

# **Leptine, Adipokines, Hormones digestives et Métabolisme énergétique**

**Carole Delavaud** ([carole.delavaud@inra.fr](mailto:carole.delavaud@inra.fr))  
*Equipe Biomarqueurs*  
*Unité Mixte de Recherche sur les Herbivores*  
*INRA – Theix*

*(diaporama préparé avec l'aide précieuse d' Yves Chilliard, DR1,  
UMRH, INRA-Theix, ainsi que Michèle Guerre-Millo, INSERM  
U465, Paris)*

# PLAN

- 1. Le Tissu Adipeux, organe de stockage et glande endocrine*
- 2. Obésité, Leptine et Prise alimentaire*
- 3. Hormones digestives et Prise alimentaire*
- 4. Niveau alimentaire, Lactation et Leptine (ruminants domestiques)*
- 5. Adipokines et Syndrome métabolique*

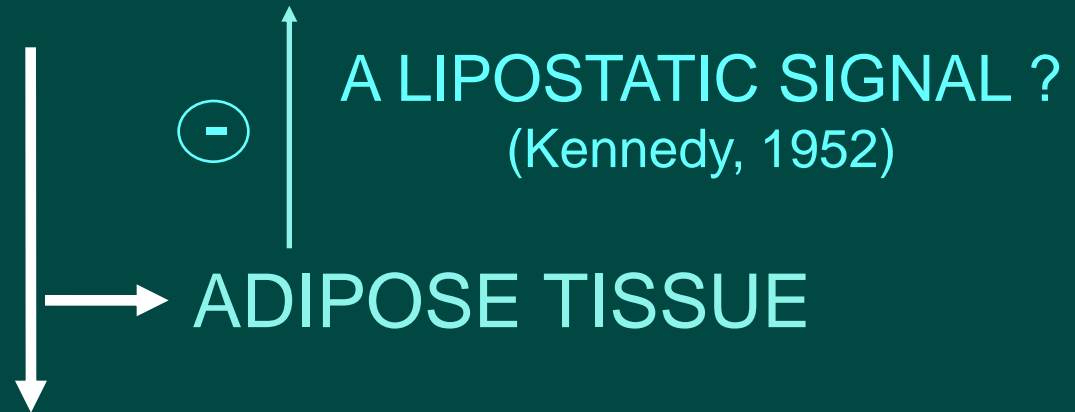
***1. Le Tissu Adipeux,***

**un organe de stockage énergétique,**

**mais aussi *une glande endocrine* et  
un (dys)régulateur physiologique puissant**

# THE ENERGY BALANCE REGULATION

ENERGY INTAKE



ENERGY EXPENDITURE

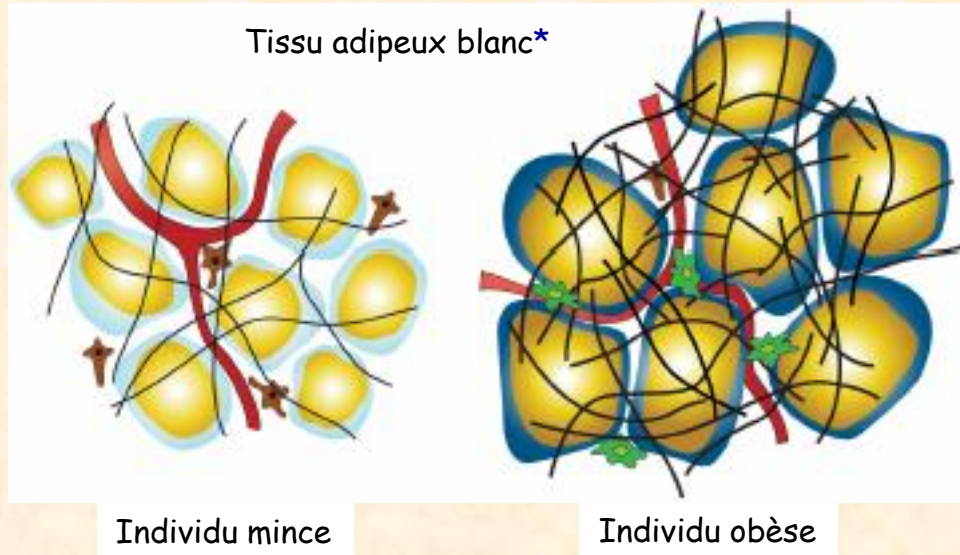
(maintenance, pregnancy, lactation)

# *Adipokines and physiological regulations*

*(review Trayhurn, 2005)*

- **Appetite & energy balance**
- Lipid metabolism
- Insulin sensitivity & glucose homeostasis
- Haemostasis
- Blood pressure regulation
- Angiogenesis
- Inflammation, immunity & acute phase response
- Reproduction

# Les adipocytes sécrètent des Adipokines\*\*



## Facteur hormonaux/Métabolisme

Leptine aP2

- Adiponectine RBP4

Apeline SFRP-5

Résistine Visfatine

LPL Vaspine

IGF-1 GHRL...

## Inflammation

TNF $\alpha$  (aussi produit par macrophages)

IL 6, 4, 7, 8, 10, 12,...

TGF $\beta$ , MCP-1 (ou Chemokine), Chemerin

## Coagulation, facteurs du complément

PAI-1 (+tôt MEC)

Adipsin

Complément (C1, 2, 3, 4, 7)

Angiotensin II,...

## Autres

Lipocalin2, FGF, NGF, PEDF,...

**aP2**: Adipocyte fatty acid binding protein 4; **FGF**: Fibroblast Growth Factor; **GHRL**: Appetite-Regulating Hormone; **IGF-1**: Insulin-like Growth Factor; **IL** : Interleukin; **LPL**: Lipoprotein lipase; **MCP-1**: Monocyte Chemoattractant protein 1; **NGF**: Nerve Growth Factor; **PAI-1**: Plasminogen activated inhibitor; **PEDF**: Pigment Epithelium-Derived Factor; **RBP4**: Retinol Binding Protein 4; **SFRP-5**: Secreted Frizzled-Related Protein 5; **TGF $\beta$** : Transforming Growth Factor  $\beta$ ; **TNF $\alpha$** : Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ .

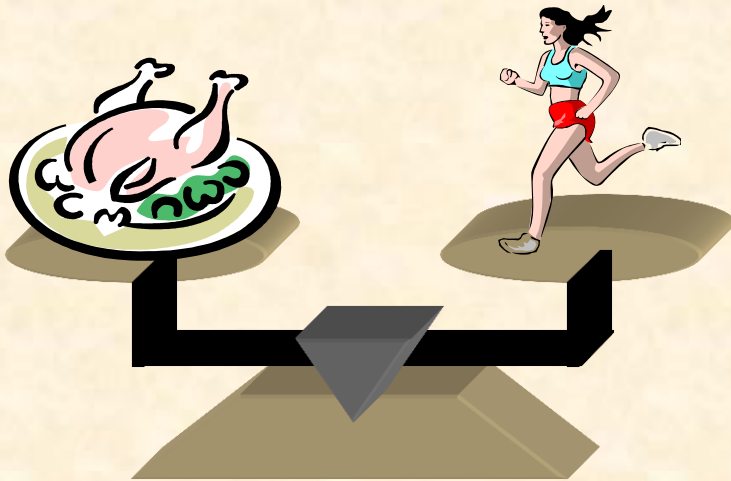
\*Halberg N et al, *The adipocyte as an endocrine cell, Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008 September ; 37(3): 753-68

\*\*Raucci R et al, *Functional and structural features of adipokine family, Cytokine* 2013, 61:1-14

***2. Obésité,  
Leptine et  
Prise Alimentaire***

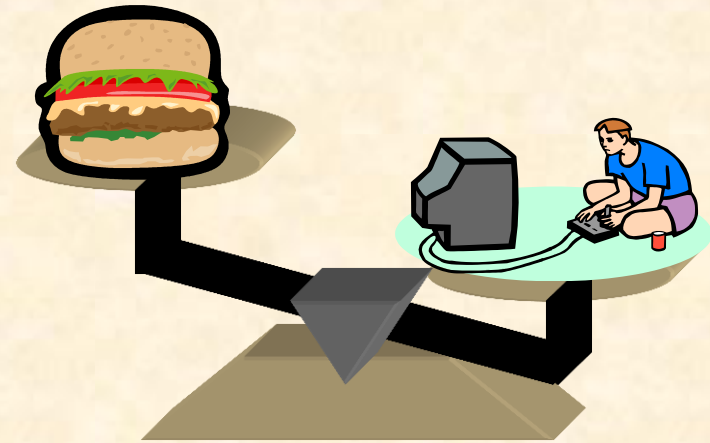
# Homéostasie énergétique

Apports caloriques = Dépenses énergétiques



Poids corporel normal

Apports caloriques > Dépenses énergétiques



Obésité



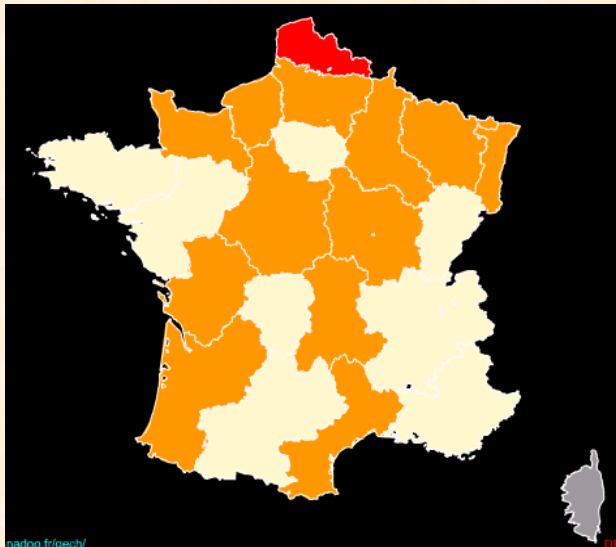
# L'obésité

- **L'obésité se caractérise par une augmentation excessive de la masse de tissu adipeux, qui est due essentiellement à une augmentation de la taille des cellules adipeuses**
- **L'obésité se mesure par l'indice de masse corporelle:**
  - IMC ( kg / m<sup>2</sup> ) > 25 = sur-poids**
  - > 30 = obésité**
  - > 40 = obésité morbide**
- **La prévalence de l'obésité est en constante augmentation**
- L'obésité s'accompagne de pathologies graves et invalidantes: dyslipidémies, diabète de type II, maladies cardiovasculaires, etc..
- Chez l'homme, l'obésité résulte de la conjonction de divers facteurs, sociaux, environnementaux et génétiques

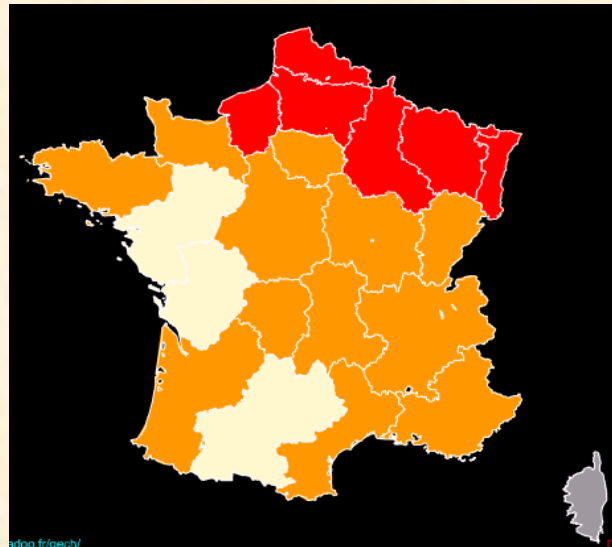
# Prévalence de l'Obésité en France

## Adultes (IMC > 30 Kg/m<sup>2</sup>)

**1997** (8.57%)

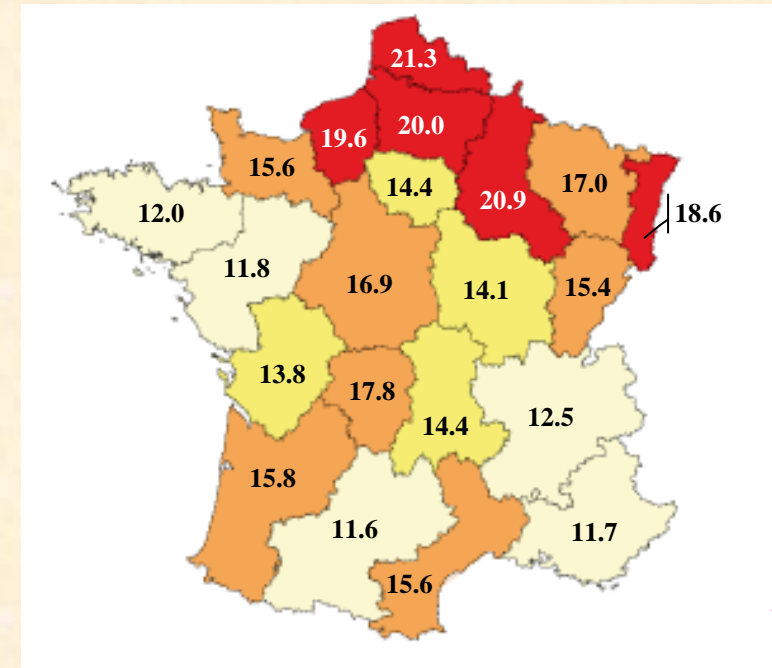


**2000** (10.2%)



< 8 %
  8-12 %
  > 12 %

**2012** (15%)



11 -13 %
  13 - 15%
  15 - 18 %
  >18 %

# L'obésité

- L'obésité se caractérise par une augmentation excessive de la masse de tissu adipeux, qui est due essentiellement à une augmentation de la taille des cellules adipeuses
- L'obésité se mesure par l'indice de masse corporelle:  

IMC ( kg / m <sup>2</sup> )	> 25 = sur-poids
	> 30 = obésité
	> 40 = obésité morbide
- La prévalence de l'obésité est en constante augmentation
- **L'obésité s'accompagne de pathologies graves et invalidantes: dyslipidémies, diabète de type II, maladies cardiovasculaires, etc..**
- **Chez l'homme, l'obésité résulte de la conjonction de divers facteurs, sociaux, environnementaux et génétiques**

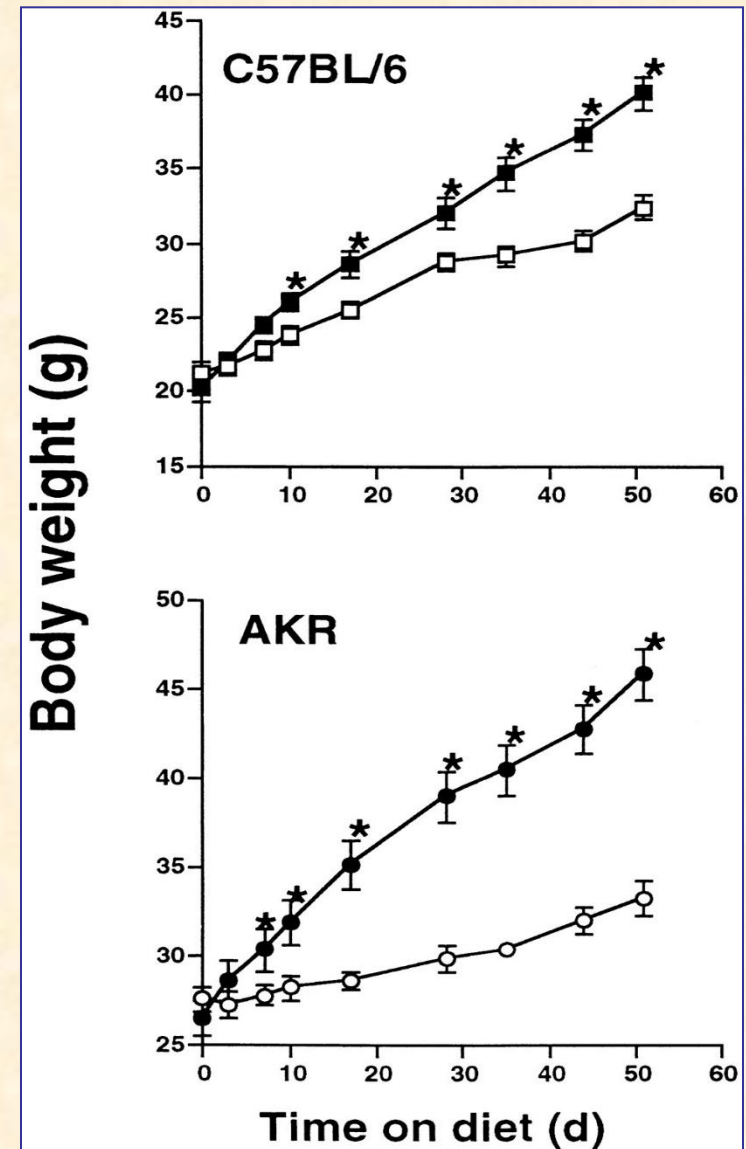
# Modèles animaux d'obésité

- **Obésités nutritionnelles (régime hyperlipidique, cafétéria, sucrose...)**
- *Obésités d'origine hypothalamique (lésions stéréotaxiques)*
- **Obésités génétiques**
  - **Obésités polygéniques (QTL)**
  - **Obésités monogéniques (*fat, tub, agouti, ob, db*)**
- *Obésités induites par manipulation génétique (transgénèse, KO....)*

# Interaction nutrition-génétique


C57BL/6: souche « - sensible »

AKR: souche « + sensible »



# Obésités monogéniques

## Souris

ob 

leptine

Zhang, *Nature*, 1994

db

récepteur de la leptine

Tartaglia, *Cell*, 1995

Chen, *Cell*, 1996

Lee, *Nature*, 1996

fat

carboxypeptidase E

Naggert, *Nature Genetics*, 1995

tubby

facteur de transcription ?

Noben-Trauth, *Nature*, 1996

Kleyn, *Cell*, 1996

Yellow (A<sup>y</sup>, A<sup>vy</sup>)

agouti

Bultman, *Cell*, 1992

Miltenberger, *J. Nutrition*, 1997

## Rat

fa

récepteur de la leptine

Phillips, *Nature Genetics*, 1996

Chua, *Diabetes*, 1996

Iida, *BBRC*, 1996

fa<sup>k</sup>

récepteur de la leptine

Takaya, *Nature Genetics*, 1996

Wu-Peng, *Diabetes*, 1997

# Obésités monogéniques chez l'homme

<b>OB</b>	<b>2 cousins 2 cousins et leur tante</b>	<b>Montague, Nature, 1997; Strobel, Nature Genetics, 1998</b>
<b>DB</b>	<b>3 sœurs</b>	<b>Clément, Nature, 1998</b>
<b>PC1</b>	<b>1 patiente</b>	<b>Jackson, Nature Genetics, 1997</b>
<b>POMC</b>	<b>2 patients</b>	<b>Krude, Nature Genetics, 1998</b>
<b>MC4-R</b>	<b>1 patient 1 patient 3-5 % des obésités</b>	<b>Vaisse, Nature Genetics, 1998 Yeo, Nature Genetics, 1998</b>

# Expériences de parabiose

## Circulation croisée

## Résultats

**Souris ob** + **Souris normale**

**Souris ob** : diminution prise alimentaire

**Souris normale** : rien

**Souris ob** + **Souris db**

**Souris ob** : diminution prise alimentaire +++ ⇒ mort

**Souris db** : rien

**Souris db** + **Souris normale**

**Souris db** : rien

**Souris normale** : diminution prise alimentaire ⇒ **mort**

## Conclusions

Les **souris ob** manquent d'un facteur circulant satiétogène

Les **souris db** possèdent ce facteur en grande quantité mais y sont insensibles



# La leptine....

**Adipokine de 16 kDa**

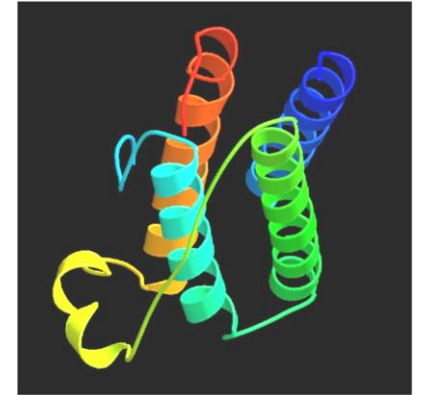
**Synthétisée et sécrétée par le tissu adipeux blanc  
(+ tissu adipeux brun, estomac, placenta, ....)**

**Pharmacocinétique:**

**Dosable dans le sang et liquide céphalo-rachidien  
Circule liée à des protéines de transport (?)**

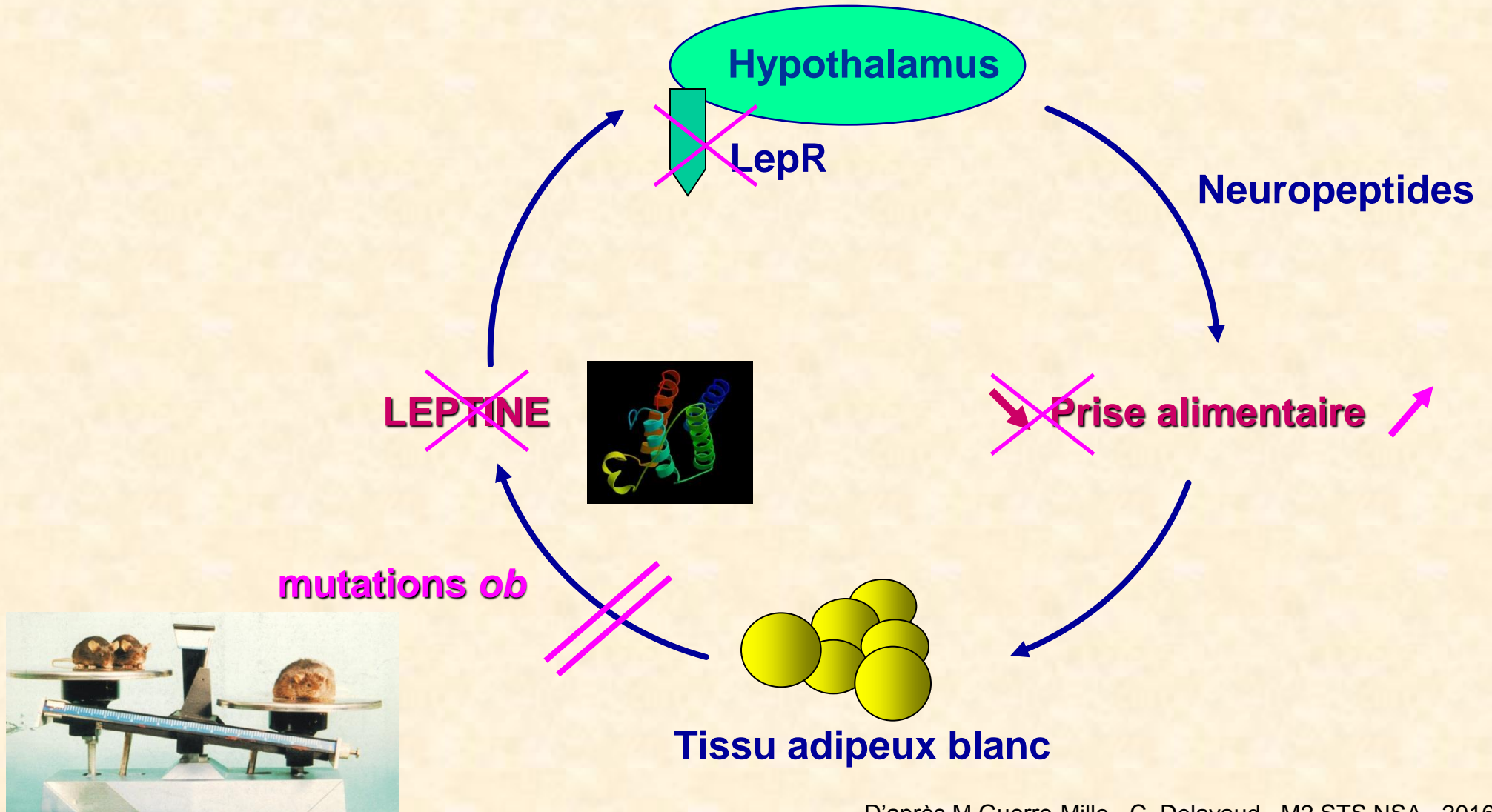
**Tissus cibles: Hypothalamus (+ tissu périphériques)**

**Récepteurs spécifiques (OB-R)**



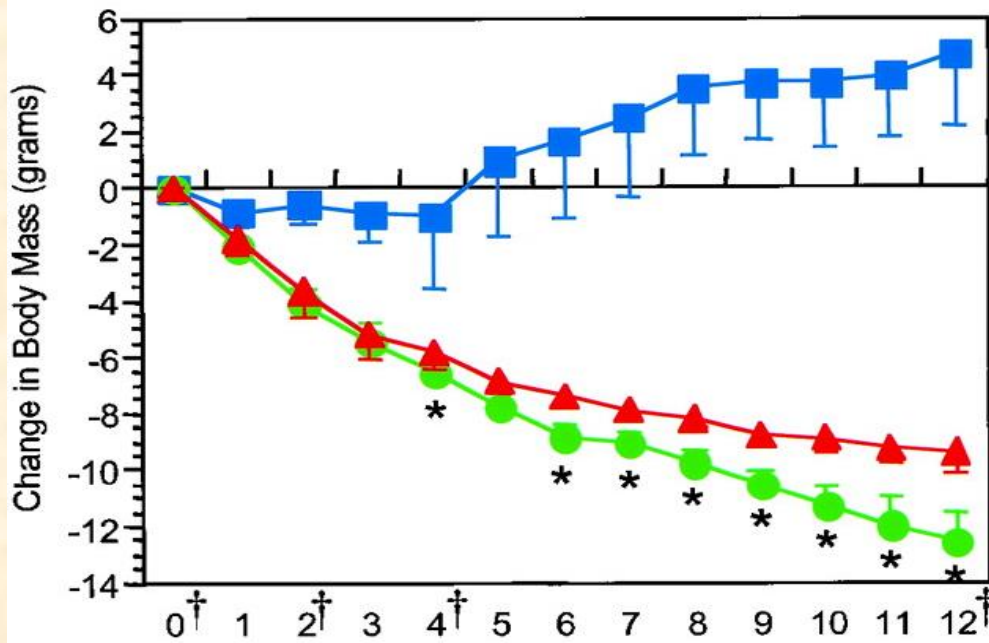
**...est une hormone adipocytaire**

# La leptine

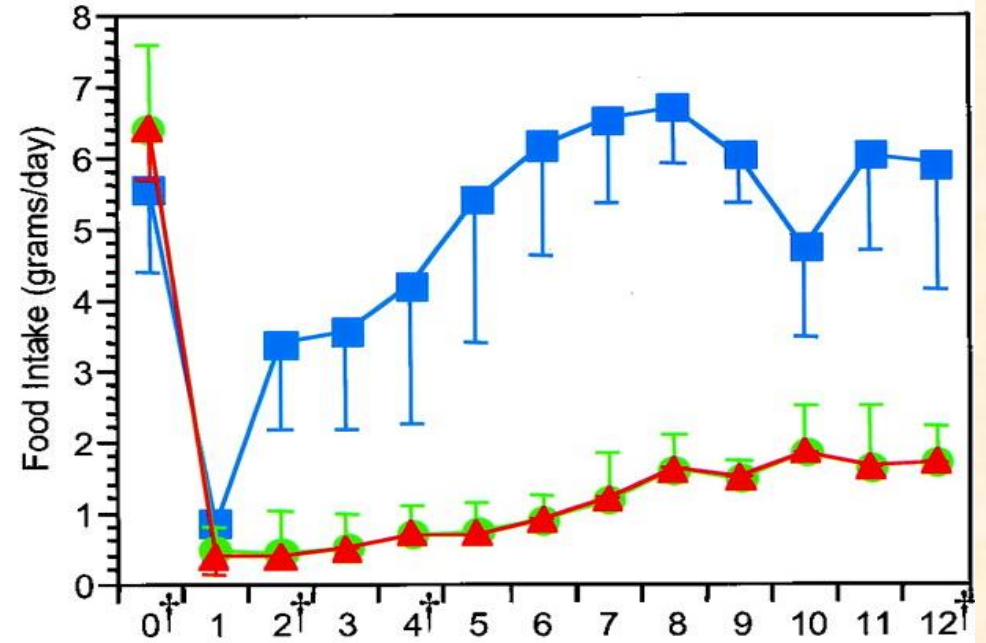


# Effet d'un traitement à la leptine chez la souris *ob/ob*

$\Delta$  poids corporel  
(g)

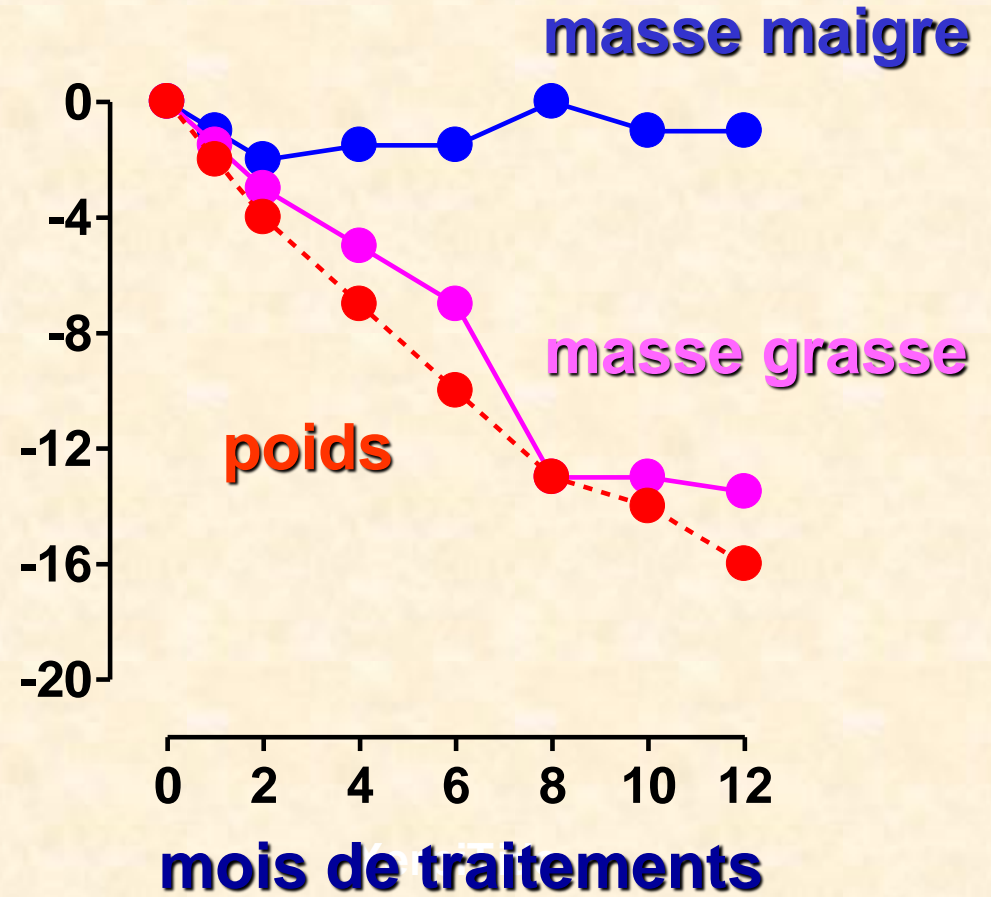
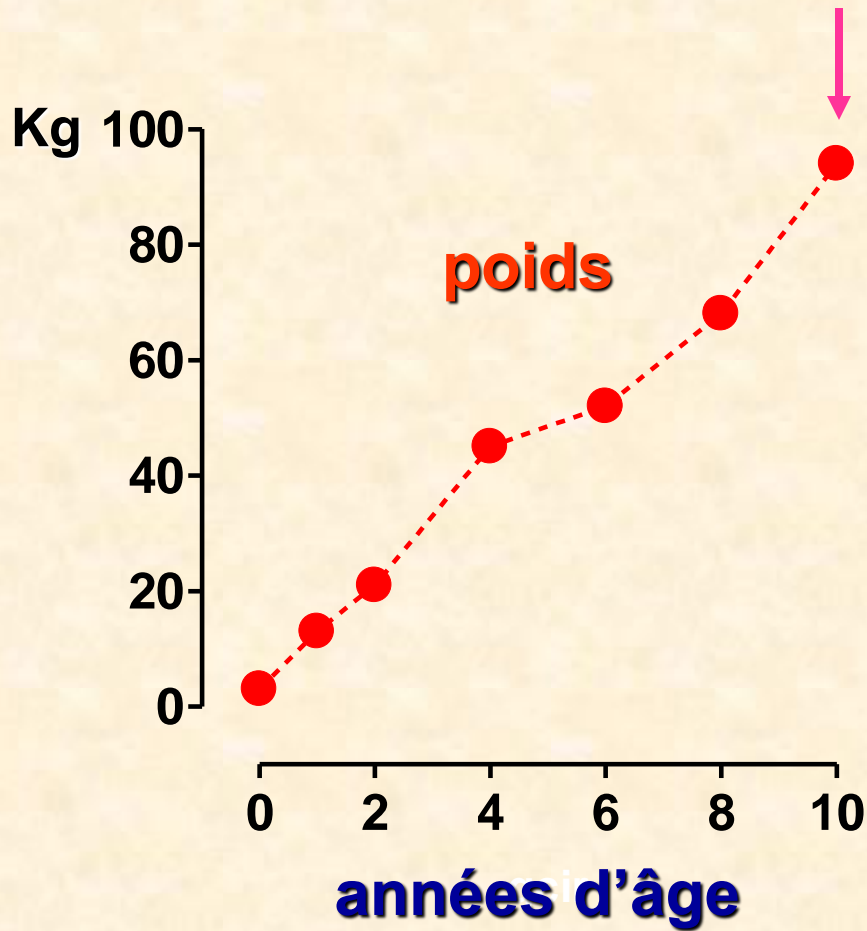


Prise alimentaire  
(g / jour)



— Contrôles  
— « Pair-fed »  
— Leptine

# Effet d'un traitement de 12 mois par la leptine chez une patiente déficiente

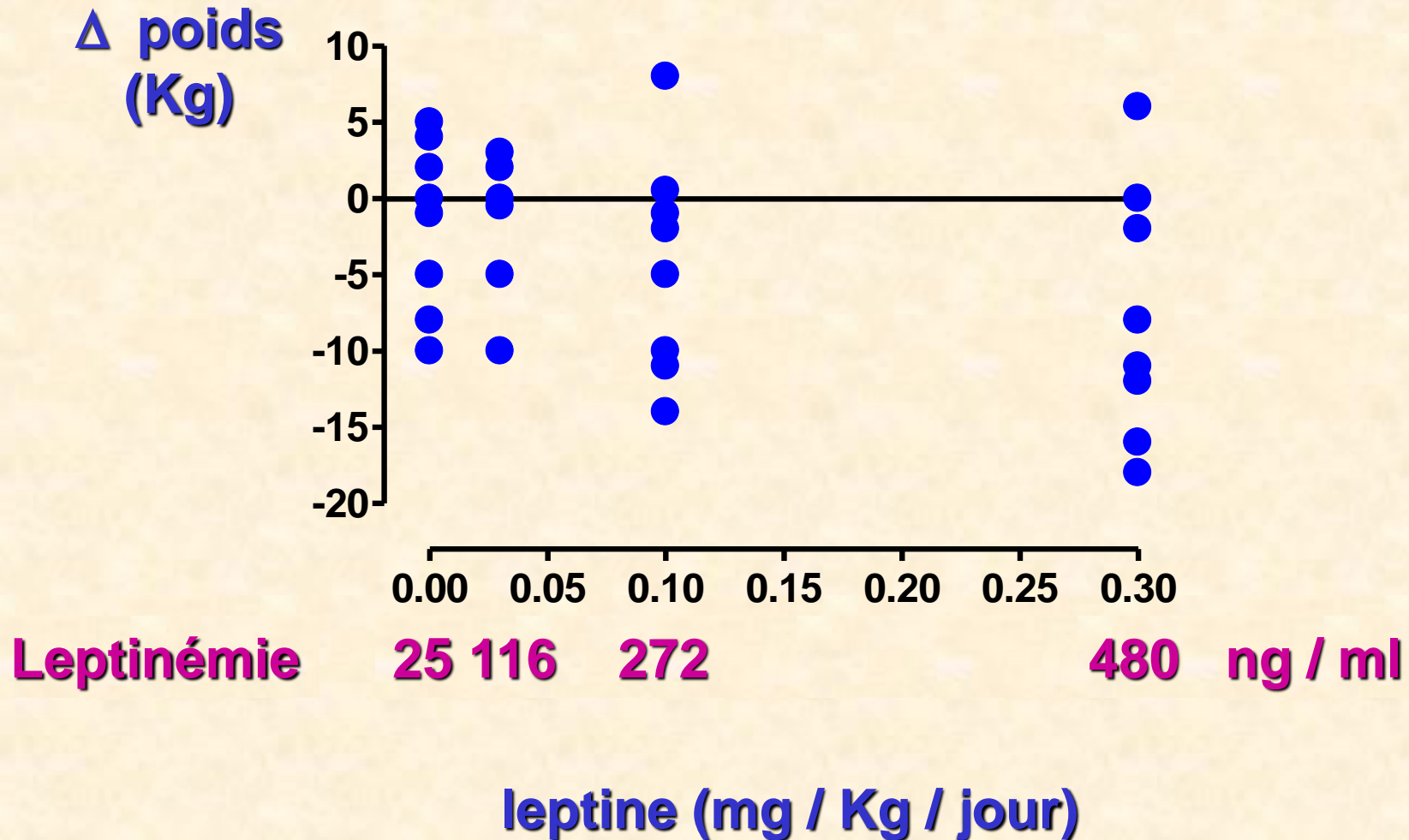


# La leptine: du gène à la thérapeutique

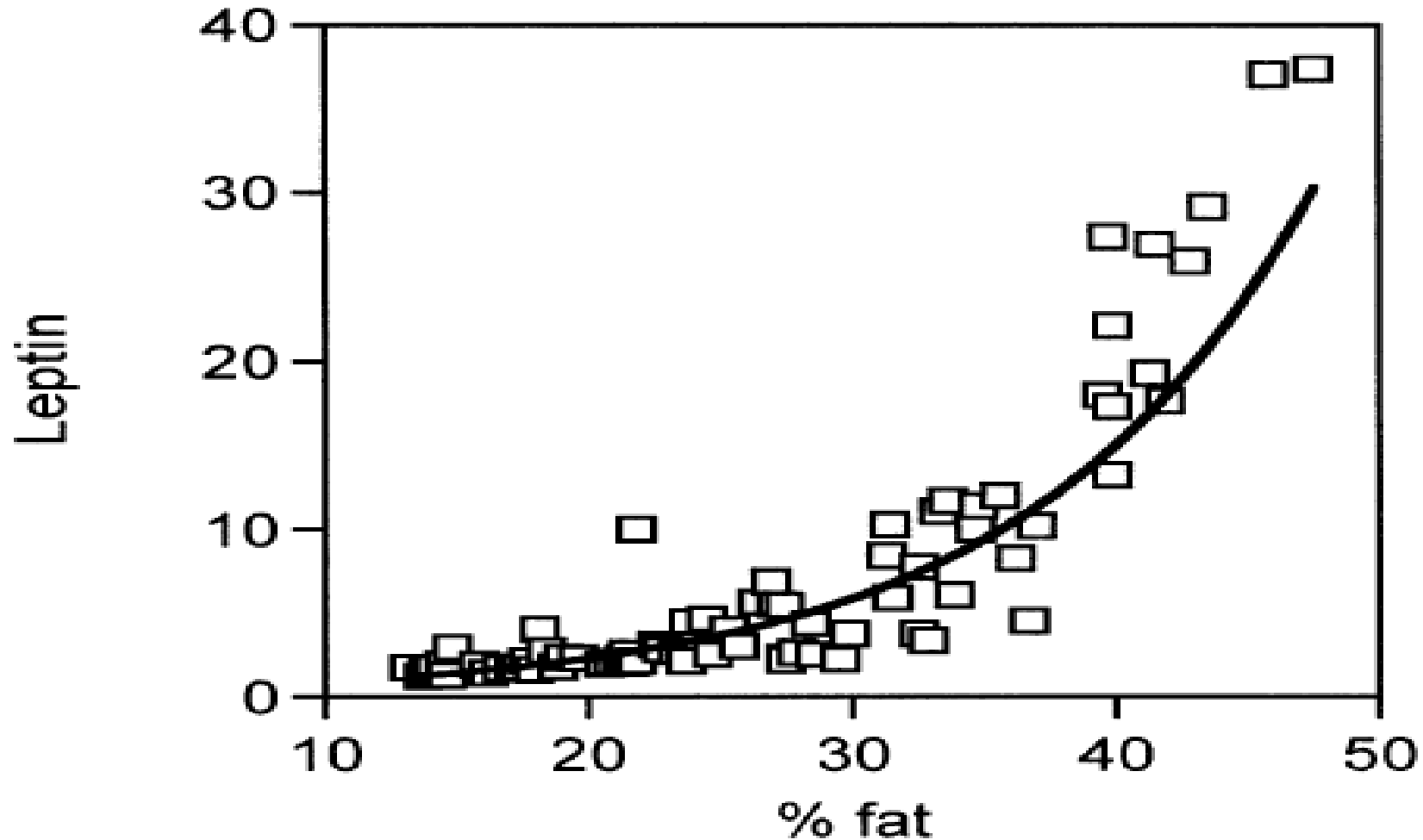
- 1950** - Description d'un phénotype d'obésité génétique chez la souris.
- 1953** - Hypothèse du mécanisme homéostatique de contrôle du poids corporel.
- 1958** - Hypothèse de l'existence d'un facteur satiétogène circulant.
  
- 1994** (Décembre) - Clonage du gène de la leptine.
- 1995** (Juillet) - Succès du traitement à la leptine des souris déficientes.
- 1995** (Décembre) - Clonage du gène du récepteur de la leptine.
  
- 1997** - Première mutation dans le gène humain de la leptine. (2 patients)
- 1998** - Deuxième mutation dans le gène humain de la leptine. (3 patients)
- 1998** - Mutation dans le gène humain du récepteur de la leptine. (3 patients)
  
- 1999-2000** - Succès du traitement à la leptine des patients déficients.
- 1999-2000** - Echec du traitement à la leptine dans les autres obésités.

# Effet d'un traitement de 24 semaines par la leptine

## Sujets obèses

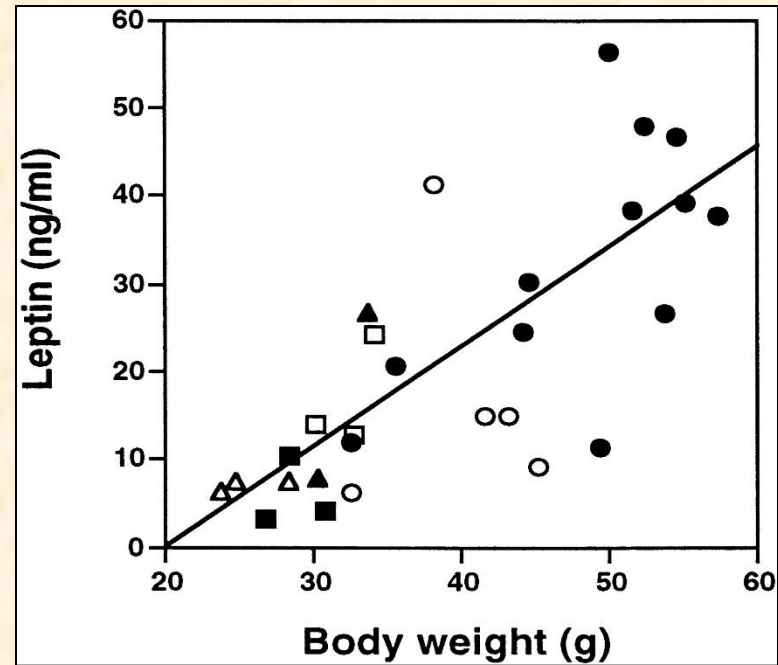
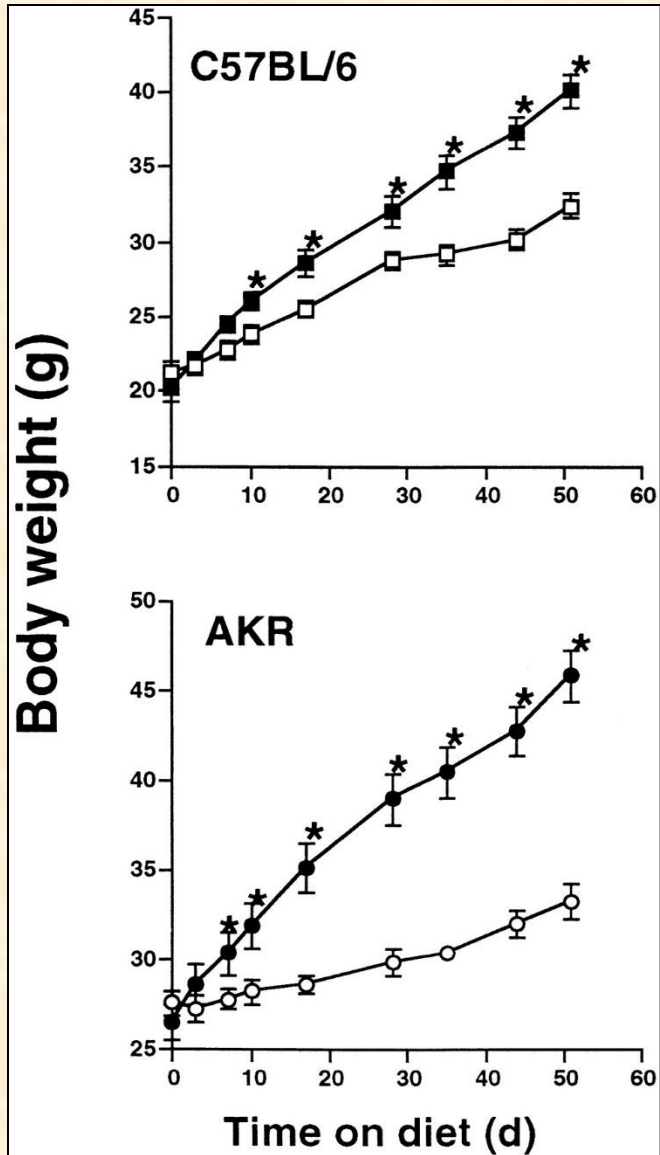


# *Les obèses sont résistants à la leptine.....*



*Morio et al, 1999*

# Augmentation du poids corporel et de la leptinémie en réponse au régime gras



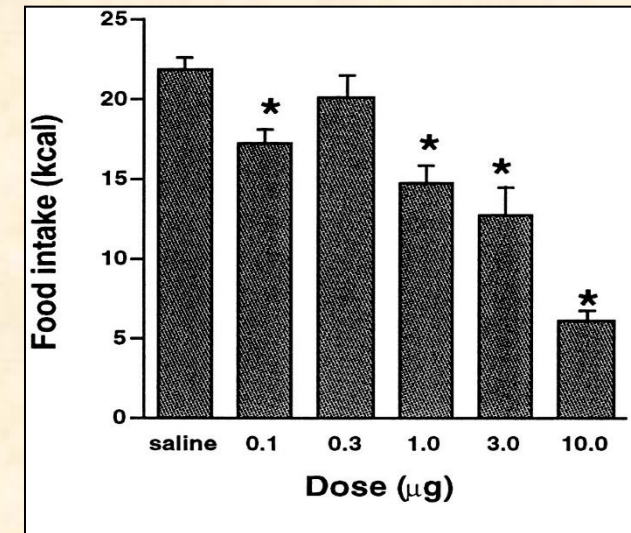
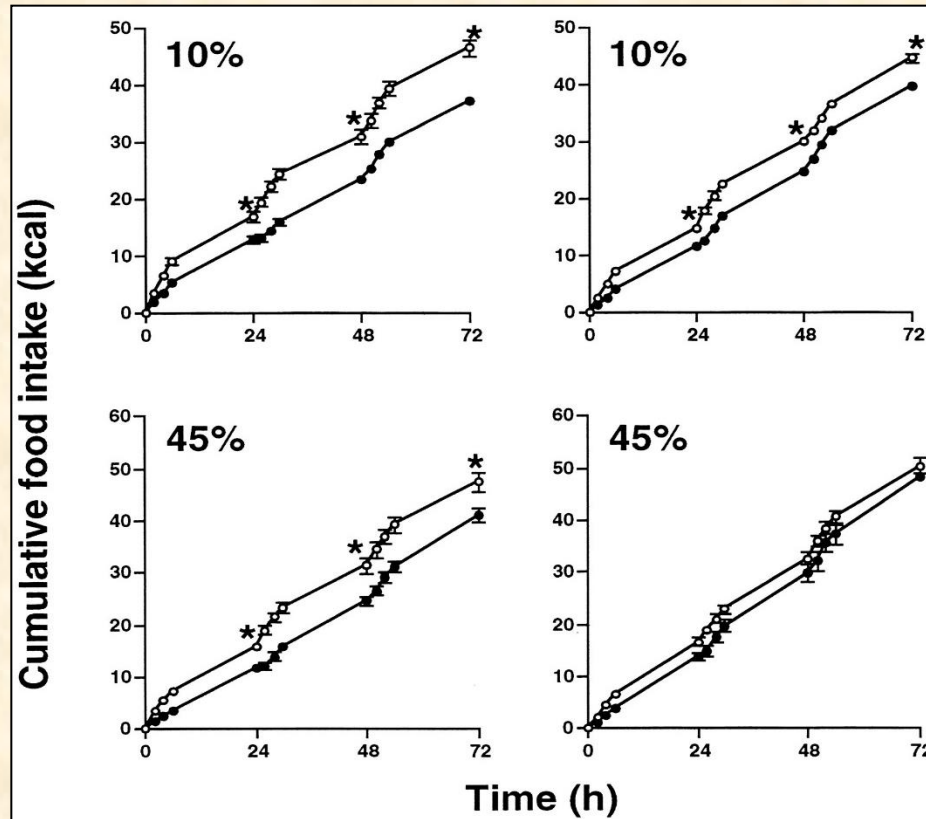
**Résistance à la leptine?**



# Résistance à la leptine en réponse au régime gras

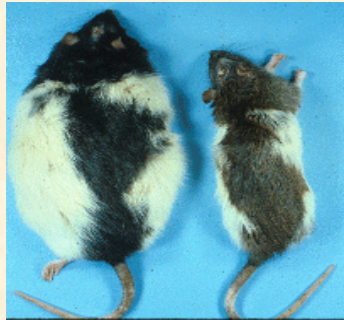
+ leptine ip

+ leptine icv



**4 jours**                      **16 jours**  
**de régime gras**

# Contrôle de la prise alimentaire par la leptine



mutations *db*  
mutations *fa*

Hypothalamus

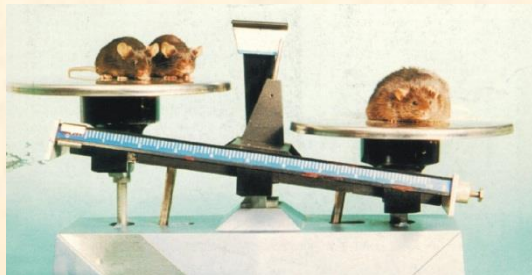
LepR

Neuropeptides

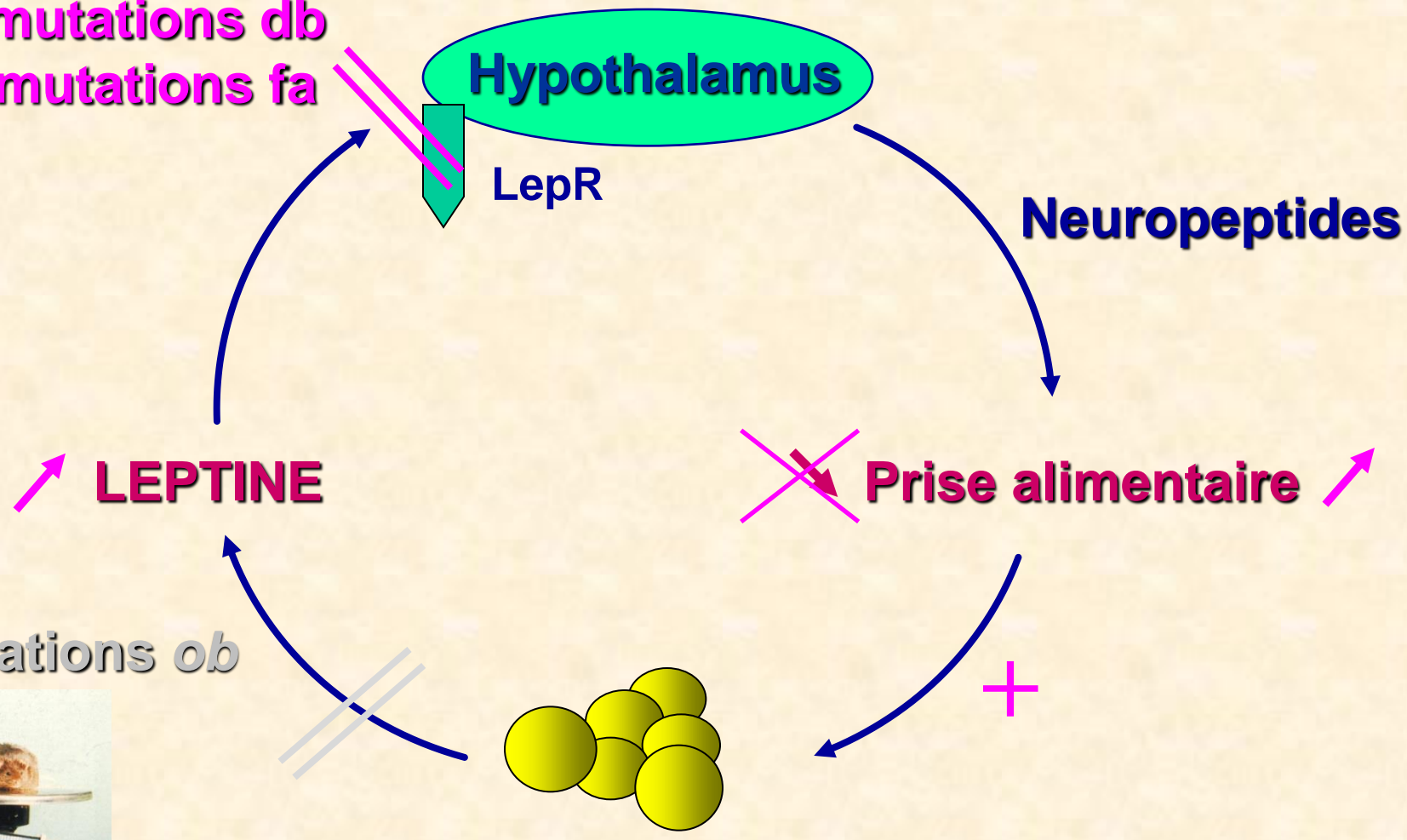
LEPTINE

Prise alimentaire

mutations *ob*



Tissu adipeux blanc



# Résistance à la leptine

## Totale

### *Absence de signal leptinique*

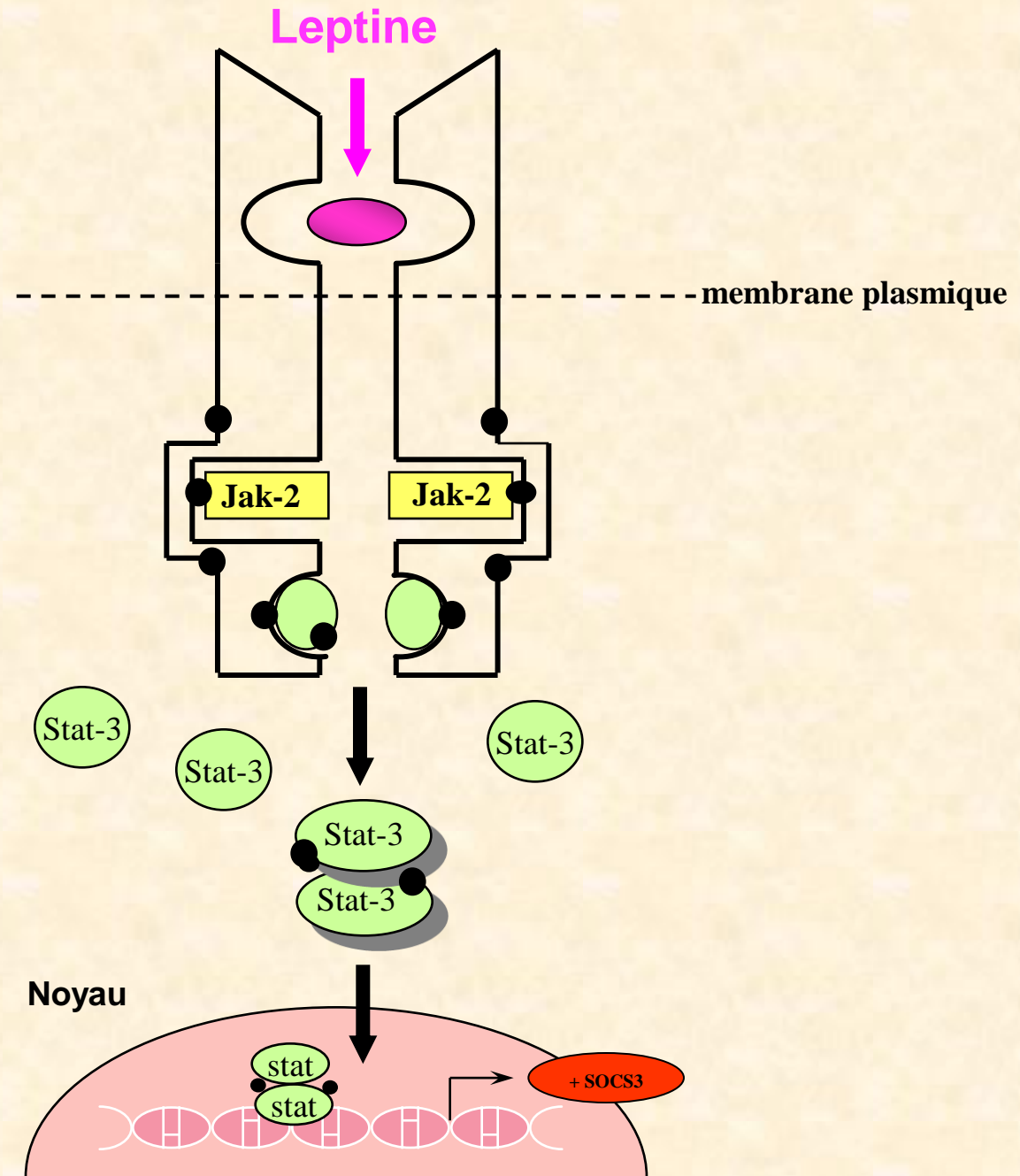
- **Mutation dans le récepteur**  
*(exceptionnel)*

## Partielle et progressive

### *Diminution du signal leptinique (régime gras)*

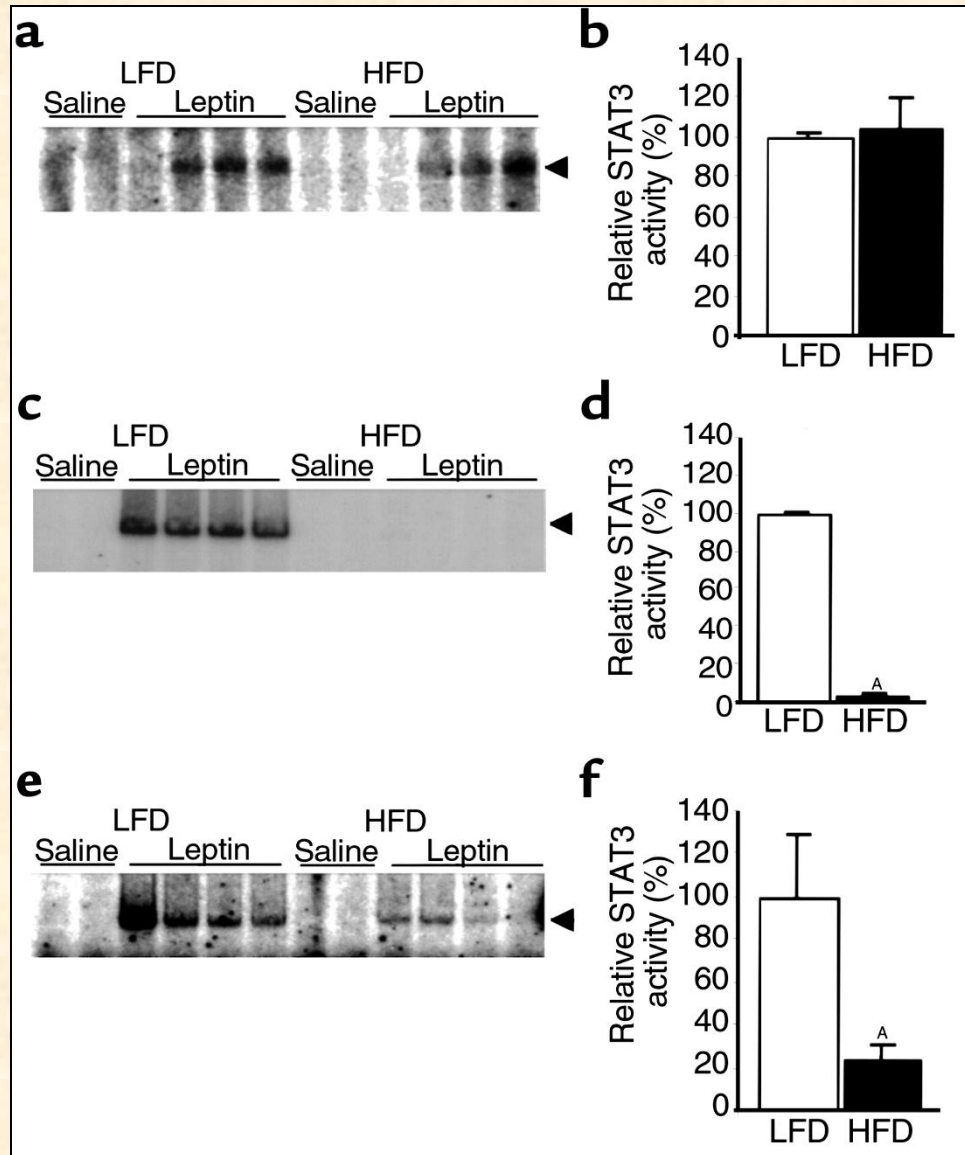
- **Altération du passage de la barrière hémato-méningée**
- **Perte d'activité du récepteur:**
  - **Maturation**
  - **Apparition sur la membrane plasmique**
  - **Liaison du ligand**
  - **Signalisation (SOCS-3)**
  - **Niveau relatif des différentes isoformes**

# Signalisation leptinique



*Jack = Janus Kinase (tyrosine kinase);  
STAT3 = Signal Transducer and Activator of Transcription;  
SOCS3 = Suppressor of Cytokine Signaling*

# Diminution de l'activité de STAT3 dans l'hypothalamus en réponse au régime gras

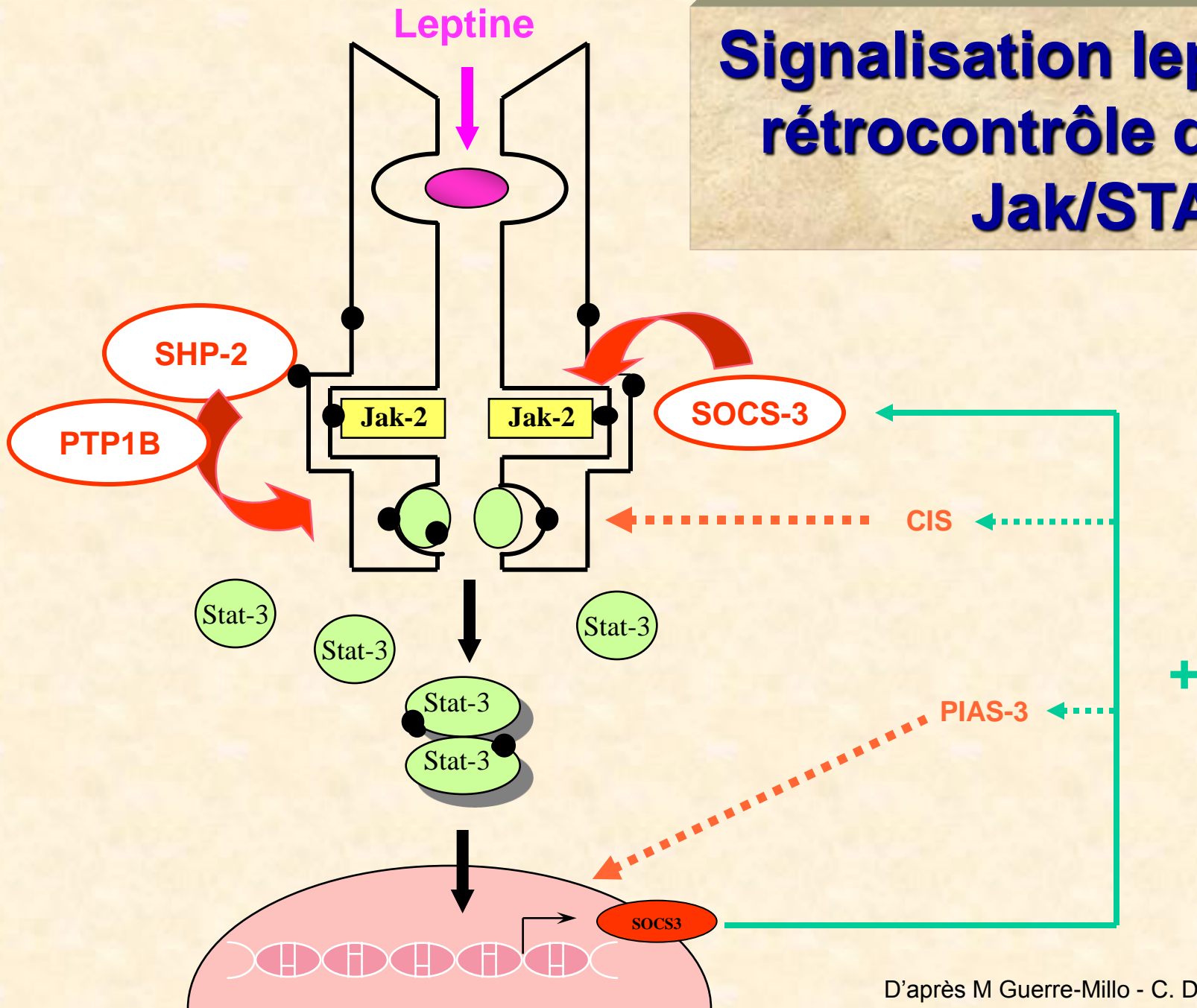


Régime gras 4 semaines  
(leptine 100 µg ip)

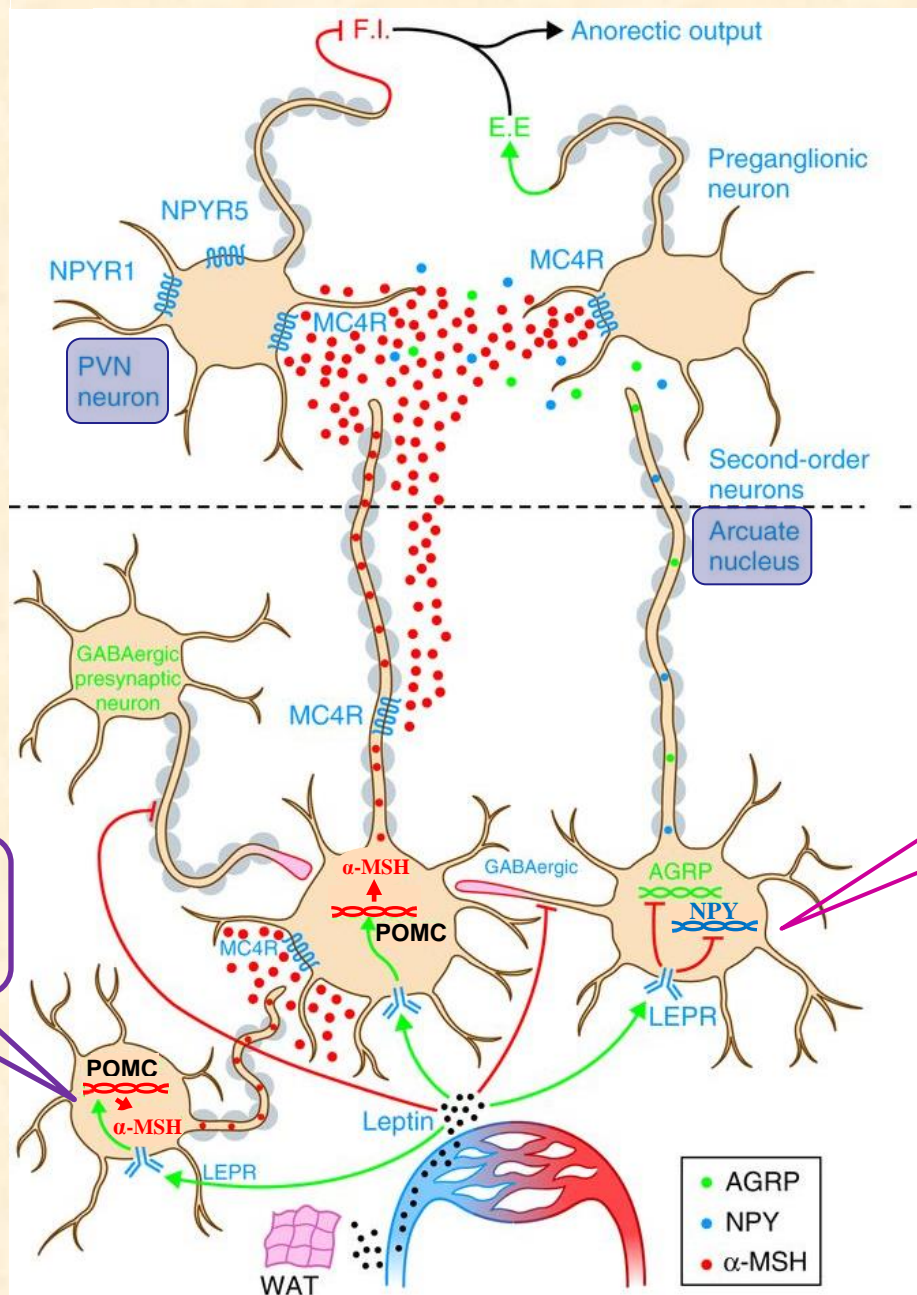
Régime gras 15 semaines  
(leptine 100 µg ip)

Régime gras 15 semaines  
(leptine 0.5 µg icv)

# Signalisation leptinique et rétrocontrôle de la voie Jak/STAT



# Représentation schématique des circuits neuronaux activés par la leptine



neurone anorexigénique = satiété

neurone orexigénique = appétit

- Abréviations**
- WAT = white adipose tissue
  - POMC = pro-opiomelanocortine
  - α-MSH = α-melanocyte stimulating hormone
  - NPY = neuropeptide Y
  - AgRP = Agouti-related peptide
  - MC4-R = récepteur à la melanocortine
  - GABA: acide γ-aminobutyrique

# Quelles cibles contre l'obésité ?

## Contrôle central de la prise alimentaire

Leptine  
Neuropeptides (NPY, POMC/ $\alpha$ MSH, CART...)  
Récepteurs (OB-R, MC4-R,...)

## Thermogénèse

Agonistes  $\beta$ 3 adrénergiques  
UCPs

## Absorption des graisses

Lipase pancréatique  
Transporteurs d'acides gras

**Obésité**

## Métabolisme et développement du tissu adipeux

Synthèse des triglycérides (DGAT)  
Prolifération des pré-adipocytes (HMG1-C)  
Facteurs « anti-adipogéniques » (Wnt-10b,  $\Delta$ FosB, GATA-2, -3)

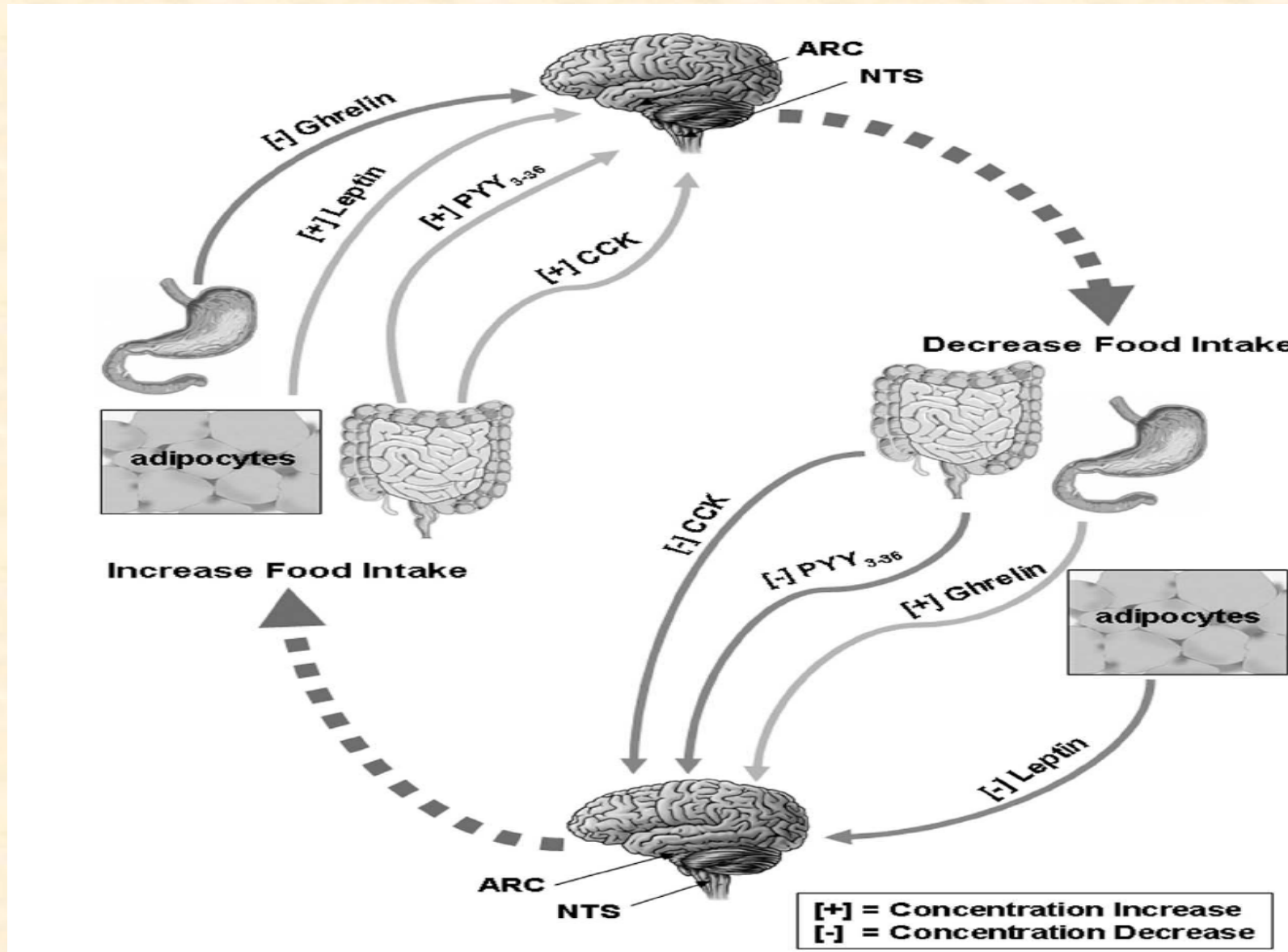


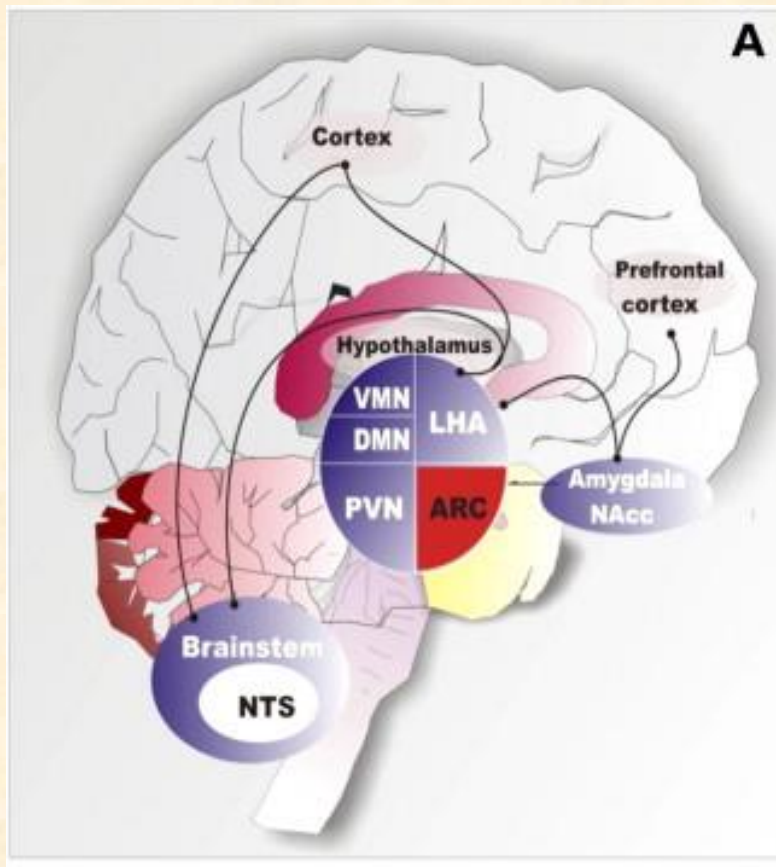
# Aspects socio-économico-culturels

- Offre et publicité pour produits abondants et peu chers (*caloriques, sucrés, AG sat., trans ou oméga-6*)
- Sédentarisation (*bureau, TV, internet, automobile, ...*)
- Marché des amaigrissants, coupe-faim, médicaments (*diabète, MCV, inflammation, ...*)  
+ chirurgies diverses.....vs. ... Cotisations SS
- Catégories socio-prof. les plus vulnérables

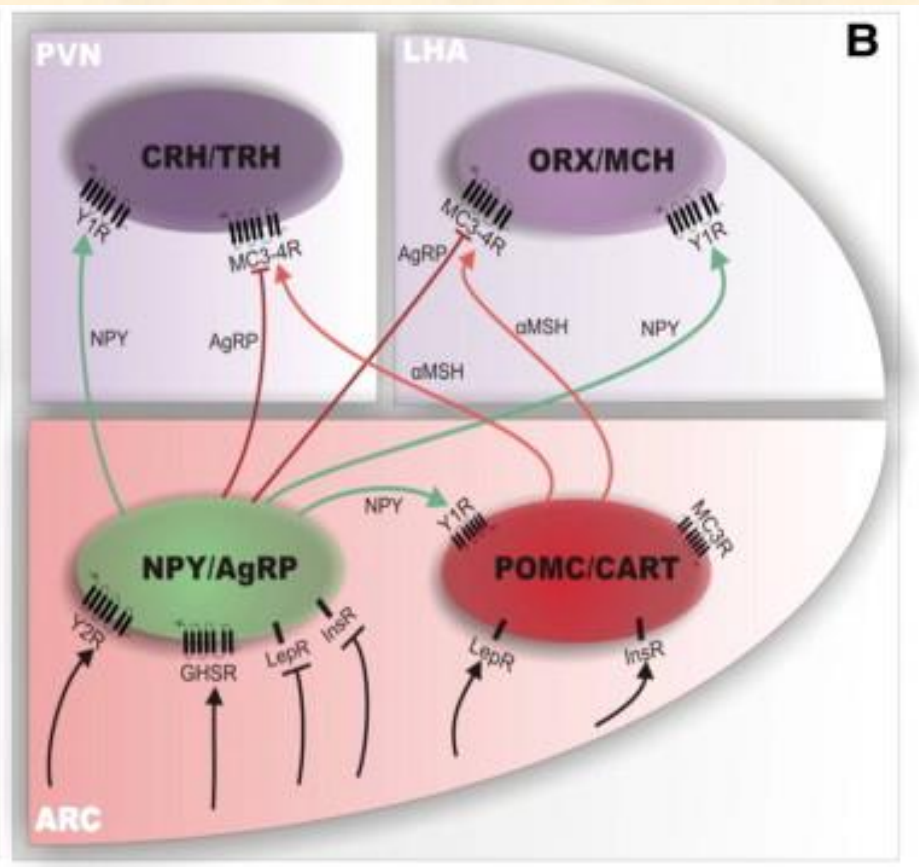
# ***3. Hormones digestives et Prise alimentaire***

# Brain-gut axis and food intake regulation



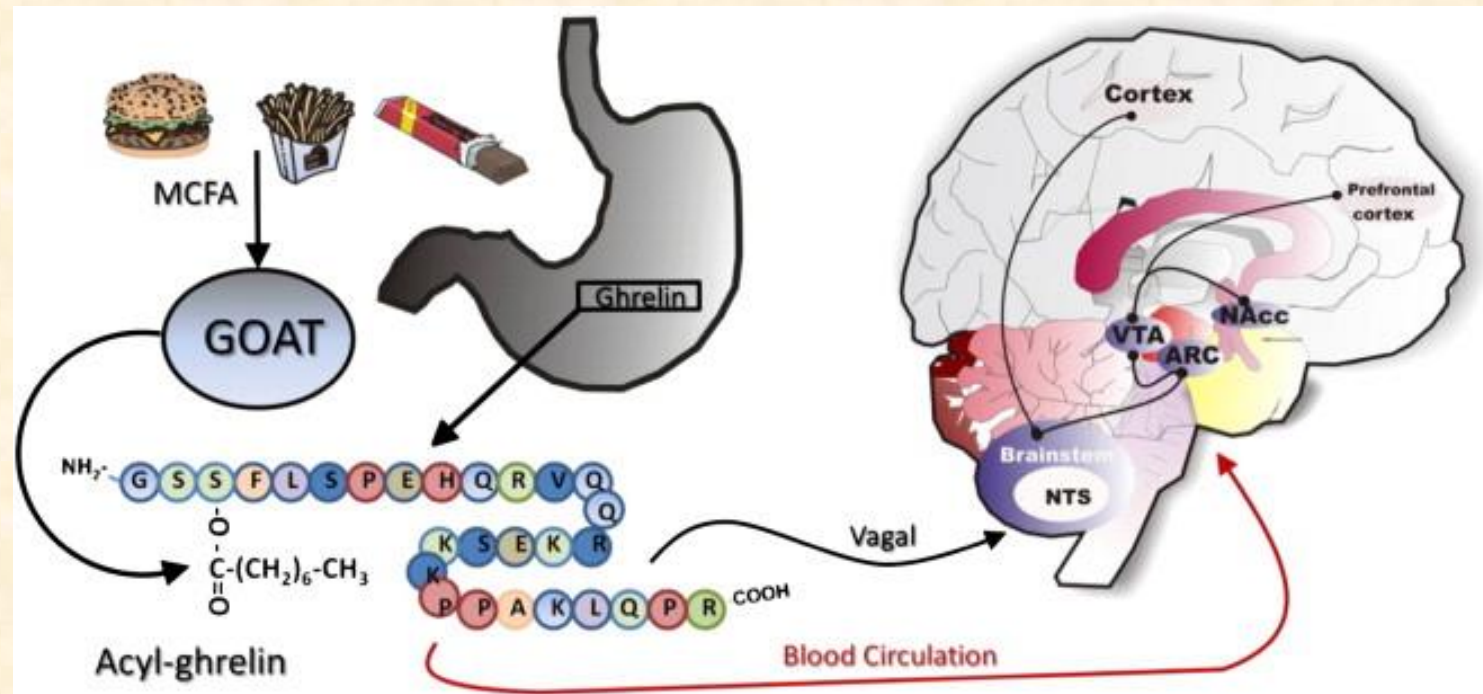


**A - Le noyau arqué, contenant les neurones orexigéniques (AgRP/NPY) et anorexigéniques (POMC/CART) est l'aire principale de contrôle de la prise alimentaire**



**B- Les signaux périphériques (leptine, ghréline, insuline) modulent directement les récepteurs exprimés par ces neurones pour générer une excitation (↑) ou inhibition (↓) neuronale au niveau de neurones situés dans d'autres aires hypothalamiques (PVN/LHA)**

## Représentation schématique de la signalisation orexigénique de la **Ghréline**



- L'octanoylation de la ghréline est réalisée par la **Ghrelin O-Acyl Transferase** et dépend des lipides alimentaires et des acides gras à chaîne moyenne comme substrats d'acylation.
- L'activité de la GOAT diminue pendant le jeûne mais augmente après ingestion d'acides gras à chaîne moyenne.
- La signalisation de l'acyl-ghréline au niveau central se fait via l'expression des récepteurs **GHS-R1a** (*growth hormone secretagogue receptor*) sur les terminaux afférents du nerf vague et elle **traverse la barrière hémato-méningée** pour interagir avec ses récepteurs (GHSRs) localisés dans plusieurs aires du cerveau, et notamment sur les **neurones orexigéniques (AgRP/NPY) du noyau arqué**.

# RÉGULATION DU BILAN ÉNERGÉTIQUE

Modulation des facteurs  
endocriniens, comportementaux,  
et du SN autonome

Centres de régulation  
hédonique, émotionnel,...

LHA, VTA, NAc

Centres de régulation homéostatique

Hypothalamus

Cerveau

Hormone circulante  
sécritée en proportion  
de la masse adipeuse  
(Leptine)

Régulation à long-terme

Hormones circulantes  
modulées par  
alimentation, stade  
physio,... (Leptine,  
insuline,...)

Régulation à moyen terme

Hormones sécrétées  
par l'intestin  
(Ghréline, GLP1,  
PYY, ...)

Régulation à court terme

Signal vagal  
afférent du tractus  
gastro-intestinal

**Prise alimentaire**

***4. Niveau alimentaire,  
Lactation et  
Leptine  
(ruminants domestiques)***

**Respective effects of BODY LIPIDS and  
FEEDING LEVEL on plasma leptin  
in FAT EWES (n = 28) (*Delavaud et al, 2000*)**

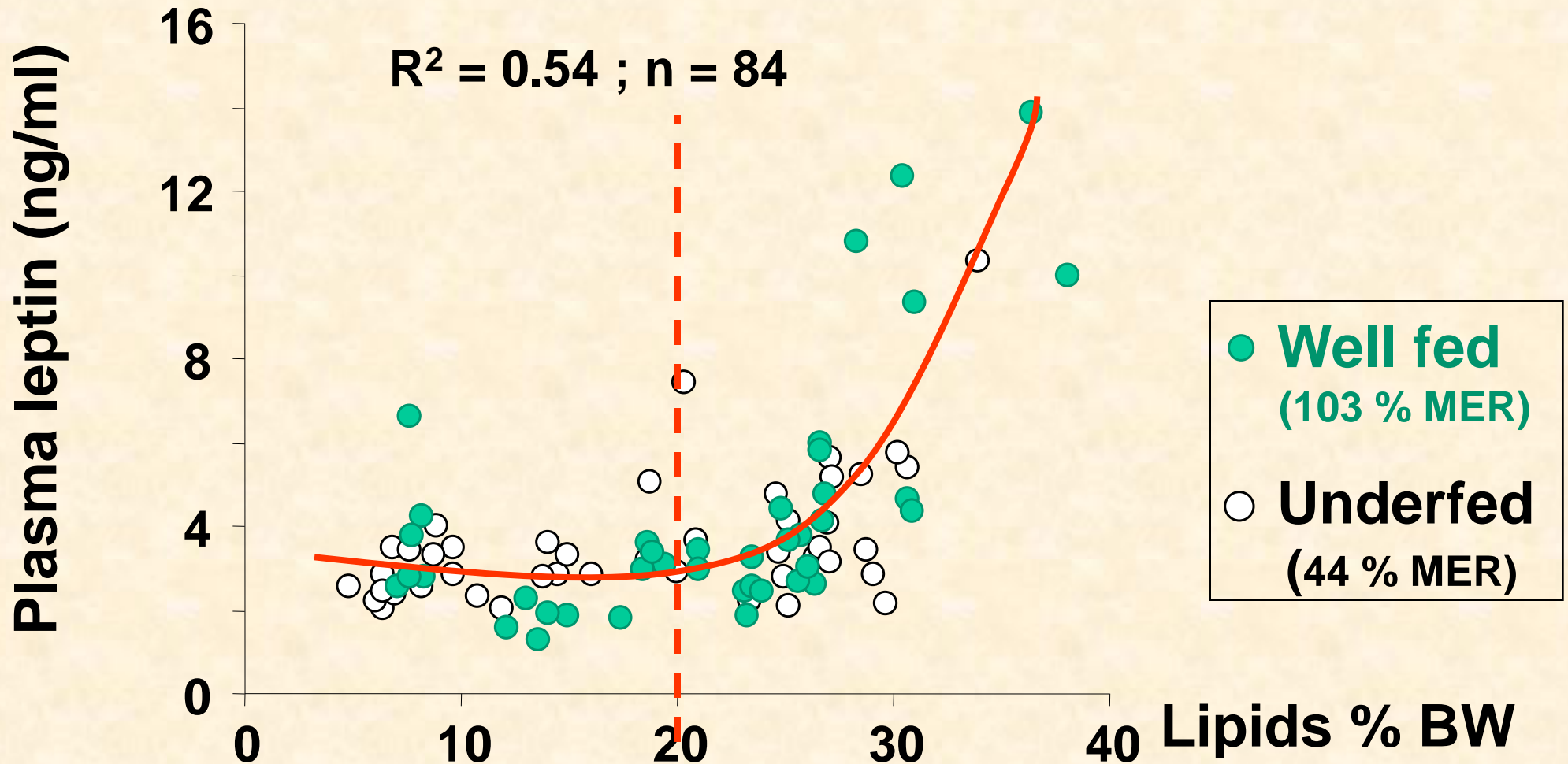
**Plasma LEPTIN = 0.33 Lipids % BW - 2.6 (0.9 M)  
(ovine RIA, ng/ml) - 5.2 (0.4 M)**

**The model explains 52 % of the variance :**

- 35 % by body fatness**
- 17 % by feeding level**



# Body fatness and plasma leptin (adjusted for effect of energy balance) in NP-NL ewes (*Delavaud et al, 2005*)



# **L'effet du niveau alimentaire est fortement dépendant de l'adiposité chez la brebis adulte**

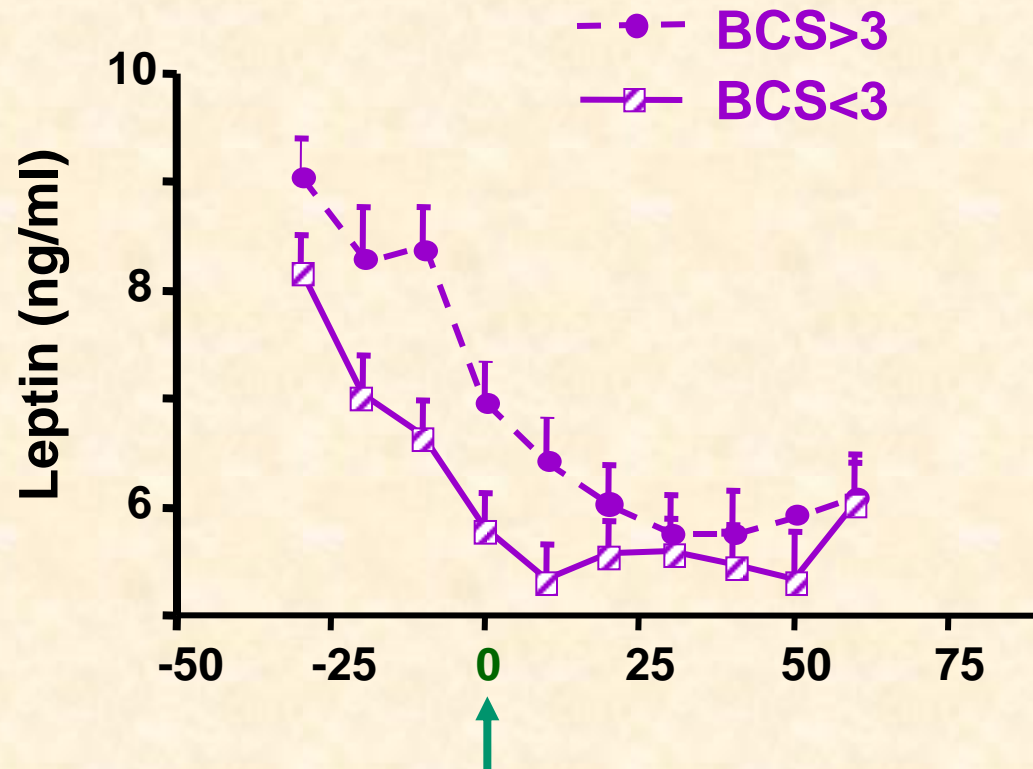
*(Chilliard et al, 2005)*

- **Leptine ↗↗ quand le taux de lipides corporels est > 20% BW**
- **L'effet de la sous-alimentation (↘) est moins importante chez la brebis maigre**
- **L'effet de la sur-alimentation (↗) est moins marquée chez la brebis maigre, ou chez la brebis grasse précédemment sous-nutrie**

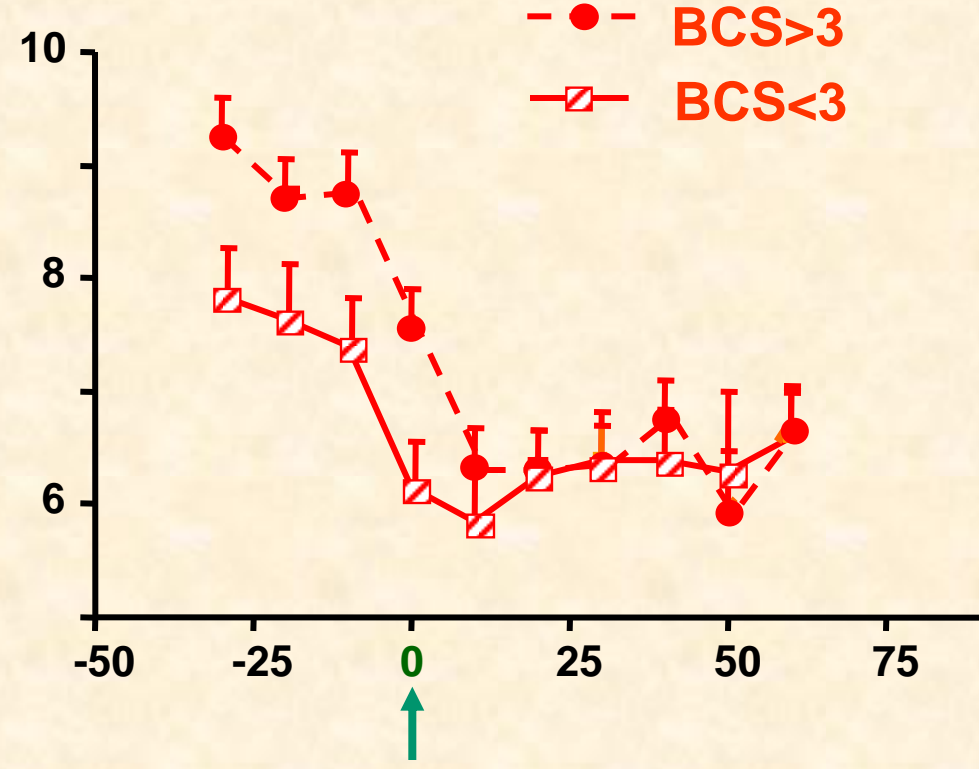
# Body Condition Score and Peripartum Leptin in Cows

(Meikle et al, 2004)

Primiparous (n = 21)



Multiparous (n = 21)

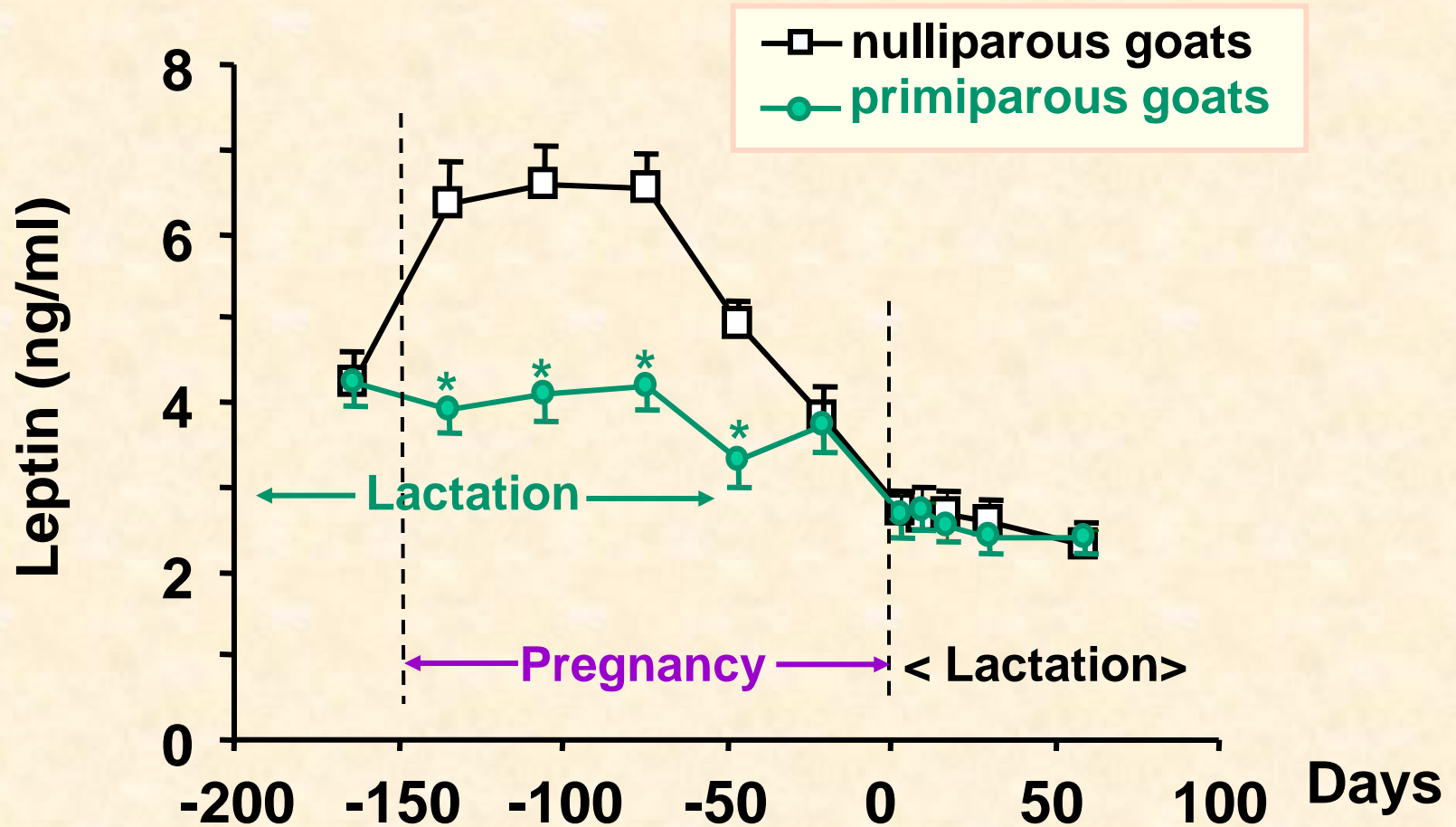


Days (0=parturition)

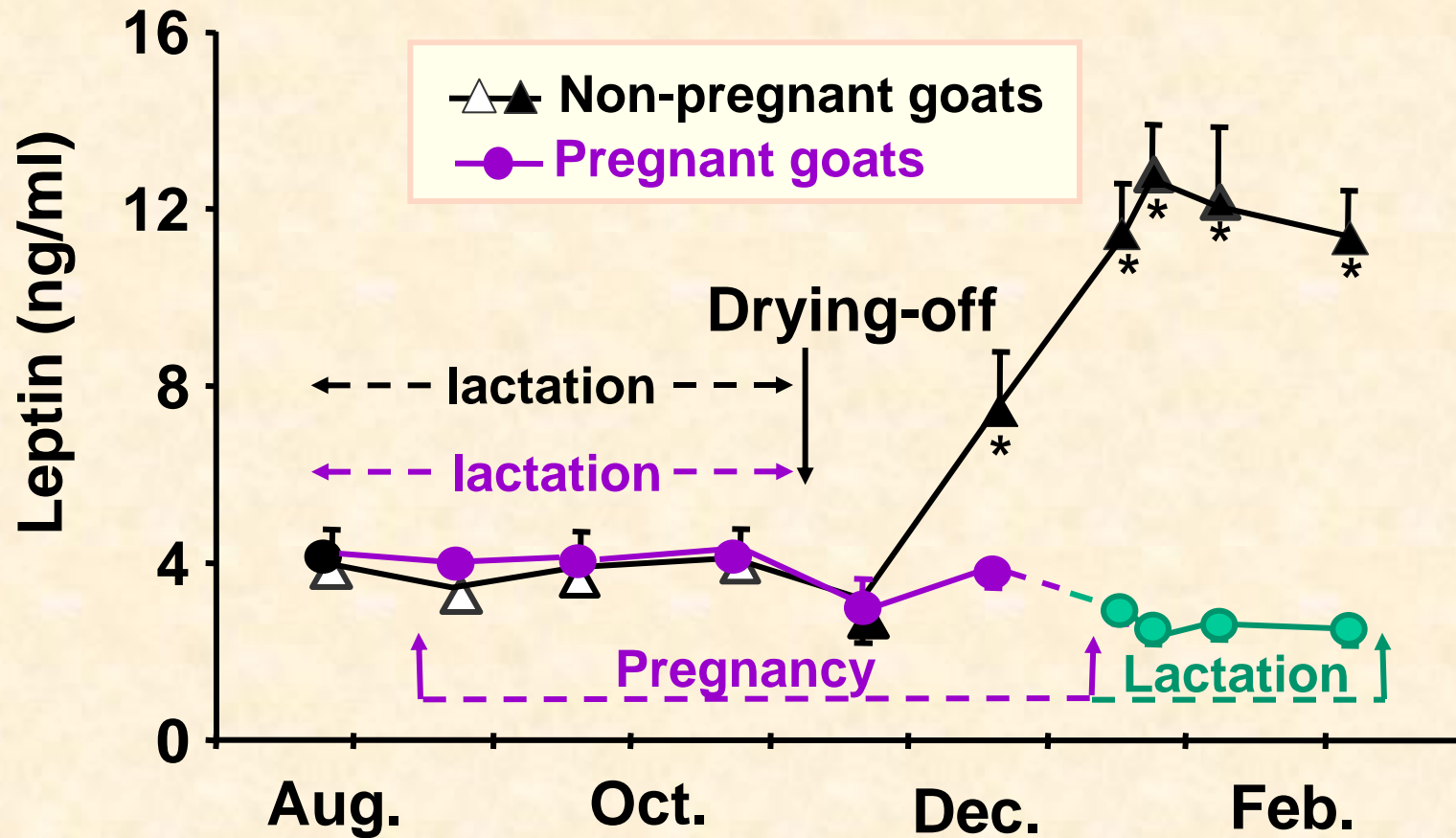
## Résumé (*Meikle et al, 2004*)

- Vaches et génisses avec  $NEC > 3$  à la mise bas ont des concentrations en leptine plus élevées que celles avec  $NEC < 3$
- La  $\searrow$  de la leptine entre fin de gestation et début de lactation est plus tardive chez les animaux gras, et est plus importante ( $\searrow\searrow$ ) chez les génisses
- Vaches multipares et génisses grasses restaurent plus rapidement le cycle ovarien (effet permissif de la leptine?)

# Pregnancy – Lactation interaction on goat leptinemia (*Bonnet et al, 2004a*)



# Pregnancy – Drying-off interaction on goat leptinemia (Bonnet et al, 2004a)



# Leptinémie chez la chèvre (*Bonnet et al, 2004a*) :

1- Chez la chèvre non lactante:

↗ en début de gestation

↘ en fin de gestation

2- ↗↗ après tarissement, chez la chèvre non gestante

3- Fortement réprimée par la lactation, quel que soit:

- stade de lactation

- bilan énergétique ou niveau alimentaire

- niveau de production de lait

- stade de gestation

4- ↗ avec l'adiposité chez la chèvre en milieu de lactation

# Les résultats obtenus chez la chèvre défient des concepts établis

- *L'hypoleptinémie de lactation n'est pas simplement due au déficit énergétique ou à la clearance mammaire, et peut augmenter l'efficacité énergétique*
- *L'hyperleptinémie n'a pas forcément lieu pendant la gestation chez l'animal lactant*

*(review Chilliard et al, Domest Anim Endocrinol, 2005)*



# Conclusions (1)

Echelle de temps dans la régulation de la production de leptine:

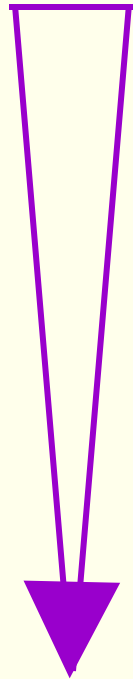
Année

Mois

Semaine

Jour

Heure



adiposité

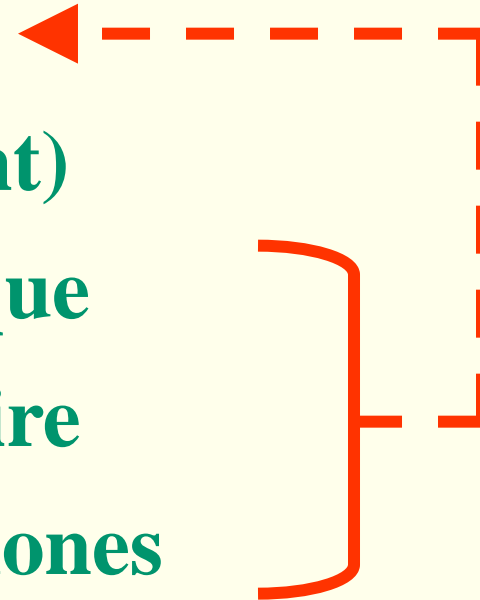
(environnement)

statut physiologique

niveau alimentaire

nutriments, hormones

pulsatilité (?)

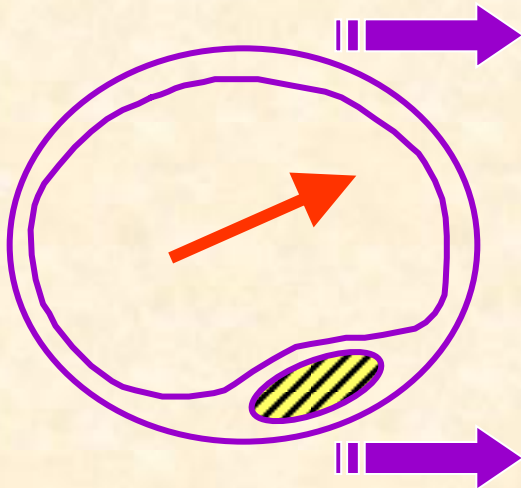


# Conclusions (2)

- Forte interaction entre régulations nutritionnelle et physiologique
- Importance du passé nutritionnel  
(*adiposité, insulinémie, nutriments,...*)
- Notion de valeurs seuil d'adiposité et/ou de nutriments dans le rétrocontrôle (*via leptine*) des fonctions physiologiques?

# *5. Adipokines et Syndrome métabolique*

# ADIPOKINES



Adiponectin ↘  
Leptin ↗  
Acyl Stimul. Prot ↗  
Angiotensinogen ↗

TNF  $\alpha$  ↗  
Interleukin 6 ↗  
Resistin ↗ ↘  
*... et al.*

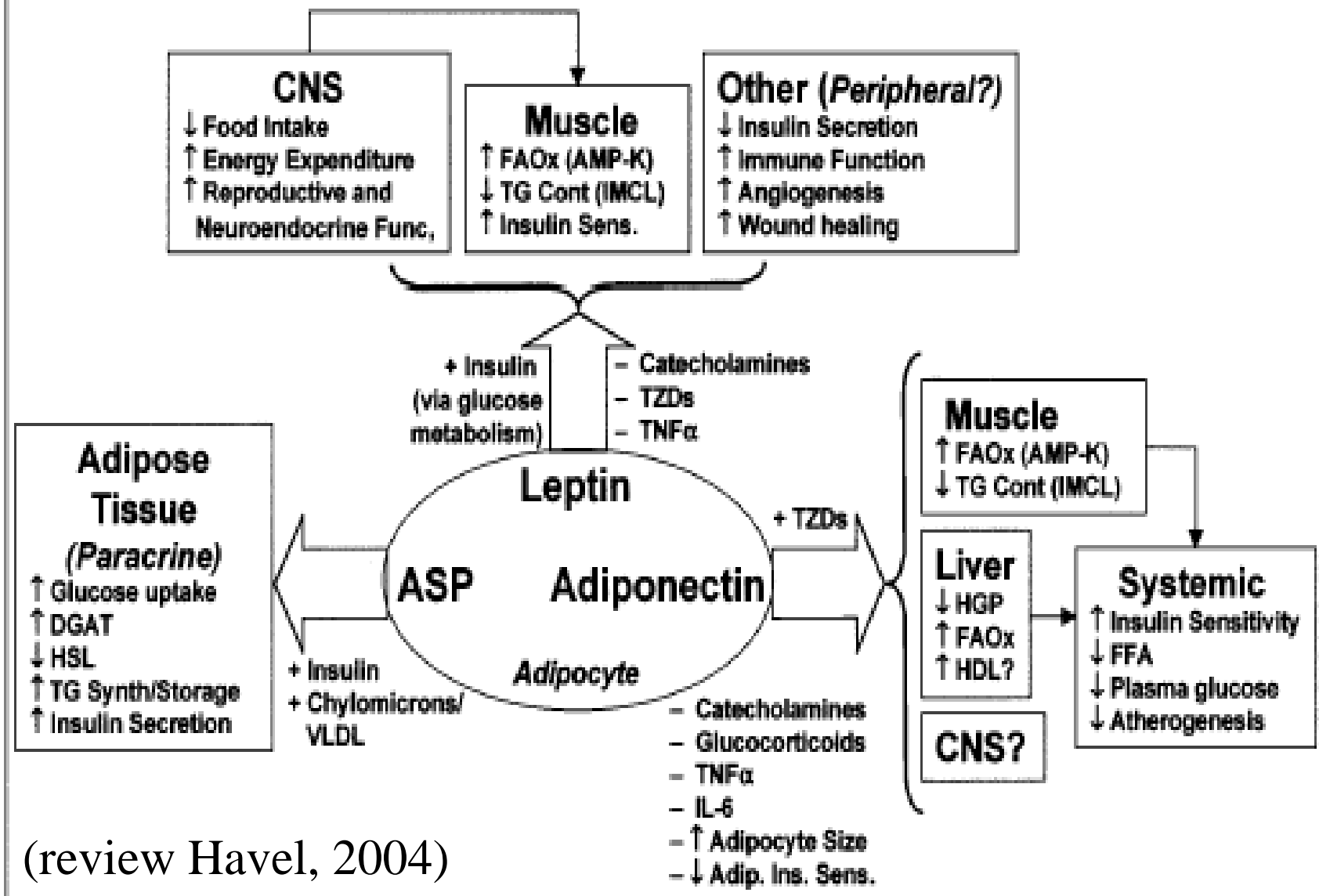


**Positive or negative interactions on :**

- Insulin sensitivity / Glucose uptake / FA synth. vs oxidation vs. deposition
- Various Physiological functions

*(adapted from Havel, 2004)*

# Adipocyte Hormones: Targets, Actions, and Regulation



(review Havel, 2004)

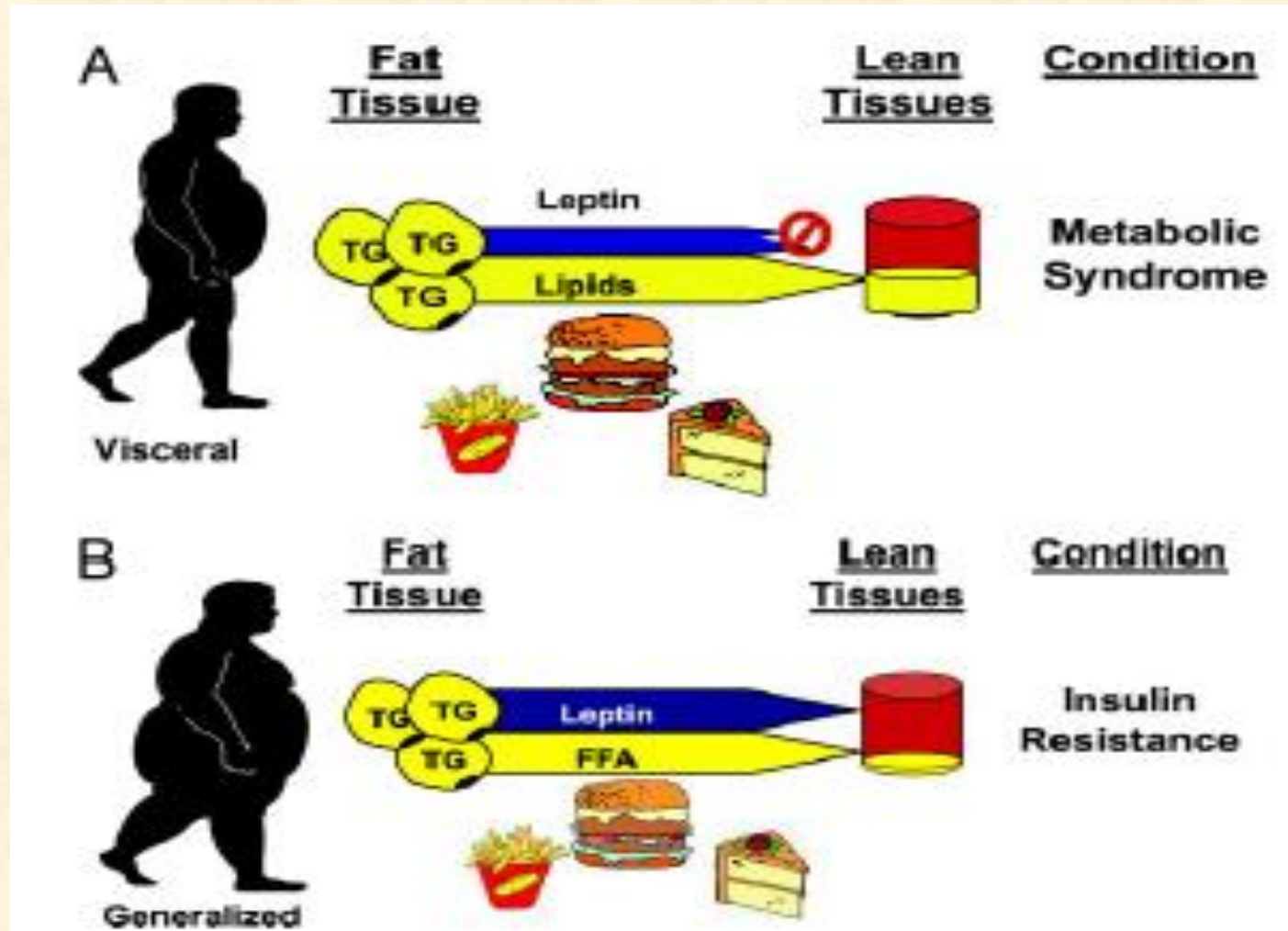
**Leptin** acts within the CNS to inhibit food intake and increase energy expenditure, perhaps via its effects to activate the sympathetic nervous system. Leptin also influences reproductive and neuroendocrine function. Leptin can increase insulin sensitivity, and this action appears to be mediated by direct and indirect (CNS) effects to activate AMP kinase (AMP-K) and increase muscle fatty acid oxidation (FAOx), leading to decreased intramyocellular lipid (IMCL) content. In addition to the CNS, leptin receptors are also found in numerous peripheral tissues where the hormone exerts diverse effects. Leptin secretion is primarily mediated by changes of adipocyte glucose metabolism driven by increases or decreases of meal-induced insulin secretion. Catecholamines and TZDs have been reported to inhibit leptin production; however, the physiological role of these mechanisms has not been definitively established.

**ASP** has anabolic effects to increase triglyceride (TG) synthesis by increasing adipocyte glucose uptake, activating DGAT, and inhibiting hormone-sensitive lipase (HSL). ASP has recently been shown to stimulate insulin secretion. ASP deficiency results in obesity resistance and increased insulin sensitivity. ASP production is stimulated by insulin and by the presence of chylomicrons/VLDL after meals.

**Adiponectin** increases insulin sensitivity, decreases hepatic glucose production (HGP), and lowers glucose plasma levels. The insulin-sensitizing effects of adiponectin appear to be mediated by activation of AMP-K, resulting in increased FAOx, and a lowering of hepatic triglyceride and IMCL content. TZD agonists of  $\alpha$ -peroxisome proliferator-activated receptor- may increase insulin sensitivity by stimulating adiponectin production. Adiponectin expression and secretion are inhibited by catecholamines, glucocorticoids, TNF-, interleukin-6 (IL-6), increased adipocyte size, and possibly decreased adipocyte insulin sensitivity. FFA, free fatty acid.

*(review Havel, 2004)*

# Adiposité abdominale et syndrome métabolique (revue Unger, 2003)

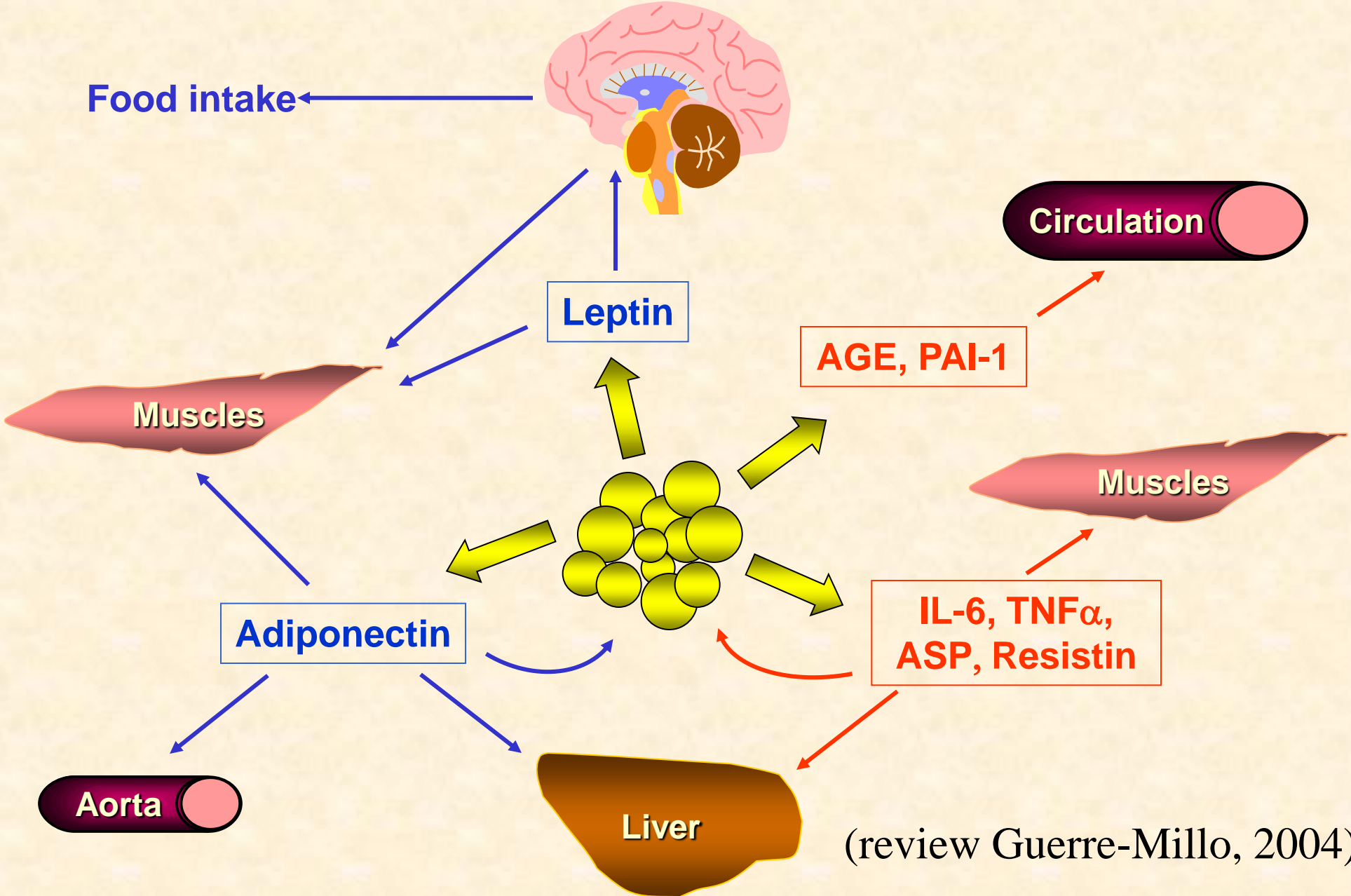


- The obesity crisis in the United States has been associated with an alarming increase in the prevalence of the *metabolic syndrome (MSX)* disease cluster. Here we review evidence that the MSX reflects a *failure of a system of intracellular lipid homeostasis that prevents lipotoxicity* in the organs of overnourished individuals by confining the lipid overload to cells specifically designed to store large quantities of surplus calories, the white adipocytes. Normally, *early in obesity, adipocytes increase leptin and adiponectin secretion, hormones that enhance oxidation of surplus liquids in nonadipose tissues* by activating AMP-activated protein kinase and reducing the activity and expression of lipogenic enzymes. These events combine to lower malonyl coenzyme A. *Deficiency of and/or unresponsiveness to leptin* prevents these protective events and results in ectopic accumulation of lipids. Increased de novo ceramide formation is probably the most damaging lipid and is a cause of lipoapoptosis, abetted by a decline in tissue Bcl-2. *Pancreatic beta-cells and myocardiocytes are cellular victims* of the process, leading to non-insulin-dependent diabetes and lipotoxic cardiomyopathy. *The MSX is particularly prevalent in visceral obesity, probably because visceral adipocytes make less leptin than sc adipocytes.* Cushing's syndrome, the lipodystrophy associated with protease inhibitor therapy of AIDS, polycystic ovarian disease, as well as diet-induced visceral obesity, all have a high waist/hip ratio, and all exhibit MSX... *Everyone becomes leptin resistant, if they live long enough...*
- (review Unger, 2003)



# Beneficial effects

# Deleterious effects



(review Guerre-Millo, 2004)

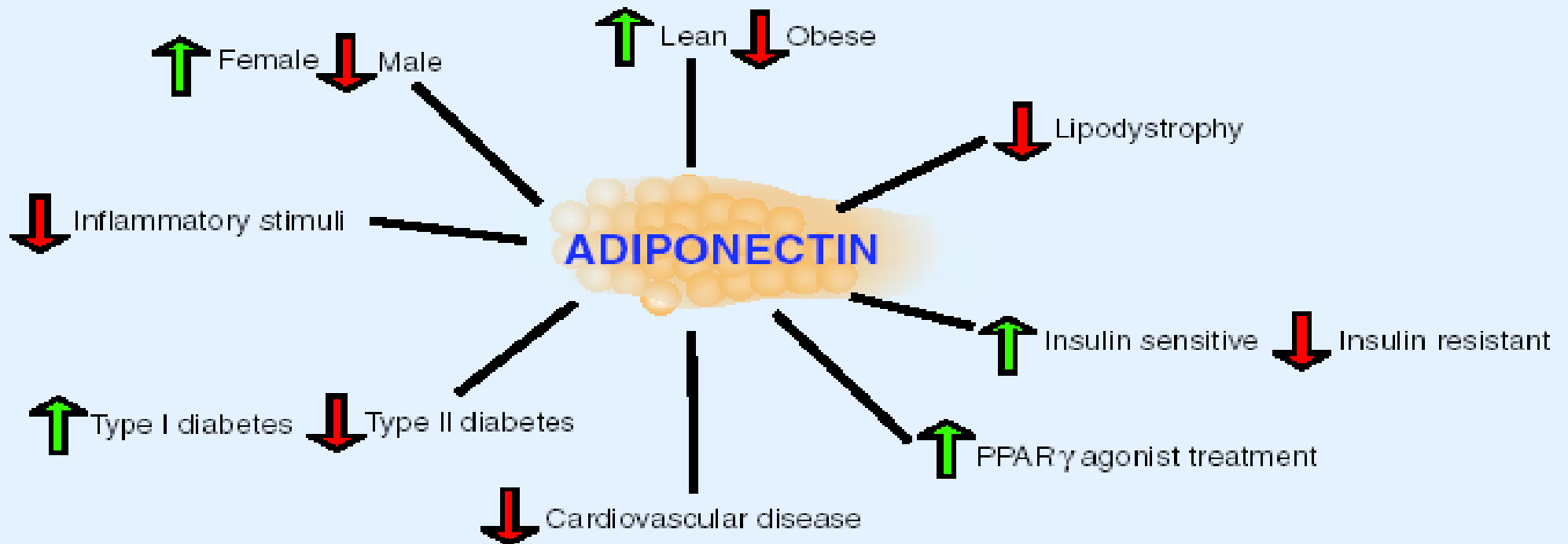
# Adipose tissue secreted factors implicated in energy homeostasis, insulin sensitivity and vascular homeostasis

(review Guerre-Millo, 2004)

*Through its secretory function, WAT lies at the heart of a complex network capable of influencing several physiological processes.* Dysregulation of **adipokines** production with alteration of WAT mass has been implicated in metabolic and cardiovascular complications of obesity. In obese individuals, excessive production of **ASP, TNF $\alpha$ , IL-6 or resistin** deteriorates insulin action in muscles and/or in liver, while increased **angiotensinogen (AGE) and PAI-1** secretion favors hypertension and impaired fibrinolysis. **Leptin** regulates energy balance and exerts an insulin-sensitizing effect. These beneficial effects are reduced in obesity due to leptin resistance. **Adiponectin** increases insulin action in muscles and liver and exerts an anti atherogenic effect. Adiponectin is the only known adipokine whose circulating levels are decreased in the obese state. *The thiazolidinedione anti-diabetic drugs increase plasma adiponectin, supporting the idea that adipokine-targeted pharmacology represents a promising therapeutic approach to control type 2 diabetes and cardiovascular diseases in obesity.*

N.B. La visfatin est un autre candidat pour accroître la sensibilité à l'insuline (review Lazar, 2005)

# Etats physio-pathol. modulant l'adiponectine...



... un biomarqueur du syndrome métabolique

(revue de Trujillo & Scherer, 2005)

## *Des circonstances atténuantes pour le TA ?*

It has been argued here that some of the metabolic disturbances of adipose tissue function that may well predispose to metabolic disease in fact represent an ‘attempt’ by adipose tissue to compensate for its increased size, and that if such compensation did not take place the consequences would be far more severe. ***The real culprit, from this viewpoint, is the positive energy balance that led to the increase in adipose tissue mass/.../***adiponectin secretion is powerfully down-regulated in obesity. Again, it is as though adipose tissue is ‘trying’ to compensate for its increased mass, but in this case goes too far.

Despite this attempt to shift some blame from adipose tissue, it is not implied that adipose tissue function could not be a target for manipulation./.../ ***However, it is safe to conclude that any such intervention should be carefully thought through; it would be all too easy to make the situation worse rather than better.***

(adapted from review Frayn, 2005)

***Et si l'on s'occupait du (des) vrai(s) coupable(s) ?***

## Quelques références bibliographiques

- **Chen Y et al.**, Sensory detection of food rapidly modulates arcuate feeding circuits, *Cell*. 2015,160(5):829-41.
- **Chilliard Y et al.**, Leptin expression in ruminants: nutritional and physiological regulations in relation with energy metabolism, *Domest Anim Endocrinol*. 2005, 29(1):3-22.
- **Guerre-Millo M.**, Adipose tissue and adipokines : for better or worse. *Diabetes and Metabolism*. 2004, 30: 13-19.
- **Guerre-Millot M**, La fonction sécrétrice du tissu adipeux: implication dans les complications métaboliques et cardiovasculaires de l'obésité, *J de la Société de Biologie*. 2006, 200(1): 37-43.
- **Havel P.J.**,Regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism, *Diabetes*. 2004, 53 (suppl. 1): S143-S151.
- **Trayhurn P**, The biology of adiposity, *Proc Nutr Soc*. 2005, 64: 31-38.

**Souris normales**

**Souris ob/ob**

