

# INFLAMMASOME NLRP3 ET GRAISSE VISCÉRALE

N. ESSER (1, 2), S. LEGRAND-POELS (3), J. PIETTE (3), N. PAQUOT (2, 4), A.J. SCHEEN (5)

**RÉSUMÉ :** Il est maintenant bien établi que l'obésité abdominale s'accompagne d'un état inflammatoire chronique à bas bruit qui participe à la pathogénie de la résistance à l'insuline et du diabète de type 2. Ainsi, le syndrome métabolique et le diabète de type 2 sont associés à une production anormale de cytokines pro-inflammatoires, une augmentation des protéines de la phase aiguë de l'inflammation et une augmentation des voies de signalisation de l'inflammation. Les cytokines pro-inflammatoires, produites principalement par les macrophages infiltrant le tissu adipeux, sont impliquées dans le développement de la résistance à l'insuline associée à l'obésité et dans la progression de l'obésité vers un diabète de type 2. En particulier, l'interleukine-1 bêta semble jouer un rôle majeur via l'activation de l'inflammasome NLRP3. La topographie du tissu adipeux, plus que sa quantité, semble également jouer un rôle pathogénique important. En effet, la présence d'anomalies métaboliques chez des individus obèses est associée à un profil immunologique et inflammatoire délétère au sein du tissu adipeux viscéral et à une activation de l'inflammasome NLRP3 dans les macrophages infiltrant ce tissu. Cibler cette inflammation, et en particulier l'inflammasome NLRP3, pourrait offrir de nouvelles perspectives en termes de prévention et de traitement du diabète de type 2.

**MOTS-CLÉS :** Diabète de type 2 - Interleukine-1bêta - Macrophages - Obésité - Syndrome métabolique

## INTRODUCTION

L'obésité, en particulier l'excès d'adiposité viscérale, s'accompagne généralement de complications métaboliques, dont le syndrome métabolique et le diabète de type 2 (DT2), qui prédisposent aux maladies cardio-vasculaires (1). La progression de l'insulinorésistance associée à l'obésité vers un DT2 reste mal comprise. Il est cependant bien établi que l'obésité abdominale est associée à un état inflammatoire chronique à bas bruit et à une activation du système immunitaire, deux anomalies qui sont impliquées dans la physiopathologie de la résistance à l'insuline et du DT2 (2). Certains marqueurs inflammatoires systémiques, tels que le taux de globules blancs, les facteurs de coagulation, les protéines de la phase aiguë de l'inflammation, des cytokines pro-inflammatoires et chimiokines, sont élevés

## NLRP3 INFLAMMASOME AND VISCERAL ADIPOSE TISSUE

**SUMMARY :** It is recognized that abdominal obesity is accompanied by a chronic low-grade inflammation that is involved in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. Metabolic syndrome and type 2 diabetes are associated with an abnormal production of pro-inflammatory cytokines, an increased level of acute-phase proteins and an activation of inflammatory signalling pathways. These pro-inflammatory cytokines, mainly produced by adipose tissue macrophages, are involved in development of obesity-associated insulin resistance and in the progression from obesity to type 2 diabetes. Particularly, the interleukin-1 beta may play a key role through the activation of the NLRP3 inflammasome. Adipose tissue topography, more than the total amount of fat, may play an important pathogenic role. Indeed, the presence of metabolic abnormalities in obesity is associated with a deleterious immunological and inflammatory profile of visceral adipose tissue and with an increased activation of the NLRP3 inflammasome in macrophages infiltrating visceral adipose tissue. Targeting inflammation, especially NLRP3 inflammasome, may offer potential novel therapeutic perspectives in the prevention and treatment of type 2 diabetes.

**KEYWORDS :** Interleukin 1-bêta - Macrophages - Metabolic syndrome - Obesity - Type 2 Diabetes

chez les patients obèses et associés aux caractéristiques du syndrome métabolique. De plus, ces marqueurs sont prédictifs du développement d'un DT2 et de ses complications macrovasculaires (2).

Outre le tissu adipeux, d'autres tissus tels que le foie, le muscle squelettique et le pancréas sont également le siège d'une inflammation dans l'obésité et le DT2. Une infiltration de macrophages et d'autres cellules immunitaires est observée dans ces tissus, associée à une modification de la population cellulaire qui évolue d'un profil anti-inflammatoire vers un profil pro-inflammatoire (2). Ces cellules sont essentielles pour la production de cytokines pro-inflammatoires qui, agissant de façon autocrine, paracrine et endocrine, interfèrent avec la signalisation de l'insuline dans les tissus périphériques et/ou induisent une dysfonction des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas et, dès lors, un déficit de sécrétion d'insuline (3,4). En particulier, la cytokine pro-inflammatoire interleukine-1 bêta (IL-1 $\beta$ ) joue un rôle central dans la physiopathologie du DT2 via l'activation de l'inflammasome NLRP3, un complexe multiprotéique cytoplasmique impliqué dans les réponses immunitaires innées de l'organisme (5-7).

(1) Assistante, (4) Chargé de cours, Université de Liège. Chef de Service associé, (5) Professeur ordinaire, Université de Liège. Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie Clinique, Département de Médecine, CHU Liège, Belgique.

(2) GIGA-I3, Université de Liège.

(3) GIGA-Signal-Transduction, Laboratoire de Virologie et Immunologie, Université de Liège.

L'obésité est une maladie hétérogène et les relations entre poids corporel et anomalies métaboliques ne sont pas univoques. Ainsi certains patients sont obèses mais «métaboliquement sains» (MHO pour «Metabolically Healthy Obese») (8), tandis que d'autres (MUO pour «Metabolically Unhealthy Obese») développent des anomalies métaboliques, et notamment une insulino-résistance (9, 10). De même, le tissu adipeux est hétérogène; la composante viscérale est particulièrement délétère puisqu'elle est davantage associée aux anomalies métaboliques que le compartiment sous-cutané (11). Les mécanismes biochimiques qui déterminent cette hétérogénéité tissulaire et phénotypique ne sont pas totalement compris. L'inflammation du tissu adipeux, en particulier l'activation de l'inflammasome NLRP3 et la production d'IL-1 $\beta$ , pourrait jouer un rôle dans cette hétérogénéité.

#### INFLAMMATION DU TISSU ADIPEUX

Le tissu adipeux semble être un acteur principal dans l'initiation de l'inflammation associée à l'obésité, puisque son expansion est marquée par une infiltration de cellules immunitaires, une expression accrue de gènes pro-inflammatoires et la production de nombreuses cytokines et chimiokines (2). Les macrophages qui infiltrent le tissu adipeux jouent un rôle majeur dans cette inflammation. Leur recrutement est corrélé avec le degré de l'obésité et est lié à l'inflammation systémique, la résistance à l'insuline et le syndrome métabolique. Ces macrophages sont classés en deux sous-types distincts : les macrophages de type M1, qui produisent des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- $\alpha$ , l'IL-6 et l'IL-1 $\beta$ , et les macrophages de type M2 qui produisent des cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10. Ces deux phénotypes, fondamentalement distincts, ont été bien identifiés et décrits dans le tissu adipeux des souris, mais sont moins bien caractérisés chez l'homme, où les macrophages présentent plutôt un mélange des caractéristiques M1 et M2. Outre l'accumulation de macrophages, l'obésité entraîne également un changement phénotypique avec évolution d'un sous-type M2 anti-inflammatoire vers un sous-type M1 pro-inflammatoire et ce, en corrélation avec la résistance à l'insuline, à la fois chez la souris et chez l'homme. Les macrophages M1 produisent des signaux autocrines et paracrines qui peuvent altérer la signalisation de l'insuline dans les adipocytes, tandis que les macrophages M2 semblent protéger contre le développement de l'insulino-résistance associée à l'obésité (12).

Bien que les macrophages représentent la population cellulaire la plus abondante dans le tissu adipeux, d'autres cellules de l'immunité adaptative y sont également retrouvées et semblent également contribuer à l'inflammation associée à l'obésité (2). Ainsi, les lymphocytes infiltrent précocement le tissu adipeux en expansion et modifient le nombre et l'état d'activation des macrophages tissulaires. Dans les modèles murins d'obésité, les lymphocytes T cytotoxiques CD8+ semblent entraîner le recrutement et l'activation de macrophages dans le tissu adipeux et promouvoir des cascades pro-inflammatoires associées à la résistance à l'insuline. L'obésité induit également un déséquilibre entre le nombre de lymphocytes T auxiliaires CD4+ pro-inflammatoires (lymphocytes T auxiliaires 1 et 17) et anti-inflammatoires (lymphocytes T auxiliaires 2 et lymphocytes T régulateurs), conduisant à la production de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages du tissu adipeux nouvellement recrutés. De façon intéressante, le nombre de lymphocytes anti-inflammatoires T régulateurs diminue avec l'obésité dans le tissu adipeux de la souris et de l'homme (13). Cette réduction est encore plus marquée chez les patients obèses présentant un syndrome métabolique (5). Ces lymphocytes expriment et produisent une grande quantité de cytokine anti-inflammatoire IL-10, inhibent la migration des macrophages et induisent une différenciation phénotypique M2 de ceux-ci. Ces cellules pourraient donc jouer un rôle protecteur contre l'inflammation du tissu adipeux associée à l'obésité et le développement d'une résistance à l'insuline (13).

Dans l'ensemble, une interaction complexe entre les cellules de l'immunité innée et adaptative semble déterminer l'homéostasie du tissu adipeux et contrôler l'inflammation qui y est observée dans l'obésité et le DT2.

#### HÉTÉROGÉNÉITÉ DU TISSU ADIPEUX ET DE L'OBÉSITÉ

L'obésité abdominale, et particulièrement l'accumulation de graisse viscérale, est l'élément clé du syndrome métabolique, évaluée indirectement en pratique clinique par la mesure du tour de taille. Le rôle délétère du tissu adipeux semble ainsi être déterminé par sa topographie, plus que par sa quantité totale. La graisse viscérale et la graisse sous-cutanée diffèrent par des caractéristiques phénotypiques, morphologiques, physiologiques et fonctionnelles propres (11). Plus récemment, des différences spécifiques concernant leur profil inflammatoire ont égale-

ment été mises en évidence, avec notamment un nombre accru de macrophages, de lymphocytes T et de molécules pro-inflammatoires, ainsi qu'un nombre réduit de lymphocytes T régulateurs dans le tissu adipeux viscéral des patients obèses en comparaison avec leur tissu adipeux sous-cutané (5, 14). Le profil inflammatoire plus délétère de la graisse viscérale pourrait expliquer pourquoi ce tissu jouerait un rôle plus important dans le développement de la résistance à l'insuline associée à l'obésité et au DT2.

Récemment, nous avons apporté notre contribution à une meilleure connaissance du rôle de l'inflammation du tissu adipeux dans les anomalies associées à l'obésité en étudiant un sous-groupe de patients obèses ne présentant pas les anomalies métaboliques typiquement associées à l'obésité (7). Ce phénotype, appelé dans la littérature MHO pour «Metabolically Healthy Obesity» ou obésité bénigne, représente environ 30% de la population obèse (8). Ces patients sont à moindre risque de développer un DT2 ou des pathologies cardiovasculaires. De façon intéressante, le phénotype MHO est caractérisé par une distribution favorable de la graisse avec une moindre quantité de graisse viscérale et une quantité plus importante de graisse sous-cutanée, et par un profil inflammatoire systémique plus favorable que le phénotype obèse avec anomalies métaboliques (MUO) (8, 15). De plus, nous avons rapporté que le tissu adipeux viscéral des patients MHO était caractérisé par un profil inflammatoire et immunologique plus favorable que celui des patients MUO. Nous avons mis en évidence que le tissu adipeux viscéral des patients MUO était caractérisé par une infiltration de macrophages pro-inflammatoires, une infiltration de granulocytes et une réduction de lymphocytes T régulateurs (5).

Ces résultats renforcent le concept que l'inflammation au sein du tissu adipeux, dans sa localisation viscérale plus que sous-cutanée, contribue à l'état inflammatoire chronique à bas bruit observé dans l'obésité abdominale et est un événement crucial menant au développement d'une résistance à l'insuline, d'un syndrome métabolique, voire d'un DT2.

## INFLAMMASOME NLRP3 ET IL-1 $\beta$

Les mécanismes moléculaires qui sous-tendent et déclenchent cet état inflammatoire ne sont pas encore complètement compris. Des données récentes impliquent l'inflammasome NLRP3 et l'IL-1 $\beta$  dans la pathogénie et la physiopathologie du DT2.

L'IL-1 $\beta$ , une des cytokines pro-inflammatoires produite par les macrophages, semble jouer un rôle clé dans la physiopathologie du DT2. En effet, les taux systémiques d'IL-1 $\beta$  sont élevés dans l'obésité et représentent un facteur de risque de développement d'un DT2 (16). L'IL-1 $\beta$  contribue à la résistance à l'insuline en interférant avec la voie de signalisation de l'insuline. Cette cytokine peut entraîner l'expression d'autres médiateurs de l'inflammation et ainsi induire une boucle d'auto-amplification du processus inflammatoire. L'IL-1 $\beta$  joue également un rôle dans la détérioration de la fonction des cellules  $\beta$  pancréatiques, menant à un déficit de sécrétion d'insuline (17). Ainsi, l'IL-1 $\beta$  est associée aux deux anomalies caractérisant le DT2, l'insulino-résistance et le déficit insulinosécrétoire.

La production d'IL-1 $\beta$  est étroitement régulée et dépend de deux signaux. Un premier signal pro-inflammatoire stimule d'abord la transcription de l'IL-1 $\beta$ , entraînant un stockage du précurseur inactif de l'IL-1 $\beta$  dans la cellule. Un second signal induit ensuite la production d'IL-1 $\beta$  active par un clivage de son précurseur inactif par la caspase-1, elle-même activée dans un complexe multiprotéique cytoplasmique appelé l'inflammasome (fig. 1) (18). Les inflammasomes appartiennent au système immunitaire inné et reconnaissent des produits microbiens ou des molécules endogènes. Parmi les diffé-

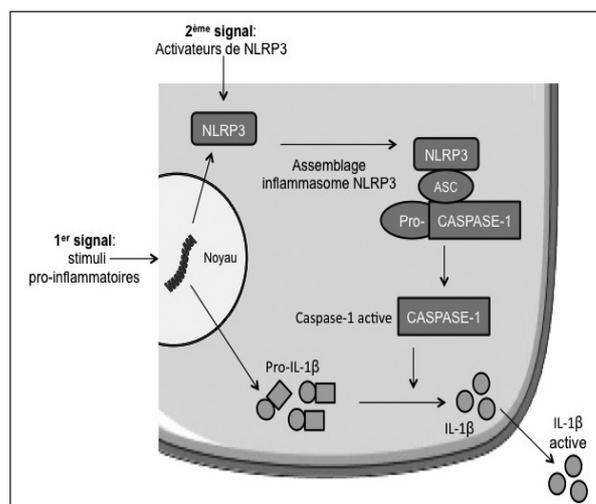


Figure 1. L'inflammasome NLRP3 est un complexe multiprotéique formé par l'interaction du récepteur intracellulaire NLRP3, de la protéine adaptatrice ASC et de la pro-caspase-1, dont l'activation aboutit à l'activation de la caspase-1. Une fois activée, cette enzyme clive le précurseur inactif de l'interleukine-1 bêta (pro-IL-1 $\beta$ ) en sa forme active qui est sécrétée. L'activation de NLRP3 requiert deux étapes. Un premier signal pro-inflammatoire induit la transcription des gènes de certains composants de l'inflammasome, dont NLRP3 et de la pro-IL-1 $\beta$ . Un deuxième signal induit directement la formation de l'inflammasome NLRP3.

rents inflammasomes décrits et étudiés, il y a de plus en plus de preuves impliquant l'inflammasome NLRP3 dans la physiopathologie du DT2. Ce complexe semble agir comme un détecteur de signaux métaboliques de danger qui s'accumulent au cours de l'obésité, tels que des niveaux élevés de glucose, d'acides gras libres saturés, d'intermédiaires lipidiques (céramides), des produits terminaux de la glycation et des cristaux de cholestérol, résultant en la production d'IL-1 $\beta$  et l'induction de nombreuses cytokines et chimiokines (7).

L'activation de l'inflammasome NLRP3 en réponse à l'hyperglycémie chronique et les acides gras libres, ainsi que la production consécutive d'IL-1 $\beta$  ont été décrites initialement dans les îlots de Langerhans du pancréas, contribuant à l'inflammation locale, à l'apoptose des cellules  $\beta$  et au déficit de sécrétion d'insuline observés dans le DT2 (2).

L'inflammasome NLRP3 semble également jouer un rôle central dans le développement de la résistance à l'insuline associée à l'obésité. En effet, l'expression des composants de l'inflammasome NLRP3, l'activité de la caspase-1 et les taux d'IL-1 $\beta$  sont augmentés dans le tissu adipeux, principalement dans les macrophages, des patients obèses et sont directement corrélés avec la résistance à l'insuline, les anomalies du syndrome métabolique et la gravité du DT2 (5, 19). Les effets métaboliques néfastes du tissu adipeux viscéral pourraient également être liés à une expression et activation de l'inflammasome NLRP3 plus importante au sein de ce tissu, en comparaison avec le tissu adipeux sous-cutané des patients en surpoids et obèses. A ce titre, nous avons renforcé l'implication de l'inflammasome NLRP3 dans le développement des anomalies métaboliques associées à l'obésité en rapportant que le phénotype MHO est associé à une moindre activation de l'inflammasome NLRP3 dans les macrophages infiltrant leur tissu adipeux viscéral en comparaison à celui du phénotype MUO (7).

Il reste à identifier quels sont les stimuli qui déclenchent l'activation de NLRP3 dans les macrophages du tissu adipeux viscéral et pourquoi l'activation est différente selon la topographie du tissu adipeux et le phénotype de l'obésité. Les acides gras pourraient être de bons candidats puisque les taux d'acides gras libres circulants sont augmentés dans l'obésité et le DT2 et sont associés au développement d'une résistance à l'insuline. De plus, les acides gras saturés induisent des cascades pro-inflammatoires, notamment via l'activation de l'inflammasome NLRP3, qui sont liées à l'inflammation

associée à l'obésité et l'insulinorésistance, tandis que les acides gras insaturés exercent des effets anti-inflammatoires entraînant une amélioration de la sensibilité à l'insuline chez des patients obèses et DT2 (20). De plus, les acides gras insaturés et oméga-3 n'activent pas l'inflammasome NLRP3 et peuvent même prévenir son activation par d'autres inducteurs (21).

Des recherches supplémentaires sont nécessaires afin de mieux identifier les mécanismes potentiels de protection contre l'inflammation associée à l'obésité et, éventuellement, de développer des stratégies préventives et thérapeutiques.

## THÉRAPIES ANTI-INFLAMMATOIRES

Puisque l'inflammation silencieuse joue un rôle majeur dans la pathogénie du syndrome métabolique et du DT2, de nouvelles thérapeutiques ciblant cette inflammation pourraient intervenir dans la prévention, voire le traitement de ces pathologies (22, 23). De nombreuses études pré-cliniques et essais cliniques ont confirmé les effets bénéfiques de certains anti-inflammatoires sur le contrôle métabolique des patients présentant un DT2 ou à risque d'en développer un (23). En particulier, considérant le rôle central de l'inflammasome NLRP3 dans la physiopathologie du DT2, il n'est pas surprenant de constater que le blocage de l'IL-1 $\beta$  par un antagoniste du récepteur de l'IL-1 (anakinra) ou un antagoniste de l'IL-1 $\beta$  (gevokizumab, canakinumab et LY2189102) ait montré une amélioration du contrôle glycémique dans des populations pré-diabétiques ou DT2; cette amélioration a été marquée par des effets bénéfiques sur l'hémoglobine glyquée et la fonction des cellules  $\beta$  du pancréas en parallèle à une réduction des marqueurs systémiques de l'inflammation (23). Même si ces résultats sont encourageants, d'autres études portant sur un échantillon plus important de patients et d'une durée suffisante sont nécessaires afin de confirmer que les thérapies anti-inflammatoires ont une place dans la prévention et le traitement du DT2 (23).

## CONCLUSION

Les maladies métaboliques liées à l'obésité abdominale, comme le syndrome métabolique et le DT2, sont associées à une activation du système immunitaire dans de nombreux tissus et, en particulier, au sein du tissu adipeux viscéral. Cette activation est caractérisée par une élévation de facteurs pro-inflammatoires, une diminution de facteurs anti-inflammatoires et la présence

de cellules immunitaires activées telles que les macrophages ou les lymphocytes T. Cette inflammation chronique à bas bruit est impliquée dans la physiopathologie du DT2 puisqu'elle est responsable d'une résistance à l'insuline dans les tissus insulino-sensibles et d'une insulino-déficience par dysfonction et apoptose des cellules  $\beta$ -pancréatiques.

L'inflammation dans le tissu adipeux viscéral, et en particulier l'activation de l'inflammasome NLRP3, semble jouer un rôle majeur dans le développement des anomalies métaboliques associées à l'obésité. En effet, en comparant différents phénotypes de l'obésité, il a clairement été démontré que le phénotype MUO est associé à une activation de l'inflammasome NLRP3 dans les macrophages infiltrant le tissu adipeux viscéral et à un profil inflammatoire et immunologique moins favorable que le phénotype MHO. L'identification des stimuli et mécanismes qui mènent à une activation variable de l'inflammasome au sein des différents tissus adipeux et différencient les phénotypes de l'obésité pourrait améliorer la compréhension de la physiopathologie des anomalies métaboliques associées à l'obésité et au DT2. L'inflammasome NLRP3, en particulier la caspase-1, pourrait représenter une cible thérapeutique potentiellement intéressante dans la prévention, voire le traitement de la résistance à l'insuline associée à l'obésité et au DT2.

## BIBLIOGRAPHIE

- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al.— Harmonizing the metabolic syndrome : a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 2009, **120**, 1640-1645.
- Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, et al.— Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, **105**, 141-150.
- Tanti JF, Jager J.— Cellular mechanisms of insulin resistance: role of stress-regulated serine kinases and insulin receptor substrates (IRS) serine phosphorylation. *Curr Opin Pharmacol*, 2009, **9**, 753-762.
- Boni-Schnetzler M, Ehse JA, Faulenbach M, et al.— Insulinitis in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2008, **10**, 201-204.
- Esser N, L'Homme L, De Roover A, et al.— Obesity phenotype is related to NLRP3 inflammasome activity and immunological profile of visceral adipose tissue. *Diabetologia*, 2013, **56**, 2487-2497.
- Donath MY, Dalmas E, Sauter NS, et al.— Inflammation in obesity and diabetes : islet dysfunction and therapeutic opportunity. *Cell Metab*, 2013, **17**, 860-872.
- Schroder K, Zhou R, Tschopp J.— The NLRP3 inflammasome : a sensor for metabolic danger? *Science*, 2010, **327**, 296-300.
- Esser N, Scheen AJ.— Sujets obèses sans anomalies métaboliques. *Rev Med Liège*, 2008, **64**, 148-157.
- Beck E, Esser N, Paquot N, et al.— Sujets de poids normal «métaboliquement obèses» et sujets obèses «métaboliquement sains». *Rev Med Suisse*, 2009, **5**, 1644-1646, 1648-1649.
- Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, et al.— The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med*, 2008, **168**, 1617-1624.
- Tchernof A, Despres JP.— Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*, 2013, **93**, 359-404.
- Fjeldborg K, Pedersen SB, Moller HJ, et al.— Human adipose tissue macrophages are enhanced but changed to an anti-inflammatory profile in obesity. *J Immunol Res*, 2014, **2014**, 309548.
- Cipolletta D.— Adipose tissue-resident regulatory T cells: phenotypic specialization, functions and therapeutic potential. *Immunology*, 2014, **142**, 517-525.
- Harman-Boehm I, Bluher M, Redel H, et al.— Macrophage infiltration into omental versus subcutaneous fat across different populations : effect of regional adiposity and the comorbidities of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, **92**, 2240-2247.
- Phillips CM, Perry IJ.— Does inflammation determine metabolic health status in obese and nonobese adults? *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, **98**, E1610-1619.
- Spranger J, Kroke A, Mohlig M, et al.— Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes*, 2003, **52**, 812-817.
- Maedler K, Dharmadhikari G, Schumann DM, et al.— Interleukin-1 beta targeted therapy for type 2 diabetes. *Expert Opin Biol Ther*, 2009, **9**, 1177-1188.
- Schroder K, Tschopp J.— The inflammasomes. *Cell*, 2010, **140**, 821-832.
- Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, et al.— The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med*, 2011, **17**, 179-188.
- Legrand-Poels S, Esser N, L'Homme L, et al.— Free fatty acids as modulators of the NLRP3 inflammasome in obesity/type 2 diabetes. *Biochem Pharmacol*, 2014, Aug 28 [Epub ahead of print].
- L'Homme L, Esser N, Riva L, et al.— Unsaturated fatty acids prevent activation of NLRP3 inflammasome in human monocytes/macrophages. *J Lipid Res*, 2013, **54**, 2998-3008.
- Esser N, Paquot N, Scheen AJ.— Diabète de type 2 et médicaments anti-inflammatoires : nouvelles perspectives thérapeutiques ? *Rev Med Suisse*, 2011, **7**, 1614-1618, 1620.
- Esser N, Paquot N, Scheen AJ.— Anti-inflammatory agents to treat or prevent type 2 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Expert Opin Investig Drugs*, 2014, Oct 25 [Epub ahead of print].

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