

LES ADIPOCYTOKINES : lien entre obésité, diabète de type 2 et athérosclérose ?

N. PAQUOT (1), L. TAPPY (2)

RÉSUMÉ : Le tissu adipeux, outre son rôle de réserve énergétique, joue un rôle essentiel dans le contrôle de l'homéostasie du métabolisme ainsi que dans la physiopathologie de différentes affections, telles que le diabète de type 2, les dyslipémies ou l'athérosclérose. Ces fonctions sont médiées par des substances sécrétées par le tissu adipeux dans le plasma et regroupées sous le terme d'adipocytokines. On y retrouve notamment le tumor necrosis factor (TNF)- α , la leptine, la résistine, l'adiponectine ou encore la visfatine. Les adipocytokines peuvent agir sous un mode autocrine, paracrine ou encore endocrine. L'adiponectine se distingue des autres adipocytokines car, contrairement à l'augmentation des concentrations plasmatiques de leptine, de résistine ou de TNF- α observés dans l'obésité, son niveau est corrélé de façon négative à l'indice de masse corporelle et de façon positive à la sensibilité à l'insuline; il est abaissé dans le diabète de type 2. L'adiponectine pourrait ainsi jouer un rôle important dans le développement du diabète de type 2 et une adiponectinémie élevée protégerait contre une détérioration du contrôle glycémique. De plus, les adipocytokines sont impliquées dans la pathogénie de pathologies vasculaires et pourraient représenter le lien entre l'obésité, le diabète, l'inflammation et l'athérosclérose. Les mesures hygiéno-diététiques appliquées dans la prise en charge du diabète ainsi que les traitements hypoglycémisants oraux influencent les concentrations plasmatiques des différentes adipocytokines. Un traitement par thiazolidinedione chez des sujets diabétiques de type 2 entraîne un accroissement de l'adiponectinémie et une diminution du TNF- α circulant.

MOTS-CLÉS : Tissu adipeux - Adiponectine - TNF- α - Leptine - Résistine - Insulinorésistance

INTRODUCTION

Jusqu'il y a peu considéré comme structure inerte riche en triglycérides, le tissu adipeux occupe, à présent, une place très importante dans le contrôle homéostatique du métabolisme. Ces différentes actions sont médiées par un ensemble de molécules sécrétées par l'adipocyte et les cellules stromales du tissu adipeux, regroupées sous le terme d'adipocytokines, et agissant sur un mode autocrine, paracrine ou encore endocrine (1). Parmi ces substances, on retrouve, en autres, des cytokines (tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukine 6 (IL-6)) et des hormones (leptine, résistine, adiponectine, visfatine). Pour certains auteurs, l'obésité est même considérée comme un état inflammatoire, conduisant à une activation chronique du système immunitaire. La stimulation du système immunitaire médiée par les adipocytokines pourrait, dès lors, représenter le lien entre l'obésité et le diabète de type 2 (2). Le tissu adipeux joue donc un rôle important, au travers d'anomalies de la production et/ou de la sécrétion des adipocytokines, dans la physiopathologie de

ADIPOCYTOKINES : LINK BETWEEN OBESITY, TYPE 2 DIABETES AND ATHEROSCLEROSIS

SUMMARY : Adipose tissue, in addition to the storage of lipids function for lipids, plays active roles in normal metabolic homeostasis and in the development of several diseases, such as type 2 diabetes, dyslipaemia and atherosclerosis. These roles are mediated by adipocytokines, factors secreted by adipose tissue. These include tumor necrosis factors (TNF)- α , leptin, resistin, adiponectin or visfatin. Adipocytokines act in an autocrine, paracrine and endocrine manner. Adiponectin is a peculiar adipocytokine because in contrast to the markedly increased levels of leptin, resistin or TNF- α in obesity, its level is negatively correlated with body mass index, and is decreased in presence of insulin resistance and in type 2 diabetes. Adiponectin may play a crucial role in the development of diabetes mellitus and high adiponectin levels should protect against impairment of glucose metabolism. Moreover, adipocytokines are involved in the pathogenesis of vascular diseases and may represent a link between obesity, diabetes, inflammation and atherosclerosis. Weight loss, exercise and some antidiabetic drugs also influence plasma adipocytokines levels. For instance, thiazolidinediones treatment in patients with type 2 diabetes resulted in an increased in plasma adiponectin levels and a decrease in circulating TNF- α concentrations.

KEYWORDS : *Adiponectin - TNF- α - Leptin - Resistin - Insulin resistance - Adipose tissue*

différentes affections telles que le syndrome métabolique, le diabète de type 2, les dyslipémies ou encore les affections cardio-vasculaires. La résistance à l'insuline apparaît comme un élément-clé dans la pathogénie de ces différentes pathologies (3). De même, la dysfonction endothéliale, caractérisée par une diminution de la biodisponibilité en monoxyde d'azote (NO) et qui constitue une anomalie initiale déterminante dans le développement de l'athérosclérose, est également associée à l'obésité, à la résistance à l'insuline et au diabète de type 2. Or, il est bien établi que l'insuline a une action directe sur l'endothélium et accroît la biodisponibilité en NO. De ce fait, une atteinte des voies de signalisation intracellulaire de l'insuline pourrait constituer un mécanisme sous-tendant l'association entre résistance à l'insuline et dysfonction endothéliale. La sécrétion des adipocytokines est, en effet, perturbée chez les sujets obèses et plusieurs travaux indiquent, de plus, que les adipocytokines ont des effets directs sur l'endothélium vasculaire (4).

Dans cette revue, nous envisagerons plus spécifiquement le rôle des adipocytokines dans la physiopathologie du diabète de type 2, ainsi que les aspects thérapeutiques qui en découlent.

ADIPOCYTOKINES ET DIABÈTE DE TYPE 2

LEPTINE

La leptine est une protéine de 16kDa sécrétée par les adipocytes proportionnellement à la masse

(1) Agrégé, Professeur de clinique, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies Métaboliques, CHU Sart-Tilman, 4000 Liège.

(2) Professeur, Service de Physiologie, Université de Lausanne, Suisse.

de tissu adipeux (5). Elle représente le signal informant l'hypothalamus de la quantité de graisse accumulée dans le tissu adipeux. Chez le sujet sain, lorsque l'énergie est absorbée et mise en réserve, la concentration plasmatique en leptine augmente et exerce un effet anorexigène au niveau hypothalamique. Habituellement, la concentration de leptine augmente avec le degré d'obésité, mais l'effet anorexigène de la leptine devient alors moins prononcé. Cependant, le mécanisme exact de cette "résistance à la leptine" demeure peu clair (6). Les très rares enfants présentant une mutation homozygote du gène de la leptine (*ob*) sont déficients en leptine. Ils présentent une obésité massive dès les premières semaines de la vie liée à une hyperphagie (7). Il faut toutefois remarquer que ces sujets ne présentent pas de syndrome métabolique exagéré, en comparaison à des sujets d'obésité comparable mais non déficients en leptine. De plus, on observe pas de polymorphismes génétiques fréquents des deux gènes (de l'hormone ou de son récepteur), ce qui ne suggère pas une contribution importante de la leptine au risque génétique de diabète de type 2 ou d'insulino-résistance (8, 9).

TNF- α

Le TNF- α est exprimé sous la forme d'une protéine de surface transmembranaire de 26 kDa, clivée ensuite en une forme biologiquement active, et est produit par une grande variété de tissus, dont le tissu adipeux. Le TNF- α agit de façon autocrine, paracrine et endocrine. Il possède de multiples fonctions, favorisant notamment l'apoptose, l'inflammation et la cytotoxicité et stimulant la production d'autres cytokines, dont l'IL-1 et l'IL-6. Le TNF- α exerce son activité biologique via l'interaction avec différents récepteurs de membrane de la famille du récepteur au TNF (10). Initialement connu pour son action cytotoxique des tumeurs (comme l'indique son nom), le TNF- α est impliqué dans un grand nombre de situations pathologiques, telles que le choc endotoxique après infection par des bactéries Gram négatives, le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), certaines pathologies inflammatoires du tube digestif ou la polyarthrite rhumatoïde. Les souris génétiquement obèses «*ob/ob*» et les rats «*fa/fa Zucker*» présentent une surexpression du TNF α au niveau du tissu adipeux et le TNF- α pourrait, dès lors, constituer un médiateur de la résistance à l'insuline observée chez ces animaux (11, 12). Le TNF- α est également surexprimé dans le tissu adipeux (13) et le muscle squelettique (14) des sujets obèses insulino-résistants. La production cellulaire de même que les taux plasmatiques de TNF- α sont nettement accrus chez les sujets obèses ainsi que dans le diabète de type 2 (15, 16). Après perte de poids chez les sujets obèses insulino-résistants,

l'expression du TNF- α et sa sécrétion chutent avec, de façon conjointe, diminution de la concentration plasmatique du TNF- α et restauration de la sensibilité à l'insuline (17).

Il a été démontré dans les modèles animaux d'obésité avec insulino-résistance que la neutralisation du TNF- α entraînait une augmentation très significative de la sensibilité à l'insuline mesurée lors d'un clamp euglycémique hyperinsulinémique (11). Les conséquences métaboliques chez des animaux transgéniques déficients en TNF- α ou en ses récepteurs ont également été étudiées (12). Les souris obèses transgéniques, rendues déficientes en TNF- α , ne développent pas d'insulino-résistance, ce qui semble confirmer le rôle du TNF- α dans le développement de la résistance à l'insuline liée à l'obésité (18). Au niveau cellulaire et moléculaire, différents mécanismes ont été proposés pour expliquer les effets métaboliques du TNF- α (12). *In vitro*, dans des adipocytes isolés, le TNF- α inhibe l'expression de gènes codant pour des protéines qui habituellement contrôlent la captation des acides gras ou la lipogenèse. Le TNF- α inhibe la différenciation adipocytaire, ce qui entraîne, notamment, la suppression de gènes comme celui codant pour le transporteur du glucose insulinosensible GLUT4. Le TNF- α inhibe également la synthèse (ou les fonctions) du Peroxysome Proliferator-Activated Receptor gamma (PPAR- γ) qui occupe un rôle important dans l'adipogenèse et probablement dans la sensibilité à l'insuline (Voir Scheen et Paquot dans ce numéro : les insulinosensibilisateurs). Différentes hypothèses ont été proposées pour expliquer l'effet délétère du TNF- α sur l'action intracellulaire de l'insuline : inhibition de l'autophosphorylation du récepteur à l'insuline et de la phosphorylation tyrosyl d'IRS-1, augmentation de l'activité protéine tyrosine phosphatase, augmentation de la phosphorylation Ser/Thr d'IRS-1, diminution de l'expression des gènes codant pour les récepteurs à l'insuline et les protéines IRS.

Contrairement à ce qui était observé dans les études animales, les travaux visant à neutraliser le TNF- α chez des sujets obèses insulino-résistants ou diabétiques de type 2 n'ont montré aucun effet significatif sur la sensibilité à l'insuline et sur le contrôle glycémique chez des patients avec un diabète de type 2 avéré (19, 20). Une explication susceptible d'expliquer ces résultats négatifs serait que le TNF- α agit probablement de manière autocrine ou paracrine et que, dès lors, la neutralisation spécifique du TNF- α circulant pourrait ne pas être suffisante pour observer l'amélioration de l'action de l'insuline. Dès lors, il apparaît que d'autres études sont nécessaires, d'une part, pour déterminer la contribution exacte du TNF- α dans la pathogénie de l'insulino-résis-

tance associée à l'obésité chez l'homme et, d'autre part, pour juger de l'intérêt potentiel de stratégies thérapeutiques utilisant des substances anti-TNF- α dans la prise en charge de l'insulinorésistance et du diabète de type 2.

RÉSISTINE

L'expression du gène de la résistine (21) est induite au cours de la différenciation de l'adipocyte et le polypeptide résistine est spécifiquement exprimé et sécrété par les adipocytes. La résistine circule dans le sérum de la souris et son taux sérique est nettement accru dans les obésités génétiques ou induites par l'alimentation. L'immunoneutralisation améliore la glycémie et l'action de l'insuline dans des modèles animaux de diabète de type 2. Par opposition, l'administration de résistine détériore la tolérance au glucose et l'activité de l'insuline chez des souris saines. La résistine pourrait, dès lors, constituer le lien par lequel un excès de tissu adipeux conduit à l'insulinorésistance et au diabète. Toutefois, de nombreuses questions relatives à la résistine demeurent (tissus-cibles physiologiques de la résistine, nature du récepteur à la résistine) (22). Son rôle exact chez l'homme, tant au niveau de la physiologie que de la physiopathologie, reste mal compris et controversé. Dans des modèles animaux de souris obèses insulinorésistantes, on n'observe pas de relation entre le niveau plasmatique de résistine, d'une part, la glycémie et l'insulinémie, d'autre part (23). Chez des sujets diabétiques de type 2, des travaux récents ont montré que le niveau de résistine plasmatique était accru, sans toutefois trouver de relation ni avec la résistance à l'insuline, ni avec le degré d'obésité (24, 25). Très récemment, la résistine a été proposée comme un marqueur de l'athérosclérose chez l'homme (26). En effet, les niveaux de résistine plasmatique sont bien corrélés avec les marqueurs de l'inflammation et prédictifs de l'athérosclérose coronarienne chez l'homme. La résistine, comme d'autres adipocytokines, pourrait, dès lors, représenter le lien entre les signaux métaboliques, l'inflammation et l'athérosclérose (27).

ADIPONECTINE

L'adiponectine, encore appelée Acrp30, AdipoQ, apM1 et GBP28, est une protéine exclusivement synthétisée dans le tissu adipeux et son gène est le plus abondamment transcrit à ce niveau (28, 29). Deux récepteurs à l'adiponectine ont été identifiés (30). Le rôle physiologique exact de l'adiponectine n'est pas connu, mais différents travaux suggèrent une relation étroite entre l'hypoadiponectinémie et l'insulinorésistance (33). Son expression est effectivement diminuée dans l'obésité, surtout si cette dernière est associée à une insulinorésistance, et dans le diabète de type 2. Un

taux plasmatique abaissé d'adiponectine constitue un facteur de risque indépendant d'évolution vers le diabète de type 2 (32, 33). Les mécanismes par lesquels l'adiponectine améliore la sensibilité à l'insuline ne sont pas connus. Les travaux menés chez des souris lipoatrophiques et dans des modèles d'obésité animale font postuler que l'adiponectine améliore la sensibilité des tissus à l'insuline en diminuant la concentration plasmatique des acides gras libres. L'action de l'adiponectine pourrait également passer par une stimulation de l'activité de l'AMPK (AMP-activated protein kinase) (34, voir article Scheen et Paquot dans ce numéro: les insulinosensibilisateurs). L'adiponectine est également inversement corrélée avec les autres facteurs de risque cardiovasculaires habituels, telle que la pression artérielle, les niveaux plasmatiques de LDL-cholestérol et de triglycérides. Inversement, il existe une relation positive avec le niveau de HDL-cholestérol (35). Des travaux récents indiquent que l'adiponectine possède également des propriétés anti-inflammatoires, anti-athérogènes et anti-diabétiques.

VISFATINE

Très récemment, une nouvelle adipocytokine, la visfatine, a été identifiée. Son expression est élevée au niveau de la graisse viscérale et sa concentration plasmatique s'accroît au cours du développement de l'obésité. La visfatine se lie et active le récepteur à l'insuline. Son rôle physiologique exact reste à établir, de même que son intérêt thérapeutique éventuel dans une perspective thérapeutique du diabète (36).

TRAITEMENT ANTI-HYPERGLYCÉMIANT ET ADIPOCYTOKINES

Le rôle des adipocytokines dans la physiopathologie de différentes pathologies a des implications au niveau de la thérapeutique.

MESURES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES

Plusieurs travaux récents, menés chez des sujets obèses diabétiques de type 2 et qui étudiaient l'effet de l'activité physique et d'une perte de poids sur le niveau circulant des adipocytokines, ont abouti à des résultats contradictoires. Certains travaux ne montrent pas de variation des taux de l'adiponectine ou du TNF- α en dépit d'une activité physique accrue et d'une perte de poids significative (37, 38). A l'inverse, d'autres études ont montré, chez des sujets diabétiques de type 2, un effet favorable de la perte de poids, avec diminution du niveau plasmatique de leptine et d'IL-6 et augmentation de l'adiponectine (39).

TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE

METFORMINE

Les effets thérapeutiques de la metformine sont analysés dans ce même numéro (Voir article A. Scheen et N. Paquot : les insulinosensibilisateurs). Les données concernant l'évolution des concentrations plasmatiques des adipocytokines sous metformine sont rares. Un travail récent, mené chez des patients diabétiques de type 2 et comparant l'effet de la rosiglitazone à la metformine, montre qu'en dépit d'une amélioration de la glycémie, le niveau plasmatique de la résistine augmente tandis que celui de l'adipopectine demeure stable sous traitement par metformine (40).

THIAZOLIDINEDIONES

Différents effets d'un traitement par thiazolidinediones (TZD) sur les adipocytokines commencent à être bien établis et apparaissent plutôt favorables. Un traitement de 6 mois par rosiglitazone chez des sujets diabétiques de type 2 entraîne une augmentation significative du niveau plasmatique d'adiponectine et une réduction de celui de résistine (40). De plus, il apparaît que les variations des niveaux plasmatiques de résistine et d'adiponectine ne sont ni la conséquence de la diminution de l'insulinorésistance, ni de l'amélioration du contrôle glycémique observé, ce qui renforce encore l'effet favorable de la rosiglitazone chez ce type de patient. Un traitement par pioglitazone chez des patients diabétiques de type 2 réduit significativement la concentration des acides gras libres plasmatiques et augmente d'un facteur trois l'adiponectinémie parallèlement à une diminution du contenu en graisse intra-hépatique et à une amélioration de la sensibilité hépatique et périphérique à l'insuline (41, 42).

Les effets des TZD sur l'expression de TNF- α semblent également favorables puisqu'un traitement par TZD diminue le niveau plasmatique du TNF- α chez le patient diabétique de type 2 (43, 44). Par contre, chez des sujets diabétiques de type 2 traités pendant quatre mois par pioglitazone, on n'observe pas de changement de la leptinémie, malgré une prise de poids significative.

Les traitements par TZD chez les patients diabétiques semblent également favorables au niveau du risque vasculaire (vasodilatation, diminution de la pression artérielle) (4, 45, 46). Dans cette optique, il a été démontré qu'un traitement par pioglitazone accroît l'adiponectinémie indépendamment de son effet anti-diabétique. Ceci pourrait signifier que l'augmentation de sécrétion ou de synthèse de l'adiponectine par le tissu adipeux contribuerait à l'effet anti-athérogène de la pioglitazone (47).

CONCLUSIONS

Une meilleure compréhension de la pathogénie de l'insulinorésistance et du diabète de type 2 a fait émerger l'importance du tissu adipeux (adipocytes et cellules stromales) et a conduit à considérer celui-ci comme un organe endocrine à part entière. Le rôle majeur des différentes adipocytokines, tant en physiologie qu'en physiopathologie, est à présent unanimement reconnu (33). De plus, les adipocytokines pourraient constituer des cibles thérapeutiques très intéressantes, compte tenu de leurs implications dans la pathogénie d'anomalies fréquemment associées au diabète de type 2. Néanmoins, un grand nombre de questions demeure encore sans réponse. Des investigations complémentaires sont donc nécessaires afin de comprendre le rôle exact des adipocytokines et avant de les considérer comme une arme (adiponectine) ou une cible (TNF- α) spécifiques dans le traitement de l'insulinorésistance et du diabète de type 2.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fasshauer M, Paschke R.— Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia*, 2003, **46**, 1594-603
2. Tataranni PA, Ortega E.— A burning question : does an adipokine-induced activation of the immune system mediate the effect of overnutrition on type 2 diabetes? *Diabetes*, 2005, **54**, 917-27.
3. Reaven GM.— Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988, **37**, 1595-1607
4. Ritchie SA, Ewart MA, Perry CG et al.— The role of insulin and the adipocytokines in regulation of vascular endothelial function. *Clin Sci (Lond)*, 2004, **107**, 519-532.
5. Considine RV, Sinha MK, Heiman et al.— Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*, 1996, **334**, 292-295
6. Banks WA, Farrel CL.— Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity is acquired and reversible. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, **285**, E10-E15.
7. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack. et al.— Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med*, 1999, **341**, 879-8
8. Niki T, Mori H, Tamori Y et al. et al.— Human obese gene : molecular screening in Japanese and Asian Indian NIDDM patients associated with obesity. *Diabetes*, 1996, **45**, 675-8
9. Maffei M, Stoffel M, Barone et al. et al.— Absence of mutations in the human OB gene in obese/diabetic subjects. *Diabetes*, 1996, **45**, 679-82
10. Wajant H, Pfizenmaier K, Scheurich P.— Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death Differ*, 2003, **10**, 45-65
11. Hotamisligil, GS, Shargill, NS, Spiegelman, BM.— Adipose expression of tumor necrosis factor α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 1993, **259**, 87-91
12. Moller DE.— Potential role of TNF- α in the pathogenesis of insulin resistance and in type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab*, 2000, **11**, 212-217.

13. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, et al.— Increased adipose tissue expression of tumour necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*, 1995, **95**, 2409–2415
14. Saghizadeh M, Ong JM, Garvey WT, et al.— The expression of TNF- α by human muscle. Relationship to insulin resistance. *J Clin Invest*, 1996, **97**, 1111–1116.
15. Katsuki A, Sumida Y, Murashima S, Murata K et al.— Serum levels of tumor necrosis factor – A are increased in obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, **83**, 859–862.
16. Zinman B, Hanley AJ, Harris SB, et al.— Circulating tumor necrosis factor-alpha concentrations in a native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, **84**, 272–278.
17. Dandona P, Weinstock R, Thusu K et al.— Tumor necrosis factor-alpha in sera of obese patients : fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, **83**, 2907–2910.
18. Uysal K, Wiesbrock SM, Marino M M, Hotamisligil GS.— Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature (London)*, 1997, **389**, 610–614
19. Ofei F, Hurel S, Newkirk J et al.— Effects of an engineered human anti-TNF- α antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM. *Diabetes*, 1996, **45**, 881–885
20. Paquot N., Castillo, M. J., Lefebvre, P. J., Scheen, A.J.— 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
21. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S et al.— The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 2001, **409**, 307–12
22. Flier JS. Diabetes. The missing link with obesity? *Nature*, 2001, **409**, 292–3
23. Lee JH, Bullen JW Jr, Stoyneva VL, Mantzoros CS.— Circulating resistin in lean, obese, and insulin-resistant mouse models : lack of association with insulinemia and glycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005,
24. Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N et al.— Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration, cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, **88**, 4848–56.
25. Youn BS, Yu KY, Park HJ et al.— Plasma resistin concentrations measured by enzyme-linked immunosorbent assay using a newly developed monoclonal antibody are elevated in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, **89**, 150–6
26. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML et al.— Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation*, 2005, **111**, 932–9.
27. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, **115**, 911–9
28. Yamauchi T, Kamon J, Waki H et al.— The fat derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med*, 2001, **7**, 941–946
29. Lebas E, Paquot N, Scheen A.— L'adiponectine : une nouvelle adipocytokine. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 554–558.
30. Yamauchi T, Kamon J, Ito et al.— Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature (London)*, 2003, **423**, 762–769
31. Pajvani UB, Du X, Combs TP et al.— Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem*, 2003, **278**, 9073–9085.
32. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL et al.— Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian Population. *Lancet*, 2002, **360**, 57–58
33. Wellen KE, Hotamisligil GS.— Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest*, 2005, **115**, 1111–1119.
34. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y et al.— Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*, 2002, **8**, 1288–1295
35. Kadowaki T, Yamauchi T.— Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev*, 2005, **26**, 439–51.
36. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M et al.— Visfatin : a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*, 2005, **307**, 426–30
37. Boudou, P, Sobngwi, E, Mauvais-Jarvis, F, et al.— Absence of exercise-induced variations in adiponectin levels despite decreased abdominal adiposity and improved insulin sensitivity in type 2 diabetic men. *Eur J Endocrinol*, 2003, **149**, 421–424
38. Xydakis AM, Case CC, Jones PH et al.— Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals : the impact of rapid weight loss through caloric restriction. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, **89**, 2697–2703
39. Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES et al.— Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. *Obesity Res*, 2003, **11**, 1048–1054
40. Jung HS, Youn BS, Cho YM, et al.— The effects of rosiglitazone and metformin on the plasma concentrations of resistin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 2005, **54**, 314–20.
41. Bajaj M, Suraamornkul S, Hardies LJ et al.— Plasma resistin concentration, hepatic fat content, and hepatic and peripheral insulin resistance in pioglitazone-treated type II diabetic patients. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2004, **28**, 783–9.
42. Bajaj M, Suraamornkul S, Piper P et al.— Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to hepatic fat content and hepatic insulin resistance in pioglitazone-treated type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, **89**, 200–6
43. Miyazaki Y, Mahankali A, Wajcberg E et al.— Effect of pioglitazone on circulating adipocytokine levels and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, **89**, 4312–9.
44. Katsuki A, Sumida Y, Murata K et al.— Troglitazone reduces plasma levels of tumour necrosis factor-alpha in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2000, **2**, 189–191.
45. Pistrosch, F, Passauer, J, Fischer, S et al.— In type 2 diabetes, rosiglitazone therapy for insulin resistance ameliorates endothelial dysfunction independent of glucose control. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 484–490
46. Natali A, Baldeweg S, Toschi, E et al.— Vascular effects of improving metabolic control with metformin or rosiglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 1349–1357
47. Satoh N, Ogawa Y, Usui et al.— Antiatherogenic effect of pioglitazone in type 2 diabetic patients irrespective of the responsiveness to its antidiabetic effect. *Diabetes Care*, 2003, **26**, 2493–2499.s

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. N. Paquot, Service de Diabétologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.