Adiponectine : les paradoxes d'une adipokine singulière

Adiponectin: The paradoxes of a singular adipokin

J.-L. Schlienger
Professeur honoraire à la Faculté de Médecine, Université de Strasbourg.

Résumé
L'adiponectine, découverte en 1995, est une adipokine ayant des propriétés bénéfiques sur le métabolisme glucosé, le stress oxydatif, l'athérogenèse et l'inflammation chronique. Les taux d'adiponectinémie sont corrélés négativement avec les indicateurs d'insulino-résistance. Chez l'homme, l'adiponectinémie peut être interprétée comme un marqueur de l'homéostasie glucosée. Les concentrations d'adiponectine sont diminuées dans l'obésité, le diabète de type 2, l'inflammation de bas-grade et en cas de risque cardiovasculaire élevé. Pourtant, de façon surprenante, il existe une relation positive entre l'adiponectinémie et la mortalité globale et cardiovasculaire. Cette relation paradoxale, en contradiction avec les propriétés théoriquement bénéfiques de cette hormone, est encore mal comprise.

Mots-clés : Adiponectine – métabolisme glucosé – risque de mortalité – diabète.

Summary
Adiponectin is an adipokin renowned for its beneficial effects on glucose homeostasis, oxidative stress, atherogenesis processes, and chronic inflammation. Inverse associations of adiponectin concentrations have been described in insulin resistance states. Several prospective human studies suggested that circulating adiponectin levels may be considered as markers of glucose homeostasis. Adiponectin concentrations are inversely associated with obesity, type 2 diabetes, low grade inflammation, and cardiovascular risk. However, a positive relationship, rather than the expected negative one, was reported between adiponectin and global or cardiovascular mortality rate. These unexpected paradoxical associations remain until now unexplained and challenge the beneficial role of adiponectin.

Key-words: *Adiponectin – glucose homeostasis – mortality risk – diabetes.*

Introduction

L'adiponectine a été considérée comme la principale adipokine protectrice sur le plan cardio-métabolique. Pourtant, il existe une relation positive troublante et paradoxale entre l'adiponectinémie et la mortalité globale et cardiovasculaire. À ce jour, deux décennies après sa découverte, l'adiponectine est loin d'avoir livré tous ses secrets…

L'adiponectine : fiche d'identité

• L'adiponectine, découverte en 1995, peu après la leptine, fait partie des adipokines vedettes qui ont donné un véritable statut d'organe endocrine au tissu adipeux, longtemps considéré comme un simple organe de stockage énergétique. Le fait d'avoir été découverte quasi-simultanément par quatre

Correspondance
Jean-Louis Schlienger
8, rue Véronèse
67200 Strasbourg
jean-louis.schlienger@wanadoo.fr

© 2018 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

équipes de recherche lui a valu plusieurs appellations (AdipoQ ; Acrp30, pour *Adipocyte Complement-Related protein of 30 kD* ; APM1, pour *AdiPose Most abundant gene transcript 1* ; GBP28, pour *Gelatin-Binding Protein of 28 kD*) [1]. C'est finalement sous la bannière d'adiponectine que cette protéine de 244 acides aminés d'un poids de 28 kDa, s'est imposée comme un acteur important des régulations métaboliques (*figure 1*). Produite principalement par les adipocytes matures (mais aussi par les ostéoblastes), elle possède des propriétés insulino-sensibilisantes, anti-inflammatoires, anti-athérogènes et, probablement, anti-carcinogènes. Son gène est situé sur le locus 3q27, proche d'un locus de susceptibilité pour le diabète de type 2 (DT2) et le syndrome métabolique. Plusieurs mécanismes participent à la régulation de sa synthèse qui est augmentée sous l'effet de l'insuline et de l'*insulin-like growth factor 1* (IGF-1), et diminuée par les glucocorticoïdes et le facteur de nécrose tumoral (*tumor necrosis factor-alpha* [TNF-α]) [1].

• Chez l'homme, l'adiponectine circule sous la forme d'isoformes trimériques, hexamériques et, surtout, de complexes de haut poids moléculaire. Les concentrations sont de l'ordre de 5 à 15 µg/mL. Il est vraisemblable que chaque isoforme active des voies de transduction du signal différentes aboutissant à des effets biologiques spécifiques. Les concentrations circulantes d'adiponectine sont inversement corrélées à l'indice de masse corporelle (IMC) et abaissées dans l'obésité, le DT2, et en cas d'atteinte coronarienne. L'adiponectine a un profil d'hormone protectrice d'un point de vue cardio-métabolique.

Adiponectine : rôle physiologique

Les principales fonctions métaboliques auxquelles participe l'adiponectine sont, d'une part, le stockage et la synthèse des lipides et, d'autre part, la néoglucogenèse et l'utilisation périphérique du glucose. Contrairement à d'autres adipokines (*figure 2*), elle stimule l'oxydation des acides gras chez les sujets obèses et DT2, réduit l'accumulation lipidique dans les muscles, diminue la concentration des acides gras circulants, augmente la sensibilité à l'insuline, et a un effet favorable sur l'inflammation de bas grade, le stress oxydatif, et l'apoptose. Ces propriétés en font une hormone potentiellement bénéfique et protectrice vis-à-vis des maladies métaboliques, de l'athérome, de la stéato-hépatite non alcoolique, et de certains cancers.

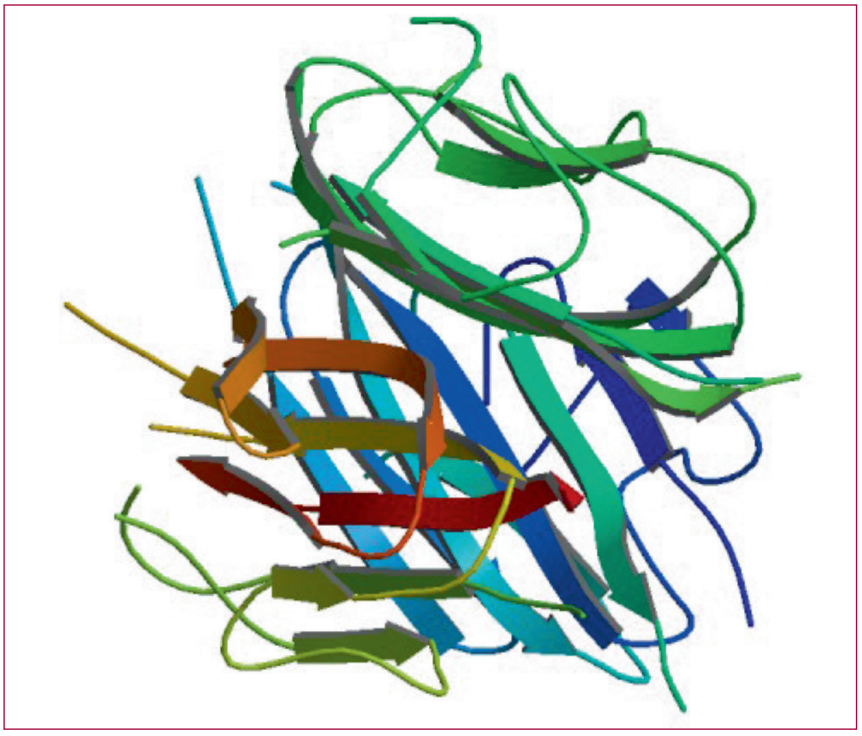

Figure 1. Structure cristallisée de l'adipokine adiponectine (Acrp30).

Adiponectine : actions métaboliques

• L'adiponectine agit en se liant à deux récepteurs transmembranaires : le récepteur de l'adiponectine de type 1 (AdipoR1), exprimé surtout dans le muscle, et le récepteur de l'adiponectine de type 2 (AdipoR2), exprimé surtout dans le foie en fonction des taux d'insuline et de T-cadhérine. L'affinité pour chacun de ces récepteurs est variable selon la forme moléculaire de l'adiponectine. Elle augmente la sensibilité à l'insuline de ces organes. Dans le muscle squelettique, elle accroit l'entrée du glucose et l'oxydation des acides gras. Dans le foie, elle participe à la diminution de la production de glucose et à la réduction en triglycérides. L'hypoadiponectinémie associée à l'insulino-résistance sur-exprime les deux types de récepteurs. La liaison aux récepteurs de surface active différentes molécules de la signalisation cellulaire, comme l'*AMP-activated protein kinase* (AMPK) et les récepteurs nucléaires PPARs (*pour Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*), qui jouent un rôle important dans le métabolisme glucido-lipidique. Au niveau hépatique, l'adiponectine diminue l'expression des deux enzymes clés de la glucogenèse que sont la phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK) et la glucose-6-phosphatase (G6Pase). Par ailleurs, l'adiponectine augmente la translocation des transporteurs de glucose GLUT4, ce qui facilite la captation de glucose par les tissus et la transduction du signal de l'insuline par diminution de la teneur en triglycérides du foie et du muscle. Ces divers effets confèrent à l'adiponectine un effet insulino-sensibilisateur et anti-lipotoxique. De fait, de nombreuses études ont établi une

Download English Version:

https://daneshyari.com/en/article/10217794

Download Persian Version:

https://daneshyari.com/article/10217794

Daneshyari.com