulant les fonctions des cellules macrophagiques matures, par exemple en modérant leur action phagocytaire et leur production de TNF- $\alpha$ . L'adiponectine représente ainsi une hormone importante par la régulation négative qu'elle entretient au niveau de l'hématopoïèse et du système immunitaire (20).

#### PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

La restitution d'adiponectine chez des patients diabétiques de type 2 présentant des taux d'adiponectine diminués pourrait représenter une nouvelle stratégie thérapeutique dans la résistance à l'insuline et l'hyperglycémie. L'adiponectine présenterait des avantages par rapport aux autres médicaments anti-diabétiques déjà utilisés en clinique actuellement. En effet, elle préviendrait la formation d'athérosclérose en jouant un rôle anti-inflammatoire et exercerait une action anti-diabétique sans augmenter le poids corporel (5). Récemment, il a été montré que le glimépiride, un agent hypoglycémiant de la classe des sulfamidés de troisième génération, induisait une augmentation des taux plasmatiques d'adiponectine ainsi qu'une diminution

des taux de TNF- $\alpha$ . Ceci pourrait expliquer l'amélioration de la sensibilité à l'insuline observée avec ce traitement (21).

#### CONCLUSIONS

Le tissu adipeux, considéré jusqu'à présent comme un simple site de réserve énergétique, apparaît désormais comme un réel organe endocrine. Par la sécrétion de nombreuses cytokines, il joue un rôle actif dans la régulation du métabolisme glucidique, mais également dans de nombreuses autres fonctions de l'organisme. L'adiponectine, découverte récemment, est profondément impliquée dans les métabolismes glucidique et lipidique. Son action favoriserait, entre autres effets, une augmentation de la sensibilité à l'insuline via une réduction des concentrations plasmatiques des acides gras et des taux intramusculaires des triglycérides. La relation inverse entre les taux plasmatiques d'insuline et d'adiponectine pourrait expliquer les niveaux abaissés d'adiponectine observés dans les situations d'hyperinsulinisme comme l'obésité ou le diabète de type 2. Des anomalies au niveau de l'expression du gène de l'adiponectine joueraient un rôle important dans la physiopathologie du diabète de type 2, mais également dans d'autres pathologies comme l'athérosclérose. En conséquence, de nouvelles perspectives thérapeutiques ciblant la restitution de taux normaux d'adiponectine, soit par une stimulation de sa production endogène, soit par l'administration exogène de cette protéine produite par génie génétique, pourraient très prochainement voir le jour. Cependant, des questions-clés sur l'adiponectine demandent encore à être résolues, telles que les phénomènes à l'origine de sa diminution plasmatique chez les sujets obèses et les patients diabétiques de type 2 ou encore les facteurs impliqués dans sa production et son action.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. Friedman JM.— Obesity in the new millenium. *Nature*, 2000, **404**, 632-634.
2. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM, et al.— Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ . Direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 1993, **259**, 87-91.
3. Stepan CM, Bailey ST, Bath S, et al.— The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 2001, **409**, 307-312.
4. Menzaghi C, Ercolino T, Di Paola R, et al.— A haplotype at the adiponectin locus is associated with obesity and other features of the insulin resistance syndrome. *Diabetes*, 2002, **51**, 2306-2312.
5. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al.— The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associa-

- ted with both lipoatrophy and obesity. *Nature Medicine*, 2001, **7**, 941-946.
6. Stumvoll M, Tschrirter O, Fritsche A, et al.— Association of the T-G polymorphism in adiponectin (exon 2) with obesity and insulin sensitivity. *Diabetes*, 2002, **51**, 37-41.
  7. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, et al.— Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, **86**, 3815-3819.
  8. Kondo H, Shimomura I, Matsukawa Y, et al.— Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes. *Diabetes*, 2002, **51**, 2325-2328.
  9. Hara K, Boutin P, Mori Y, et al.— Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes*, 2002, **51**, 536-540.
  10. Weiss R, Dufour S, Groszmann A, et al.— Low adiponectin levels in adolescent obesity: a marker of increased intramyocellular lipid accumulation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, **88**, 2014-2018.
  11. Tschrirter O, Fritsche A, Thamer C, et al.— Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes*, 2003, **52**, 239-243.
  12. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, et al.— Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ARCP30. *Nature medicine*, 2002, **8**, 731-737.
  13. Paquot N, Castillo MJ, Lefèbvre PJ, Scheen AJ.— No increased insulin sensitivity after a single intravenous administration of a recombinant human tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein in obese insulin resistant patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, **85**, 1316-1319.
  14. Yu JG, Javorschi S, Hevener AL, et al.— The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes*, 2002, **51**, 2968-2974.
  15. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, et al.— PPAR- $\gamma$  ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes*, 2001, **50**, 2094-2099.
  16. Ouchi N, Kihara S, Arita Y et al.— Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*, 2001, **103**, 1057-1063.
  17. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al.— Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- $\kappa$ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*, 2000, **102**, 1296-1302.
  18. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al.— Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, **257**, 79-83.
  19. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, et al.— Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes*, 2002, **51**, 2734-2741.
  20. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, et al.— Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood*, 2000, **96**, 1723-1732.
  21. Tsunekawa T, Hayashi T, Suzuki Y, et al.— Plasma adiponectin plays an important role in improving insulin resistance with glimepiride in elderly type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*, 2003, **26**, 285-289.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr N. Paquot, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine, CHU Sart-Tilman, 4000 Liège.