

Sciences médicales / Medical sciences

Les relations entre obésité, inflammation et insulino-résistance : acquisitions récentes

Bruno Fève^a, Jean-Philippe Bastard^b, Hubert Vidal^{c,*}

^a Inserm U693, université Paris-11 et service d'endocrinologie, CHU de Bicêtre, 63, rue Gabriel-Péri, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

^b Inserm U680, faculté de médecine Saint-Antoine, université Pierre-et-Marie-Curie (Paris-6) & Service de biochimie et hormonologie, hôpital Tenon, AP-HP, 4, rue de la Chine, 75970 Paris cedex 20, France

^c UMR Inserm U449, Inra U 1235, faculté de médecine René-Laennec, université Claude-Bernard-Lyon-1, 69372 Lyon cedex 08, France

Reçu le 10 novembre 2005 ; accepté après révision le 9 mars 2006

Disponible sur Internet le 5 mai 2006

Présenté par Daniel Ricquier

Résumé

Le tissu adipeux blanc, longtemps considéré comme un tissu de réserve énergétique, est maintenant reconnu comme un organe endocrine, qui joue un rôle dans la physiologie de l'immunité et la physiopathologie de l'inflammation. Il sécrète des hormones, comme la leptine et l'adiponectine, ainsi que d'autres molécules, rassemblées sous le terme d'adipokines. Celles-ci, produites directement par les adipocytes ou par les macrophages infiltrant le tissu adipeux, induisent un état inflammatoire chronique de faible intensité, qui pourrait jouer un rôle central, à la fois dans les complications cardiovasculaires de l'obésité et dans l'insulino-résistance, facteur de risque de diabète de type 2. *Pour citer cet article : B. Fève et al., C. R. Biologies 329 (2006).*

© 2006 Académie des sciences. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Relationship between obesity, inflammation and insulin resistance: new concepts. White adipose tissue is the main site of energy storage, but it is now recognized as an active participant in regulating physiologic and pathologic processes including immunity and inflammation. It has an endocrine function by secreting at least two main hormones, leptin and adiponectin. It can secrete other products, named adipokines, including cytokines and chemokines, involved in inflammation process. The release of adipokines by either adipocytes or adipose tissue infiltrated macrophages lead to a chronic sub-inflammatory state that could play a central role in cardiovascular complications linked to obesity and insulin resistance, a risk factor to develop type-2 diabetes. *To cite this article: B. Fève et al., C. R. Biologies 329 (2006).*

© 2006 Académie des sciences. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Adipocyte ; Macrophage ; Obésité ; Diabète ; Tissu adipeux viscéral ; Adipokines ; Syndrome métabolique

Keywords : Adipocyte ; Macrophage ; Obesity ; Diabetes ; Visceral adipose tissue ; Adipokines ; Metabolic syndrome

Abridged English version

Experimental studies in vitro and in animals, as well as evidence from prospective and longitudinal studies in

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : vidal@sante.univ-lyon1.fr (H. Vidal).

humans, are consistent with an etiologic role of subclinical inflammation as a mediator of obesity-induced insulin resistance. Increased plasma levels of acute-phase proteins and other non-specific markers of inflammation are observed in obesity and type-2 diabetes, and insulin resistance seems to be positively associated with these elevated markers in most studies. Moreover, pro-inflammatory cytokines, acute-phase proteins, and several indirect markers of inflammation are considered as predictors of type-2 diabetes. Thus, a sum of studies converges to suggest a causal effect of inflammation in the pathophysiology of type-2 diabetes, primarily as a mediator of obesity-induced insulin-resistance.

The white adipose tissue (WAT) of obese animals and subjects is characterized by an increased production and secretion of a wide panel of inflammatory molecules including tumour necrosis factor-alpha, interleukin-6, and plasminogen-activator protein-1. These inflammatory factors may have local effects on WAT physiology, in addition to their potential effects on other organs, if secreted. Recent data indicate that macrophages infiltrate the adipose tissue of obese animals and humans, and that this cell type may be a prominent source of locally produced pro-inflammatory cytokines. Interestingly, weight loss is associated with a reduction in WAT macrophage infiltration and an improvement of the inflammatory profile of gene expression.

Several factors derived from fat cells, but also from infiltrated macrophages, likely contribute to the pathogenesis of insulin-resistance. Most of them are over-produced during obesity, such as leptin, TNF-alpha, Interleukin-6 (IL-6), and resistin. Conversely, the expression and the plasma levels of adiponectin, an insulin-sensitizing effector, are down-regulated during obesity.

Leptin levels are tightly related to adipose tissue mass, and its expression is higher in subcutaneous than in visceral fat depots. This adipokine seems able to modulate TNF-alpha production and macrophage activation. TNF-alpha is overproduced in adipose tissue of several rodent models of obesity, and has likely an important role in the pathogenesis of insulin-resistance in these species. However, its actual involvement in insulin-resistance in humans remains controversial. IL-6 production by human adipose tissue increases in the case of obesity, especially from visceral fat depots. In turn, IL-6 induces CRP synthesis by the liver and seems to promote the onset of cardiovascular complications. In *in vitro* experiments, both TNF-alpha and IL-6 can alter insulin sensitivity by triggering different key steps in the insulin-signalling pathway. In rodents, re-

sistin can induce insulin-resistance, while its absence provokes an improved glucose tolerance and insulin sensitivity. In humans, resistin implication in the control of insulin sensitivity is still a matter of debate.

Adiponectin is highly expressed in WAT, and adiponectin plasma levels are decreased in subjects with obesity-associated insulin-resistance, type-2 diabetes, and coronary heart disease. There is an inverse relationship between adiponectinemia and insulin resistance. This adipocyte hormone inhibits hepatic neoglucogenesis, and promotes fatty acid oxidation in skeletal muscle. In addition, adiponectin counteracts the pro-inflammatory effects of TNF-alpha on the arterial wall, and likely protects against arteriosclerosis development.

In obesity, the pro-inflammatory effects of cytokines, but also of reactive oxygen species and free fatty acids are mediated through intracellular signalling pathways, involving the NF-kappaB, IKK, AP-1 and JNK transcription factors. Genetic or pharmacological manipulations of these different effectors of the inflammatory response modulate insulin sensitivity in different animal models. In humans, it has been suggested that the improved glucose tolerance observed in the presence of aspirin, thiazolidinediones or statins is likely partly linked to their anti-inflammatory properties. Thus, it can be considered today that obesity corresponds to a subclinical inflammatory condition that promotes the production of pro-inflammatory factors involved in the genesis of insulin resistance.

1. Introduction

Il est parfaitement établi que l'obésité constitue un facteur de risque indépendant d'insulinorésistance, de diabète, de dyslipidémie et de pathologies cardiovasculaires. Plus précisément, il est bien connu que, pour une adiposité similaire, il existe une grande hétérogénéité de risques métaboliques et cardiovasculaires. De fait, l'accumulation intra-abdominale de graisse constitue un facteur prédictif important de détérioration métabolique diabétogène et athérogène. La description du syndrome X ou syndrome métabolique par G. Reaven dans les années 1980, la prise de conscience de son retentissement pathologique et l'explosion de l'incidence de l'obésité expliquent en bonne partie le changement d'attitude des médecins et des organismes publics de santé dans la prise en charge de ces pathologies, qui est devenue un enjeu capital de santé publique.

Cette revue a pour principaux objectifs d'exposer la façon dont un excès de développement du tissu adipeux peut conduire à une insulinorésistance, voire un diabète, et favoriser la survenue de complications cardio-

vasculaires. Une découverte récente et particulièrement étonnante est que l'obésité est sans doute assimilable à un phénomène inflammatoire évoluant à bas bruit, ce qui met en exergue les relations entre les cellules adipeuses et le système immunitaire. Un autre versant physiologique et pathologique du tissu adipeux qui a généré une recherche expérimentale et clinique considérable au cours de la dernière décennie est la mise en évidence de sa capacité à synthétiser et à sécréter de nombreux facteurs. Certains d'entre eux jouent vraisemblablement un rôle important dans l'insulinorésistance et/ou les complications cardiovasculaires associées à l'obésité.

Il faut également avoir à l'esprit qu'au niveau cellulaire, l'obésité n'est pas une pathologie exclusive de l'adipocyte, mais fait intervenir d'autres types cellulaires présents au sein même du tissu adipeux. Il paraît en effet aujourd'hui indispensable d'intégrer cette notion pour comprendre les mécanismes physiopathologiques de l'insulinorésistance et du diabète de type 2.

2. L'inflammation du tissu adipeux au cours de l'obésité : un lien avec les éléments du syndrome métabolique

L'obésité est associée avec une réponse inflammatoire chronique, caractérisée par une production anormale d'adipokines et l'activation de voies de signalisation pro-inflammatoires, se traduisant par une induction de marqueurs plasmatiques de l'inflammation [1–6]. À l'inverse, une réduction pondérale est associée avec une normalisation de ces marqueurs de l'inflammation [7–10]. Cette association n'est pas fortuite, et il a été suggéré, voire même démontré dans plusieurs modèles animaux, que ces phénomènes inflammatoires sont liés de façon causale à l'obésité et à ses co-morbidités, telles que l'insulinorésistance, le diabète de type 2 et certaines pathologies cardiovasculaires.

Autant il était clair, depuis très longtemps, que l'adipocyte pouvait jouer un rôle-clé dans des altérations métaboliques, autant il paraissait difficilement concevable que cette cellule intervienne dans un phénomène inflammatoire. Peu à peu s'est dégagée la notion que la cellule adipeuse pouvait partager avec les cellules du système immunitaire un certain nombre de propriétés, telles que l'activation de la voie du complément [11] ou la production de cytokines pro-inflammatoires [1].

Les précurseurs adipocytaires partagent également avec les macrophages plusieurs propriétés. Ils ont ainsi une capacité de phagocytose [12,13] en réponse à di-

vers stimuli. En outre, toute une série de gènes qui codent pour des facteurs transcriptionnels, des cytokines, des médiateurs de l'inflammation et des transporteurs d'acides gras sont déterminants pour la biologie de l'adipocyte, mais sont également exprimés et fonctionnels dans les macrophages [14–16]. Il existe donc manifestement des caractéristiques communes entre macrophages et cellules adipeuses.

Un faisceau d'arguments suggère l'existence d'une inflammation à bas bruit au cours de l'obésité, avec une élévation des concentrations plasmatiques de CRP, de TNF-alpha, d'IL-6 et d'autres marqueurs de l'inflammation [17–25]. Il existe aussi une corrélation entre l'index de masse corporelle [IMC] et la valeur de CRP chez des individus en bonne santé [18]. L'IL-6, une cytokine pro-inflammatoire, stimule la production hépatique de CRP [18,26]. Cette observation est à rapprocher de l'élévation du contenu en IL-6 dans le tissu adipeux des individus obèses présentant une CRP élevée. Par ailleurs, une valeur augmentée de CRP chez un individu obèse majeure d'au moins deux fois le risque de survenue de diabète de type 2 dans les trois ou quatre ans [27].

Le TNF-alpha, surexprimé dans le tissu adipeux de différents modèles animaux d'obésité [1], a été considéré il y a une douzaine d'années comme une molécule faisant le lien entre inflammation et obésité. Le TNF-alpha recombinant altère la sensibilité à l'insuline de cellules ou d'organismes entiers, et les souris déficientes en TNF-alpha ou en récepteurs du TNF-alpha présentent une sensibilité accrue à l'hormone par rapport aux animaux témoins [1,28]. La surexpression de TNF-alpha par le tissu adipeux des modèles animaux d'obésité contribue ainsi très vraisemblablement à l'insulinorésistance.

En outre, d'autres molécules spécifiques de l'adipocyte, qui interviennent de façon essentielle dans le contrôle du métabolisme énergétique, régulent également la réponse immunitaire. À titre d'exemple, la leptine, outre son intervention déterminante dans la prise alimentaire et la dépense énergétique, régule également des réponses immunitaires. Des souris, ou des êtres humains déficients en leptine ou résistants à la leptine, ont une immunité altérée [29–31]. Ainsi, la réduction des taux de leptine pourrait être en partie responsable de l'immunosuppression associée au jeûne [32].

Les lipides pourraient intervenir par eux-mêmes dans l'interface entre obésité et inflammation. L'hyperlipidémie présente au cours de l'obésité est en partie responsable de l'insulinorésistance périphérique, et participe au développement de l'athérosclérose.

3. Infiltration macrophagique du tissu adipeux au cours de l'obésité

Les études de profil d'expression génique à large échelle par une méthodologie de puce à ADN avaient déjà souligné que, dans des modèles murins d'obésité génétique, existait dans le tissu adipeux une modulation très importante des ARNm codant pour des protéines de la réponse inflammatoire [33]. Récemment, il a été très étonnant de constater que ces variations de profil d'expression génique au cours de l'obésité étaient essentiellement le fait d'une infiltration macrophagique accrue dans le tissu adipeux blanc de ces souris obèses [34, 35]. Ces macrophages localisés dans le tissu adipeux paraissent responsables de presque la totalité de l'expression du TNF-alpha présent dans ce tissu, ainsi que d'une partie significative de celle de l'IL-6 et de la synthèse inductible du monoxyde d'azote (iNOS) [34]. Cet infiltrat macrophagique a également été observé dans le tissu adipeux blanc dans des cas d'obésité humaine [34, 36–40].

De façon remarquable, la réduction pondérale s'accompagne, certes, d'une amélioration de l'état inflammatoire de l'obésité et des co-morbidités, mais aussi d'une chute de l'expression des gènes de l'inflammation, qui survient dès une perte de quelques kilos [37]. Trois mois après une chirurgie bariatrique de dérivation (*by-pass*), s'observe une réduction de l'infiltrat macrophagique du tissu adipeux des individus obèses, qui va de pair avec une chute de l'expression de gènes impliqués dans la réponse inflammatoire, et en particulier dans l'agrégation macrophagique [38]. Les thiazolidinediones sont également susceptibles de réduire, dans le tissu adipeux, l'expression des gènes de la réponse inflammatoire [35].

La présence d'un excès de macrophages pourrait correspondre à la cause et/ou la conséquence de l'état d'inflammation chronique associé à l'obésité [41,42]. Les mécanismes cellulaires et moléculaires responsables de cette infiltration macrophagique en cas d'excès de développement du tissu adipeux restent très peu connus. Bien qu'il ait été suggéré que des précurseurs adipocytaires puissent être à l'origine des macrophages présents dans le tissu adipeux [13,43], on sait désormais que ces derniers proviennent très majoritairement de cellules dérivées de la moelle osseuse [34]. La leptine pourrait favoriser la diapédèse des macrophages de la circulation vers le tissu adipeux [39]. L'adipocyte est aussi capable de synthétiser et de sécréter du MCP-1 (*chemokine monocyte chemoattractant protein-1*), un facteur de recrutement des monocytes circulants, qui est surproduit en situation d'obésité [44]. Les produits de sécrétion de

l'adipocyte humain mature peuvent activer les cellules endothéliales dérivées du tissu adipeux, avec en conséquence une adhésion accrue et une transmigration des monocytes sanguins humains [39,45].

Comme nous allons le présenter au cours du chapitre suivant, il est à l'heure actuelle assez légitime de penser que la production excessive de cytokines pro-inflammatoires par le tissu adipeux d'animaux ou d'individus obèses – et en particulier par les macrophages présents au sein de ce tissu – ainsi que le défaut de cytokines anti-inflammatoires participent à la physiopathologie de l'insulinorésistance.

4. Place des adipokines dans la physiopathologie de l'insulinorésistance

On désigne ainsi, sous le terme « adipokine », toute protéine sécrétée et synthétisée par les adipocytes [46]. Des études récentes ont montré que la production de certaines d'entre elles était affectée en cas d'obésité, de diabète de type 2 ou de syndrome métabolique. Il s'agit, en particulier, de la leptine, du TNF-alpha, de l'IL-6, de l'adiponectine et de la résistine, que nous verrons plus en détail. D'autres adipokines, telles que l'angiotensinogène, l'inhibiteur 1 anti-activateur du plasminogène (PAI-1) ou la visfatine, qui font aussi l'objet d'investigations, mais dont l'impact sur l'inflammation et l'insulinorésistance reste à préciser, ne seront pas développées.

4.1. La leptine

Une des avancées majeures de la compréhension de la régulation de la balance énergétique et de la biologie du tissu adipeux au cours des dix dernières années a été la découverte de la leptine, le produit du gène *ob* [47]. La leptine est presque exclusivement exprimée et produite par le tissu adipeux blanc, et plus spécifiquement par les adipocytes différenciés [48]. Les concentrations plasmatiques de leptine [49] et l'expression de son ARNm dans le tissu adipeux [50] sont très étroitement associées au degré d'obésité, et principalement à l'augmentation de la masse grasse, ce qui fait de la leptine un véritable indicateur de la masse adipeuse totale, dont la graisse sous-cutanée est le représentant majoritaire (~80%). L'expression de leptine varie donc en fonction du site adipeux considéré et est plus importante dans le tissu adipeux sous-cutané (TASC) par rapport au tissu adipeux viscéral (TAV) chez l'homme [51]. De même, la production de leptine mesurée ex vivo en primo-culture est plus élevée dans les adipocytes d'origine sous-cutanée que dans ceux d'origine profonde.

Bien que l'effet biologique principal de la leptine intervienne au niveau du système nerveux central dans le contrôle de la prise alimentaire, qui est diminuée de façon importante en réponse à l'hormone dans différents modèles animaux, il existe une relation entre la leptinémie et un état sub-inflammatoire chronique dans l'obésité, ce qui suggère d'autres effets biologiques périphériques possibles de l'hormone associés à sa nature, apparentée à celle des cytokines [48]. En effet, le récepteur de la leptine appartient aux récepteurs de classe I de la famille des récepteurs des cytokines : plusieurs auteurs ont rapporté une augmentation de la réponse pro-inflammatoire dans des situations d'hyperleptinémie [52,53]. Cependant, les mécanismes mis en jeu pour expliquer ces associations ne sont pas encore clairement identifiés, bien que la leptine soit capable de contrôler la production de TNF-alpha et l'activation de macrophages [52].

4.2. Le TNF-alpha

Le TNF-alpha est une cytokine pro-inflammatoire produite par de nombreuses cellules et principalement par les macrophages et les lymphocytes. Il est aussi produit par le tissu adipeux, mais probablement en faible quantité chez l'homme. Le TNF-alpha a été largement impliqué comme acteur majeur de la physiopathologie de l'insulinorésistance chez le rongeur [1]. Un des principaux mécanismes d'action de cette cytokine passerait par la phosphorylation anormale sur des résidus sérine d'IRS (*insulin receptor substrate*)-1, empêchant ainsi son interaction avec le récepteur de l'insuline. Cependant, bien que des études cliniques aient montré que le tissu adipeux viscéral était étroitement associé à l'insulinorésistance, il n'y a pas de différence d'expression des ARNm du TNF-alpha entre le tissu adipeux sous-cutané et le tissu adipeux viscéral [54,55]. Il faut noter que l'expression de TNF-alpha est extrêmement faible dans le tissu adipeux humain, quel que soit le dépôt considéré, et surtout qu'elle n'est pas réellement modifiée en situation d'obésité [56]. De plus, en utilisant une méthode de mesure de la balance artério-veineuse pour quantifier directement la production de TNF-alpha, il a été démontré l'absence de production nette de TNF-alpha par le tissu adipeux sous-cutané abdominal chez l'homme, mince ou obèse [57]. Ces données indiquent donc que le tissu adipeux ne contribue pas directement, ou seulement très peu, à l'augmentation des concentrations circulantes de TNF-alpha en situation d'obésité. Il est probable que celle-ci résulte d'autres mécanismes comme par exemple un effet systémique de l'hyperleptinémie, comme discuté plus haut, ou de l'action d'autres

cytokines produites par le tissu adipeux et capables d'induire le TNF-alpha dans les macrophages.

4.3. L'interleukine-6

L'interleukine-6 est une cytokine produite par de nombreuses cellules (fibroblastes, cellules endothéliales, monocytes) et de nombreux tissus, dont le tissu adipeux. Il est maintenant bien établi que la quantité d'IL-6 produite par le tissu adipeux humain est augmentée en situation d'obésité [2,3]. Il a pu être estimé que 15 à 30% des concentrations circulantes d'IL-6 pouvaient être attribuées à la production par le tissu adipeux, en l'absence de processus inflammatoire aigu [57]. Il existe une augmentation des capacités de sécrétion d'IL-6 dans le tissu adipeux viscéral par rapport au sous-cutané [2,58]. Cette différence est retrouvée lorsque l'on mesure l'expression des ses ARNm [2]. Cependant, le tissu adipeux est constitué d'un ensemble de cellules qui ne sont pas exclusivement des adipocytes, et la majorité de l'IL-6 produite provient des cellules de la fraction stroma vasculaire, composée en particulier de cellules endothéliales et de monocytes-macrophages [2, 58]. L'IL-6 est une cytokine multifonctionnelle, qui agit sur de nombreux tissus et cellules. Un des effets importants de l'IL-6 est le contrôle de la production hépatique de CRP. Il existe une relation positive entre les quantités d'IL-6 dans le tissu adipeux, les concentrations circulantes d'IL-6 et de CRP [59]. Il est maintenant bien établi que l'élévation de la CRP est un marqueur important du risque cardiovasculaire [60]. Bien que sa valeur prédictive en termes d'événements cardiovasculaires soit indépendante des autres facteurs de risques classiques, l'élévation des concentrations circulantes de CRP est associée aux troubles de la coagulation, aux anomalies des fonctions endothéliales et à l'augmentation des concentrations plasmatiques de fibrinogène, qui est aussi synthétisé par le foie, en réponse à l'IL-6. Ces données ont récemment conduit Yudkin et al. à proposer pour l'IL-6 un rôle central dans l'association entre obésité, inflammation et maladie coronarienne [61]. Comme le tissu adipeux viscéral produit environ trois fois plus d'IL-6 que le tissu adipeux sous-cutané [2], cela pourrait expliquer, au moins en partie, la relation entre l'augmentation spécifique du dépôt adipeux viscéral et le risque de complications cardiovasculaires. De plus, comme le drainage veineux du tissu adipeux viscéral vers le foie se fait directement via la veine porte, la production d'I-L6 par le tissu adipeux viscéral pourrait avoir un effet direct sur le métabolisme hépatique. Ainsi, l'IL-6 produit par le tissu adipeux intra-abdominal pourrait contribuer à l'hypertriglycé-

ridémie associée à l'obésité viscérale, puisqu'il a été montré que l'IL-6 pouvait stimuler la sécrétion hépatique de triglycérides-VLDL [62].

Des études récentes suggèrent que l'IL-6 pourrait être impliquée dans l'insulinorésistance et ses complications [3,63]. Le récepteur de l'IL-6 fait partie de la famille des récepteurs des cytokines de classe I, qui recrutent les Janus Kinases (JAK) pour transduire le signal intracellulaire [64]. L'activation des JAK entraîne la phosphorylation de facteurs de transcription de la famille des STATs (*Signal Transducers and Activators of Transcription*), ce qui permet leur dimérisation, leur activation et leur translocation dans le noyau, où ils vont affecter la transcription de gènes cibles [64]. De nombreux travaux récents ont permis de démontrer l'existence d'interactions entre les voies de signalisation des cytokines et celles de l'insuline. Ces interactions conduisent en général à une diminution de la signalisation de l'insuline en présence de cytokines. Les mécanismes en cause ne sont pas encore totalement élucidés, mais pourraient faire intervenir l'activation de tyrosine phosphatases [65] ou l'interaction des SOCS (*Suppressor Of Cytokine Signalling*) avec le récepteur de l'insuline [66–68]. Quels que soient les mécanismes en cause, il est maintenant bien démontré que les cytokines, en particulier le TNF-alpha et l'IL-6, sont capables de diminuer l'action de l'insuline [65–70]. L'augmentation chronique de leurs concentrations circulantes, en plus de l'aggravation du risque cardiovasculaire associé à l'état inflammatoire, pourrait donc être une cause d'insulinorésistance.

4.4. L'adiponectine

L'adiponectine est une protéine fortement exprimée dans le tissu adipeux. Elle est connue sous plusieurs noms [ACRP30 (*Adipocyte Complement-Related Protein of 30 kDa*) ou adipoQ] chez la souris et [GBP28 (*Gelatin-Binding Protein 28*) ou APM1 (*AdiPose Most abundant gene transcript 1*)] chez l'homme [71]. Ses concentrations circulantes, qui représentent 0,01% des protéines plasmatiques, sont de l'ordre de 5 à 30 mg/l chez des sujets minces, alors que celles en leptine ne sont que de 2 à 8 µg/l. Le niveau d'expression de ses ARNm est différent selon la localisation du tissu et est plus faible dans le tissu adipeux viscéral que dans le tissu sous-cutané [72].

Contrairement aux autres adipokines, elle possède plusieurs particularités, qui font son originalité : (1) les concentrations circulantes d'adiponectine sont diminuées chez les patients obèses insulinorésistants, chez les patients diabétiques de type 2 et chez les sujets

présentant une maladie coronaire ; (2) il existe une relation étroite entre l'adiponectinémie et la sensibilité à l'insuline et une relation inverse entre l'adiponectinémie et le degré d'obésité chez l'homme, qui touche plus particulièrement la graisse viscérale ; (3) les mécanismes d'action de l'adiponectine en font une molécule qui jouerait un rôle protecteur contre l'athérosclérose et l'insulinorésistance. Le mode d'action de l'adiponectine sur l'amélioration de la sensibilité à l'insuline se ferait via l'activation d'une enzyme, l'AMP *Activated Protein Kinase* (AMPK), dont un des rôles serait de moduler les concentrations cellulaires de malonyl CoA, en inhibant l'acétyl CoA carboxylase (enzyme intervenant dans la dégradation du malonyl CoA) [73]. Ceci aurait pour conséquence une diminution du malonyl CoA intracellulaire, avec diminution de la lipogénèse, associée à une augmentation de la bêta-oxydation des acides gras. L'adiponectine agirait aussi sur la production hépatique de glucose, en diminuant l'expression des ARNm de deux enzymes essentielles de la néoglucogénèse, la phosphoénolpyruvate carboxykinase et la glucose-6-phosphatase [71].

Outre ses effets sur la sensibilité à l'insuline, l'adiponectine exercerait un effet protecteur vasculaire, en agissant très précocement dans le processus d'athérogenèse, en intervenant dans la régulation de l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales vasculaires [74], la transformation des macrophages en cellules spumeuses [75], et en modulant la prolifération des cellules musculaires lisses [76]. De plus, l'adiponectine pourrait agir en diminuant la réponse inflammatoire induite par le TNF-alpha, puisque des études réalisées *in vitro* ont montré qu'en réponse à un traitement par l'adiponectine, les macrophages perdaient une partie de leur activité macrophagique et voyaient leur production de TNF-alpha diminuée [77]. Il semble que de nombreuses propriétés anti-inflammatoires de l'adiponectine résultent des effets anti-TNF-alpha, ce qui expliquerait en partie son rôle protecteur dans l'athérosclérose. En revanche, le TNF-alpha et l'IL-6 diminuent l'expression de l'adiponectine dans les adipocytes humains [78].

Les récepteurs de l'adiponectine, adipoR1 et adipoR2 ont été clonés récemment [79]. Ils sont respectivement localisés sur les chromosomes 1q32 et 12p13. AdipoR1 a une expression ubiquiste, avec une prédominance musculaire, alors que adipoR2 est préférentiellement exprimé dans le foie. L'importance physiologique de ces récepteurs et les voies de signalisation du message adiponectine sont encore à déterminer.

4.5. Résistine

C'est en recherchant de nouvelles cibles moléculaires des thiazolidinediones dans l'adipocyte que Steppan et al. [80] ont mis en évidence le gène codant pour cette hormone. Initialement, ces auteurs montraient que l'expression de la résistine était augmentée dans le sérum ou le tissu adipeux d'animaux obèses, et diminuait en présence de thiazolidinediones. Surtout, l'administration de résistine recombinante à des animaux normaux provoquait une insulino-résistance, tandis que l'immuno-neutralisation de la résistine améliorait la sensibilité à l'insuline d'animaux obèses et insulino-résistants. Dans l'adipocyte en culture, la résistine diminue le transport du glucose en réponse à l'insuline, alors qu'un anticorps anti-résistine produit l'effet inverse. En outre, la résistine inhibe la différenciation adipocytaire [81]. Ces travaux princeps, qui positionnaient la résistine comme un lien entre l'obésité et l'insulino-résistance, ont rapidement donné lieu à des publications contradictoires. À l'opposé des résultats du groupe de Steppan et al. [81], plusieurs équipes ont ainsi observé une chute d'expression du gène de la résistine dans plusieurs modèles d'animaux obèses et insulino-résistants. Néanmoins, chez le rongeur, une résistine recombinante provoque une sévère insulino-résistance hépatique [82].

Un travail récent indique que des souris invalidées pour le gène de la résistine ont une glycémie à jeun diminuée, une meilleure tolérance au glucose et une meilleure sensibilité à l'insuline, en rapport avec une réduction de la production hépatique de glucose [82]. L'absence de résistine pourrait conduire à l'activation de l'AMPK et à la chute de l'expression des gènes codant les enzymes de la néoglucogénèse hépatique. En ce sens, l'action de la résistine viendrait s'opposer directement à celle de la leptine et de l'adiponectine, qui toutes deux activent l'AMPK. Enfin, des animaux déficients en résistine rendus obèses et insulino-résistants par un régime hyperlipidique ont une glycémie à jeun réduite par rapport aux animaux témoins de poids identique, suggérant l'implication de la résistine dans l'hyperglycémie et l'insulino-résistance associée à l'obésité.

Dans l'espèce humaine, les données sur la résistine ont également apporté leur lot de contradictions. Le premier débat concerne les tissus et types cellulaires responsables de la sécrétion de cette hormone. Dans le tissu adipeux humain, plusieurs équipes ont décrit l'expression du gène ou de la protéine, tandis que d'autres font état de l'absence, ou pour le moins de la très faible expression, de l'ARNm dans ce tissu. D'autres types cellulaires que l'adipocyte pourraient être la source es-

entielle de l'hormone dans le tissu adipeux, en particulier les monocytes circulants et les macrophages [82]. Le second débat tourne autour des relations entre les concentrations circulantes de résistine, son expression dans le tissu adipeux et l'existence d'une insulino-résistance, d'un diabète, ou d'une obésité. Là encore, il est impossible, à l'heure actuelle, de dégager un consensus clair. Schématiquement, bien que quelques études rapportent une augmentation de la résistinémie dans l'obésité et le diabète de type 2, la plupart des travaux ne montrent pas de corrélation entre la concentration sérique de résistine et l'indice de masse corporelle ou l'insulino-résistance. Cependant, la localisation macrophagique de la résistine chez l'homme et son interaction possible avec les cellules adipeuses font l'objet de nombreux travaux de recherche.

5. Les voies intracellulaires de l'inflammation impliquées dans l'insulino-résistance et le diabète de type 2

Depuis qu'il a été proposé il y a plus d'un siècle que l'inflammation pourrait être impliquée dans la physiopathologie du diabète de type 2 [83], un enjeu essentiel a été d'identifier les mécanismes moléculaires reliant le processus inflammatoire à la survenue d'une insulino-résistance et d'un diabète non insulino-dépendant. Les récepteurs relayant la réponse immunitaire activent des voies de transduction aboutissant à la mise en jeu de facteurs transcriptionnels. Ces derniers sont également stimulés en réponse aux cytokines pro-inflammatoires. Un mécanisme largement évoqué est que ces cytokines inflammatoires altèrent la signalisation insulini-que par une phosphorylation inactivatrice des résidus sérine/thréonine des IRS.

Deux facteurs transcriptionnels majeurs de l'inflammation, NF (*nuclear factor*)-kappaB et AP-1 (*Activating Protein-1*) et leurs enzymes partenaires-clés, respectivement l'IKK (*IkappaB kinase*) et JNK (*c-Jun NH₂-terminal kinase*), ont été particulièrement étudiés. Il faut d'emblée souligner ici qu'au cours de l'obésité, les voies du NF-kappaB et AP-1 sont activées en réponse, non seulement aux adipokines, mais également aux acides gras libres présents en excès et au stress oxydatif.

L'invalidation des gènes participant à ces complexes de transcription module la sensibilité à l'insuline. Les souris hétérozygotes IKK-béta +/-, nourries avec un régime hyperlipidique, ou croisées avec les souris *ob/ob* génétiquement obèses, présentent une baisse significative de leur glycémie et une insulino-résistance améliorée [84], avec en parallèle une signalisation insuli-

nique plus performante [85]. En revanche, une activation tissu-spécifique de IKK-béata dans le tissu adipeux et dans le foie, mais pas dans le muscle, provoque une insulino-résistance systémique. En concordance avec ces résultats, une inhibition sélective de la fonction de NF-kappaB dans le tissu adipeux et dans le foie, mais pas dans le muscle, protège contre le développement d'une insulino-résistance dans des modèles d'obésité nutritionnelle ou génétique [86].

L'activité JNK, principalement liée à l'isoforme JNK1, est augmentée chez les souris obèses. Les animaux invalidés pour JNK1 prennent moins de poids et sont moins susceptibles de détériorer leur sensibilité à l'insuline, que ce soit au cours d'un régime hyperlipidique ou d'une obésité génétique [87]. La suppression de la voie JNK dans le foie réduit l'insulino-résistance dans des modèles de diabète [88].

L'implication de ces voies de l'inflammation est également très fortement suggérée par l'effet protecteur de certains composés anti-inflammatoires vis-à-vis de l'insulino-résistance associée à l'obésité. Ainsi l'aspirine est-elle capable d'inhiber, non seulement les voies IKK et JNK [89,90], mais également d'autres sérine/thréonine kinases impliquées dans l'insulino-résistance induite par le TNF-alpha. En outre, grâce à ses propriétés antioxydantes, l'aspirine réduit l'activation de NF-kappaB et AP-1 en réponse au stress oxydant [90]. L'acide salicylique est capable de réduire l'insulino-résistance sévère observée dans certains modèles d'obésité génétique du rongeur [84]. Dans l'espèce humaine, de fortes doses d'aspirine sont capables d'améliorer la sensibilité à l'insuline de diabétiques de type 2 [91]. Pour autant, les mécanismes d'action exacts de l'acide salicylique sur le métabolisme des hydrates de carbone et la sensibilité à l'insuline restent à préciser [92].

D'autres médicaments aux propriétés anti-inflammatoires bien documentées, tels que les thiazolidinediones et les statines, possèdent également des effets antidiabétiques. Les thiazolidinediones ont ainsi une action insulino-sensibilisante, qui est peut-être en partie en rapport avec leur capacité à réduire la production de TNF-alpha dans l'adipocyte ou les effets de la cytokine dans plusieurs tissus [93], et à l'inverse à induire l'expression de l'adiponectine. Les statines sont, quant à elles, capables de moduler les fonctions endothéliales et de migration leucocytaire trans-endothéliale, d'inhiber la libération de cytokines pro-inflammatoires, et d'interférer directement sur la voie du NF-kappaB [94]. La pravastatine est d'ailleurs connue pour réduire le risque de diabète de type 2.

6. Conclusion

Au cours des dix dernières années, les avancées de la recherche sur la biologie du tissu adipeux et surtout sur le rôle et les fonctions des facteurs sécrétés par ce tissu ont fortement modifié notre compréhension du lien physiopathologique entre l'augmentation de la masse grasse (obésité), l'insulino-résistance et le risque vasculaire. Les adipokines, produites directement par les adipocytes ou par les macrophages infiltrant le tissu adipeux, induisent un état inflammatoire chronique de faible intensité qui pourrait jouer un rôle central, à la fois dans les complications cardiovasculaires de l'obésité et dans l'insulino-résistance, facteur de risque de diabète de type 2. Des approches pharmacologiques ciblées deviennent donc envisageables. Cependant, de nombreux travaux sont encore nécessaires pour comprendre les mécanismes régulateurs de ces adipokines et leurs fonctions biologiques. Il est vraisemblable que d'autres produits de sécrétion du tissu adipeux seront découverts dans les années qui viennent, nous conduisant à encore mieux appréhender la complexité du dialogue entre les tissus et les altérations de ce dialogue en situation pathologique.

Références

- [1] G.S. Hotamisligil, N.S. Shargill, B.M. Spiegelman, Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance, *Science* 259 (1993) 87–91.
- [2] S.K. Fried, D.A. Bunkin, A.S. Greenberg, Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83 (1998) 847–850.
- [3] J.-P. Bastard, M. Maachi, J. Tran Van Nhieu, C. Jardel, E. Bruckert, A. Grimaldi, J.-J. Robert, J. Capeau, B. Hainque, Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87 (2002) 2084–2089.
- [4] F. Samad, K. Yamamoto, M. Pandey, D.J. Loskutoff, Elevated expression of transforming growth factor-beta in adipose tissue from obese mice, *Mol. Med.* 3 (1997) 37–48.
- [5] F. Samad, K. Yamamoto, D.J. Loskutoff, Distribution and regulation of plasminogen activator inhibitor-1 in murine adipose tissue in vivo. Induction by tumor necrosis factor-alpha and lipopolysaccharide, *J. Clin. Invest.* 97 (1996) 37–46.
- [6] P. Sartipy, D.J. Loskutoff, Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance, *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 100 (2003) 7265–7270.
- [7] F.M. van Dielen, W.A. Buurman, M. Hadfoune, J. Nijhuis, J.W. Greve, Macrophage inhibitory factor, plasminogen activator inhibitor-1, other acute phase proteins, and inflammatory mediators normalize as a result of weight loss in morbidly obese subjects treated with gastric restrictive surgery, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89 (2004) 4062–4068.
- [8] D.R. Cottam, S.G. Mattar, E. Barinas-Mitchell, G. Eid, L. Kuller, D.E. Kelley, P.R. Schauer, The chronic inflammatory hypothesis

- for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss, *Obes. Surg.* 14 (2004) 589–600.
- [9] K. Esposito, A. Pontillo, C. Di Palo, G. Giugliano, M. Masella, R. Marfella, D. Giugliano, Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial, *J. Am. Med. Assoc.* 289 (2003) 1799–1804.
- [10] A.S. Ryan, B.J. Nicklas, Reductions in plasma cytokine levels with weight loss improve insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women, *Diabetes Care* 27 (2004) 1699–1705.
- [11] B.S. Rosen, K.S. Cook, J. Yaglom, D.L. Groves, J.E. Volanakis, D. Damm, T. White, B.M. Spiegelman, Adipsin and complement factor D activity: an immune-related defect in obesity, *Science* 244 (1989) 1483–1487.
- [12] B. Cousin, O. Munoz, M. Andre, A.M. Fontanilles, C. Dani, J.-L. Cousin, P. Laharrague, L. Casteilla, L. Penicaud, A role for preadipocytes as macrophage-like cells, *FASEB J.* 13 (1999) 305–312.
- [13] G. Charrière, B. Cousin, E. Arnaud, M. Andre, F. Bacou, L. Penicaud, L. Casteilla, Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity, *J. Biol. Chem.* 278 (2003) 9850–9855.
- [14] P. Totonoz, L. Nagy, J.G. Alvarez, V.A. Thomazy, R.M. Evans, PPARgamma promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL, *Cell* 93 (1998) 241–252.
- [15] L. Nagy, P. Totonoz, J.G. Alvarez, H. Chen, R.M. Evans, Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPARgamma, *Cell* 93 (1998) 229–240.
- [16] L. Makowski, J.B. Boord, K. Maeda, V.R. Babaev, K.T. Uysal, M.A. Morgan, R.A. Parker, J. Suttles, Fazio, G.S. Hotamisligil, M.F. Linton, Lack of macrophage fatty-acid-binding protein aP2 protects mice deficient in apolipoprotein E against atherosclerosis, *Nat. Med.* 7 (2001) 699–705.
- [17] U.N. Das, Is metabolic syndrome X an inflammatory condition?, *Exp. Biol. Med.* (Maywood) 227 (2002) 989–997.
- [18] E.S. Ford, The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, *Atherosclerosis* 168 (2003) 351–358.
- [19] U.N. Das, Obesity, metabolic syndrome X, and inflammation, *Nutrition* 18 (2002) 430–432.
- [20] M.A. Albert, R.J. Glynn, P.M. Ridker, Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham Coronary Heart Disease Risk Score, *Circulation* 108 (2003) 161–165.
- [21] I.M. Van Der Meer, M.P. De Maat, A.E. Hak, A.J. Kiliaan, A.I. Del Sol, D.A. Van Der Kuip, R.L. Nijhuis, A. Hofman, J.C. Witteman, C-Reactive protein predicts progression of atherosclerosis measured at various sites in the arterial tree: The Rotterdam Study, *Stroke* 33 (2002) 2750–2755.
- [22] G. Luc, J.-M. Bard, I. Juhan-Vague, J. Ferrières, A. Evans, P. Amouyel, D. Arveiler, J.-C. Fruchart, P. Ducimetière, PRIME Study Group, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen as predictors of coronary heart disease: The PRIME Study, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 23 (2003) 1255–1261.
- [23] P.M. Ridker, M. Cushman, M.J. Stampfer, R.P. Tracy, C.H. Hennekens, Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men, *N. Engl. J. Med.* 336 (1997) 973–979.
- [24] G. Engstrom, B. Hedblad, L. Stavenow, P. Lind, L. Janzon, F. Lindgarde, Inflammation-sensitive plasma proteins are associated with future weight gain, *Diabetes* 52 (2003) 2097–2101.
- [25] L. Mosca, C-reactive protein – to screen or not to screen?, *N. Engl. J. Med.* 347 (2002) 1615–1617.
- [26] J.V. Castell, M.J. Gomez-Lechon, M. David, T. Hirano, T. Kishimoto, P.C. Heinrich, Recombinant human interleukin-6 (IL-6/BSF-2/HSF) regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes, *FEBS Lett.* 232 (1988) 347–350.
- [27] J.I. Barzilay, L. Abraham, S.R. Heckbert, M. Cushman, L.H. Kuller, H.E. Resnick, R.P. Tracy, The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study, *Diabetes* 50 (2001) 2384–2389.
- [28] K.T. Uysal, S.M. Wiesbrock, M.W. Marino, G.S. Hotamisligil, Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function, *Nature* 389 (1997) 610–614.
- [29] G. Fernandes, B.S. Handwerker, E.J. Yunis, D.M. Brown, Immune response in the mutant diabetic C57BL/Ks-dt+ mouse. Discrepancies between in vitro and in vivo immunological assays, *J. Clin. Invest.* 61 (1978) 243–250.
- [30] I.S. Farooqi, G. Materese, G.M. Lord, J.M. Keogh, E. Lawrence, C. Agwu, V. Sanna, S.A. Jebb, F. Perna, S. Fontana, R.I. Lechler, A.M. DePaoli, S.A. O’Rahilly, Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency, *J. Clin. Invest.* 110 (2002) 1093–1103.
- [31] R.K. Chandra, Cell-mediated immunity in genetically obese C57BL/6J ob/ob mice, *Am. J. Clin. Nutr.* 331 (1980) 13–16.
- [32] G.M. Lord, G. Materese, J.K. Howard, R.J. Baker, S.R. Bloom, R.I. Lechler, Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression, *Nature* 394 (1998) 897–901.
- [33] A. Soukas, P. Cohen, N.D. Socci, J.M. Friedman, Leptin-specific patterns of gene expression in white adipose tissue, *Genes Dev.* 14 (2000) 963–980.
- [34] S.P. Weisberg, D. McCann, M. Desai, M. Rosenbaum, R.L. Leibel, A.W. Ferrante Jr., Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue, *J. Clin. Invest.* 112 (2003) 1796–1808.
- [35] H. Xu, G.T. Barnes, Q. Yang, G. Tan, D. Yang, C.J. Chou, J. Sole, A. Nichols, J.S. Ross, L.A. Tartaglia, H. Chen, Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance, *J. Clin. Invest.* 112 (2003) 1821–1830.
- [36] S. Cinti, G. Mitchell, G. Barbatelli, I. Murano, E. Ceresi, E. Faloia, S. Wang, M. Fortier, A.S. Greenberg, M.S. Obin, Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans, *J. Lipid. Res.* 46 (2005) 2347–2355.
- [37] K. Clement, N. Viguerie, C. Poitou, C. Carette, V. Pelloux, C.A. Curat, A. Sicard, S. Rome, A. Benis, J.D. Zucker, H. Vidal, M. Laville, G.S. Barsh, A. Basdevant, V. Stich, R. Cancellato, D. Langin, Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects, *FASEB J.* 18 (2004) 1657–1669.
- [38] R. Cancellato, C. Henegar, N. Viguerie, S. Taleb, C. Poitou, C. Rouault, M. Coupaye, V. Pelloux, D. Hugol, J.L. Bouillot, A. Bouloumie, G. Barbatelli, S. Cinti, P.A. Svensson, G.S. Barsh, J.D. Zucker, A. Basdevant, D. Langin, K. Clement, Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss, *Diabetes* 54 (2005) 2277–2286.
- [39] C.A. Curat, A. Miranville, C. Sengenès, M. Diehl, C. Tonus, R. Busse, A. Bouloumie, From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: induction of diapedesis by human mature adipocytes, *Diabetes* 53 (2004) 1285–1292.

- [40] Y.D. Tchoukaloya, M.G. Sarr, M.D. Jensen, Measuring committed preadipocytes in human adipose tissue from severely obese patients by using adipocyte fatty acid binding protein, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 287 (2004) R1132–R1140.
- [41] K.E. Wellen, G.S. Hotamisligil, Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue, *J. Clin. Invest.* 112 (2003) 1785–1788.
- [42] K.E. Wellen, G.S. Hotamisligil, Inflammation, stress, and diabetes, *J. Clin. Invest.* 115 (2005) 1111–1119.
- [43] B. Cousin, M. André, P. Villena, L. Casteilla, L. Penicaud, Human adipose cells as candidates in defense and tissue remodeling phenomena, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 309 (2003) 502–505.
- [44] T. Christiansen, B. Richelsen, J.M. Bruun, Monocyte chemoattractant protein-1 is produced in isolated adipocytes, associated with adiposity and reduced after weight loss in morbid obese subjects, *Int. J. Obes.* 29 (2005) 146–150.
- [45] A. Avogaro, S.V. de Kreutzenberg, Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity, *Clin. Chim. Acta* 360 (2005) 9–26.
- [46] P. Trayhurn, I.S. Wood, Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue, *Br. J. Nutr.* 92 (2004) 347–355.
- [47] Y. Zhang, R. Proenca, M. Maffei, M. Barone, L. Leopold, J.M. Friedman, Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue, *Nature* 372 (1994) 425–432.
- [48] R.S. Ahima, J.S. Flier, Leptin, *Annu. Rev. Physiol.* 62 (2000) 413–437.
- [49] R.V. Considine, M.K. Sinha, M.L. Heiman, A. Kriauciunas, T.W. Stephens, M.R. Nyce, J.P. Ohannesian, C.C. Marco, L.J. McKee, T.L. Bauer, J.F. Caro, Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans, *N. Engl. J. Med.* 334 (1996) 292–295.
- [50] H. Vidal, D. Auboeuf, P. De Vos, B. Staels, J.-P. Riou, J. Auwerx, M. Laville, The expression of ob gene is not acutely regulated by insulin and fasting in human abdominal subcutaneous adipose tissue, *J. Clin. Invest.* 98 (1996) 251–255.
- [51] A.-M. Lefebvre, M. Laville, N. Vega, J.-P. Riou, L. van Gaal, J. Auwerx, H. Vidal, Depot-specific differences in adipose tissue gene expression in lean and obese subjects, *Diabetes* 47 (1998) 98–103.
- [52] S. Loffreda, S.Q. Yang, H.Z. Lin, C.L. Karp, M.L. Brengman, D.J. Wang, A.S. Klein, G.B. Bulkley, C. Bao, P.W. Noble, M.D. Lane, A.M. Diehl, Leptin regulates proinflammatory immune responses, *FASEB J.* 12 (1998) 57–65.
- [53] F.M. van Dielen, C. van't Veer, A.M. Schols, P.B. Soeters, W.A. Buurman, J.W. Greve, Increased leptin concentrations correlate with increased concentrations of inflammatory markers in morbidly obese individuals, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 25 (2001) 1759–1766.
- [54] E. Dusserre, P. Moulin, H. Vidal, Differences in mRNA expression of the proteins secreted by the adipocytes in human subcutaneous and visceral adipose tissues, *Biochim. Biophys. Acta* 1500 (2000) 88–96.
- [55] C.T. Montague, J.B. Prins, L. Sanders, J. Zhang, C.P. Sewter, J. Digby, C.D. Byrne, S. O'Rahilly, Depot-related gene expression in human subcutaneous and omental adipocytes, *Diabetes* 47 (1998) 1384–1391.
- [56] H.A. Koistinen, J.-P. Bastard, E. Dusserre, P. Ebeling, N. Zegari, F. Andreelli, C. Jardel, M. Donner, L. Meyer, P. Moulin, B. Hainque, J.-P. Riou, M. Laville, V.A. Koivisto, H. Vidal, Subcutaneous adipose tissue expression of tumour necrosis factor-alpha is not associated with whole body insulin resistance in obese nondiabetic or in type-2 diabetic subjects, *Eur. J. Clin. Invest.* 30 (2000) 302–310.
- [57] V. Mohamed-Ali, S. Goodrick, A. Rawesh, D.R. Katz, J.M. Miles, J.S. Yudkin, S. Klein, S.W. Coppack, Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82 (1997) 4196–4200.
- [58] J.N. Fain, A.K. Madan, M.L. Hiler, P. Cheema, S.W. Bahouth, Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans, *Endocrinology* 145 (2004) 2273–2282.
- [59] M. Maachi, L. Piéroni, E. Bruckert, C. Jardel, S. Fellahi, B. Hainque, J. Capeau, J.-P. Bastard, Systemic low grade inflammation is related to both circulating and adipose tissue TNF α , leptin and IL-6 levels in obese women, *Int. J. Obes.* 28 (2004) 993–997.
- [60] P.M. Ridker, Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention, *Circulation* 107 (2003) 363–369.
- [61] J.S. Yudkin, M. Kumari, S.E. Humphries, V. Mohamed-Ali, Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link?, *Atherosclerosis* 148 (2000) 209–214.
- [62] K. Nonogaki, G.M. Fuller, N.L. Fuentes, A.H. Moser, I. Stappans, C. Grunfeld, K.R. Feingold, Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats, *Endocrinology* 136 (1995) 2143–2149.
- [63] J.-P. Bastard, C. Jardel, E. Bruckert, P. Blondy, J. Capeau, M. Laville, H. Vidal, B. Hainque, Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85 (2000) 3338–3342.
- [64] J.N. Ihle, B.A. Witthuhn, F.W. Quelle, K. Yamamoto, O. Silvenoinen, Signaling through the hematopoietic cytokine receptors, *Annu. Rev. Immunol.* 13 (1995) 369–398.
- [65] G. Kroder, B. Bossenmaier, M. Kellerer, E. Capp, B. Stoyanov, A. Mühlhölfer, L. Berti, H. Horikoshi, A. Ullrich, H. Häring, Tumor necrosis factor-alpha- and hyperglycemia-induced insulin resistance. Evidence for different mechanisms and different effects on insulin signaling, *J. Clin. Invest.* 97 (1996) 1471–1477.
- [66] R.A. Mooney, J. Senn, S. Cameron, N. Inamdar, L.M. Boivin, Y. Shang, R.W. Furlanetto, Suppressors of cytokine signaling-1 and -6 associate with and inhibit the insulin receptor. A potential mechanism for cytokine-mediated insulin resistance, *J. Biol. Chem.* 276 (2001) 25889–25893.
- [67] C. Lagathu, J.-P. Bastard, M. Auclair, M. Maachi, J. Capeau, M. Caron, Chronic Interleukin-6 (IL-6) treatment increased IL-6 secretion and induced insulin resistance in adipocyte: Prevention by Rosiglitazone, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 311 (2003) 372–379.
- [68] J. Rieusset, K. Bouzakri, E. Chevillotte, N. Ricard, D. Jacquet, J.-P. Bastard, M. Laville, H. Vidal, SOCS (Suppressor Of Cytokine Signaling)-3 Expression and Insulin Resistance in Skeletal Muscle of Obese and Type 2 Diabetic Patients, *Diabetes* 53 (2004) 2232–2241.
- [69] G.S. Hotamisligil, P. Peraldi, A. Budavari, R. Ellis, M.F. White, B.M. Spiegelman, IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance, *Science* 271 (1996) 665–668.
- [70] R.F. Grimble, Inflammatory status and insulin resistance, *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 5 (2002) 551–559.
- [71] T. Kadowaki, T. Yamauchi, Adiponectin and adiponectin receptors, *Endocrinol. Rev.* 26 (2005) 439–451.
- [72] A.S. Lihn, J.M. Bruun, G. He, S.B. Pedersen, P.F. Jensen, B. Richelsen, Lower expression of adiponectin mRNA in visceral adi-

- pose tissue in lean and obese subjects, *Mol. Cell. Endocrinol.* 219 (2004) 9–15.
- [73] T. Yamauchi, J. Kamon, Y. Minokoshi, Y. Ito, H. Waki, S. Uchida, S. Yamashita, M. Noda, S. Kita, K. Ueki, K. Eto, Y. Akanuma, P. Froguel, F. Foufelle, P. Ferre, D. Carling, S. Kimura, R. Nagai, B.B. Kahn, T. Kadowaki, Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase, *Nat. Med.* 8 (2002) 1288–1295.
- [74] N. Ouchi, S. Kihara, Y. Arita, K. Maeda, H. Kuriyama, Y. Okamoto, K. Hotta, M. Nishida, M. Takahashi, T. Nakamura, S. Yamashita, T. Funahashi, Y. Matsuzawa, Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin, *Circulation* 100 (1999) 2473–2476.
- [75] N. Ouchi, S. Kihara, Y. Arita, M. Nishida, A. Matsuyama, Y. Okamoto, M. Ishigami, H. Kuriyama, K. Kishida, H. Nishizawa, K. Hotta, M. Muraguchi, Y. Ohmoto, S. Yamashita, T. Funahashi, Y. Matsuzawa, Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages, *Circulation* 103 (2001) 1057–1063.
- [76] Y. Arita, S. Kihara, N. Ouchi, K. Maeda, H. Kuriyama, Y. Okamoto, M. Kumada, K. Hotta, M. Nishida, M. Takahashi, T. Nakamura, I. Shimomura, M. Muraguchi, Y. Ohmoto, T. Funahashi, Y. Matsuzawa, Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell, *Circulation* 105 (2002) 2893–2898.
- [77] N. Ouchi, S. Kihara, Y. Arita, Y. Okamoto, K. Maeda, H. Kuriyama, K. Hotta, M. Nishida, M. Takahashi, M. Muraguchi, Y. Ohmoto, T. Nakamura, S. Yamashita, T. Funahashi, Y. Matsuzawa, Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signalling through a camp-dependent pathway, *Circulation* 102 (2000) 1296–1301.
- [78] J.M. Bruun, A.S. Lihn, C. Verdich, S.B. Pedersen, S. Toubro, A. Astrup, B. Richelsen, Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 285 (2003) E527–E533.
- [79] T. Yamauchi, J. Kamon, Y. Ito, A. Tsuchida, T. Yokomizo, S. Kita, T. Sugiyama, M. Miyagishi, K. Hara, M. Tsunoda, K. Murakami, T. Ohteki, S. Uchida, S. Takekawa, H. Waki, N.H. Tsuno, Y. Shibata, Y. Terauchi, P. Froguel, K. Tobe, S. Koyasu, K. Taira, T. Kitamura, T. Shimizu, R. Nagai, T. Kadowaki, Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects, *Nature* 423 (2003) 762–769.
- [80] C.M. Steppan, S.T. Bailey, S. Bhat, E.J. Brown, R.R. Banerjee, C.M. Wright, H.R. Patel, R.S. Ahima, M.A. Lazar, The hormone resistin links obesity to diabetes, *Nature* 409 (2001) 307–312.
- [81] K.H. Kim, K. Lee, Y.S. Moon, H.K. Sul, A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation, *J. Biol. Chem.* 276 (2001) 11252–11256.
- [82] M.B. Jackson, S.Y. Osei, R.S. Ahima, The endocrine role of adipose tissue: focus on adiponectin and resistin, *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes* 12 (2005) 163–170.
- [83] W. Ebstein, Zur therapie des diabetes mellitus, insbesondere über die Anwendung des salicylsauren natron bei demselben, *Berlin Klin. Wochenschr.* 13 (1876) 337–340.
- [84] M. Yuan, N. Konstantopoulos, J. Lee, L. Hansen, Z.W. Li, M. Karin, S.E. Shoelson, Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkbeta, *Science* 293 (2001) 1673–1677.
- [85] J.K. Kim, Y.J. Kim, J.J. Fillmore, Y. Chen, I. Moore, J. Lee, M. Yuan, Z.W. Li, M. Karin, P. Perret, S.E. Shoelson, G.I. Shulman, Prevention of fat-induced insulin resistance by salicylate, *J. Clin. Invest.* 108 (2001) 437–446.
- [86] D. Cai, M. Yuan, D.F. Frantz, P.A. Melendez, L. Hansen, J. Lee, S.E. Shoelson, Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB, *Nat. Med.* 11 (2005) 183–190.
- [87] J. Hirosumi, G. Tuncman, L. Chang, C.Z. Görgün, K.T. Uysal, K. Maeda, M. Karin, G.S. Hotamisligil, A central role for JNK in obesity and insulin resistance, *Nature* 420 (2002) 333–336.
- [88] Y. Nakatani, H. Kaneto, D. Kawamori, M. Hatazaki, T. Miyatsuka, T.A. Matsuoka, Y. Kajimoto, M. Matsuhisa, Y. Yamasaki, M. Hori, Modulation of the JNK pathway in liver affects insulin resistance status, *J. Biol. Chem.* 279 (2004) 45803–45809.
- [89] M.J. Yin, Y. Yamamoto, R.B. Gaynor, The anti-inflammatory agents aspirin and salicylate inhibit the activity of I(kappa)B kinase-beta, *Nature* 396 (1998) 77–80.
- [90] Z. Gao, A. Zuberi, M.J. Quon, Z. Dong, J. Ze, Aspirin inhibits serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 in tumor necrosis factor-treated cells through targeting multiple serine kinases, *J. Biol. Chem.* 278 (2003) 24944–24950.
- [91] X. Shi, M. Ding, Z. Dong, F. Chen, J. Ye, S. Wang, S.S. Leonard, V. Castranova, V. Vallyathan, Antioxidant properties of aspirin: characterization of the ability of aspirin to inhibit silica-induced lipid peroxidation, DNA damage, NF-kappaB activation, and TNF-alpha production, *Mol. Cell. Biochem.* 199 (1–2) (1999) 93–102.
- [92] R.S. Hundal, K.F. Petersen, A.B. Mayerson, P.S. Randhawa, S. Inzucchi, S.E. Shoelson, G.I. Shulman, Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type-2 diabetes, *J. Clin. Invest.* 109 (2002) 1321–1326.
- [93] D.E. Moller, J.P. Berger, Role of PPARs in the regulation of obesity-related insulin sensitivity and inflammation, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. (Suppl. 3)* (2003) S17–S21.
- [94] G. Weitz-Schmidt, Statins as anti-inflammatory agents, *Trends Pharmacol. Sci.* 23 (2002) 482–486.