



Tissus adipeux

Un nouvel éclairage biologique

Une exploration de la fonction adipocytaire

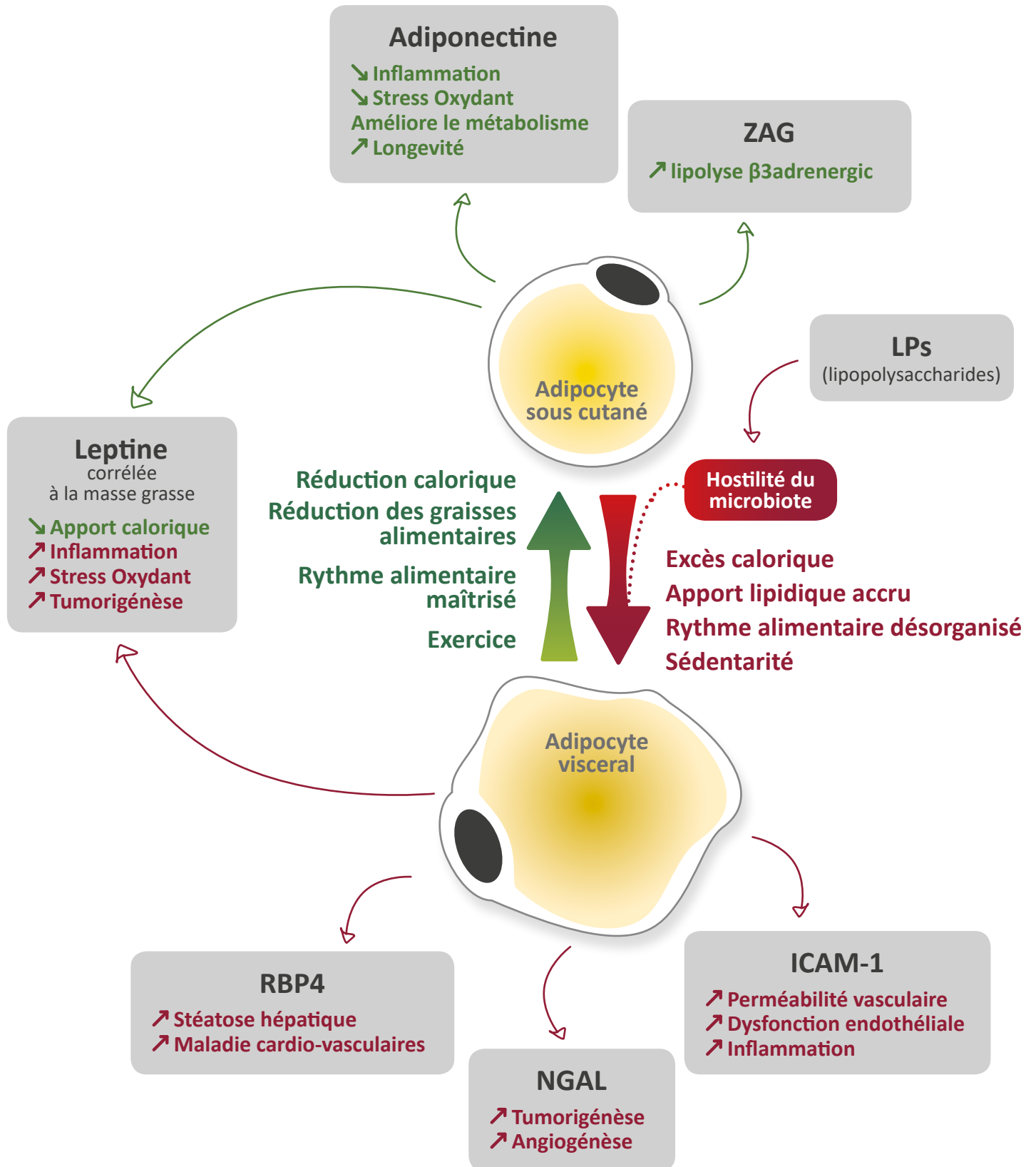
POUR:

- L'évaluation quantitative et qualitative de la masse grasse du sujet
- La réduction de l'ectopie graisseuse génératrice de défaillances viscérales
- La réduction de son implication pathogénique croissante dans les maladies métaboliques inflammatoires et cancéreuses
- La restauration du tissu adipeux dans ses siège et fonction originels, à savoir l'enveloppe corporelle sous-cutanée et la régulation du métabolisme énergétique tant dans l'apport, la dépense, la répartition viscérale et la convergence avec les rythmes biologiques.

PAR :

- L'analyse d'1mL de serum prélevé le matin à jeun.

L'Adipocyte : Le régulateur en chef du métabolisme



Sources:

- Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to the Metabolic Syndrome. *Endocrine Reviews* 21(6): 697-738 B. L. WAJCHENBERG

La leptine

La **Leptine** est une protéine de 167 A. A. sécrétées presque exclusivement par le tissu adipeux. Elle est son chien de berger, en réduisant les dépôts de tissus gras (ectopie) dans les viscères.

La **Leptine réduit l'apport énergétique** en activant les neurones POMC satiétants du noyau arqué de l'hypothalamus.

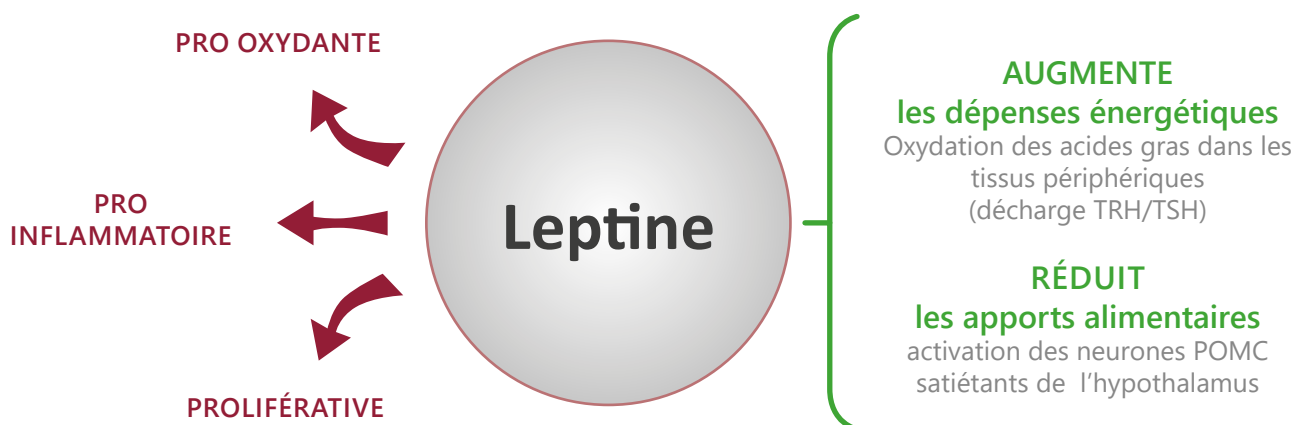
Dans le même temps, **elle augmente la dépense énergétique** par deux mécanismes :

- **Central**, en augmentant la décharge de TRH/TSH et en activant le SNS (Système Nerveux Sympathique)
- **Périphérique**, en favorisant l'oxydation des graisses (Acides Gras)

Son taux plasmatique est étroitement corrélé à la masse grasse du sujet. Il constitue donc un indicateur presque aussi fiable que le DEXA (Méthode d'imagerie évaluant la graisse du corps). A la différence de cette dernière méthode, le dosage de la Leptine peut être reproduit à intervalles rapprochés.

Avec l'Adiponectine, la **Leptine favorise l'oxydation des graisses et augmente l'insulinosensibilité**. La première est sécrétée à jeûn et la seconde au décours des repas.

En revanche, la **Leptine** est pro-inflammatoire, pro-oxydante, favorise la prolifération tissulaire et est un des médiateurs du lien de causalité obésité-cancer.



Sources:

- Leptin's Role in Lipodystrophic and Nonlipodystrophic Insulin-Resistant and Diabetic Individuals
Endocrine Reviews Vol.: 34 Issue: 3 - June 2013, (p. 377-p.412)

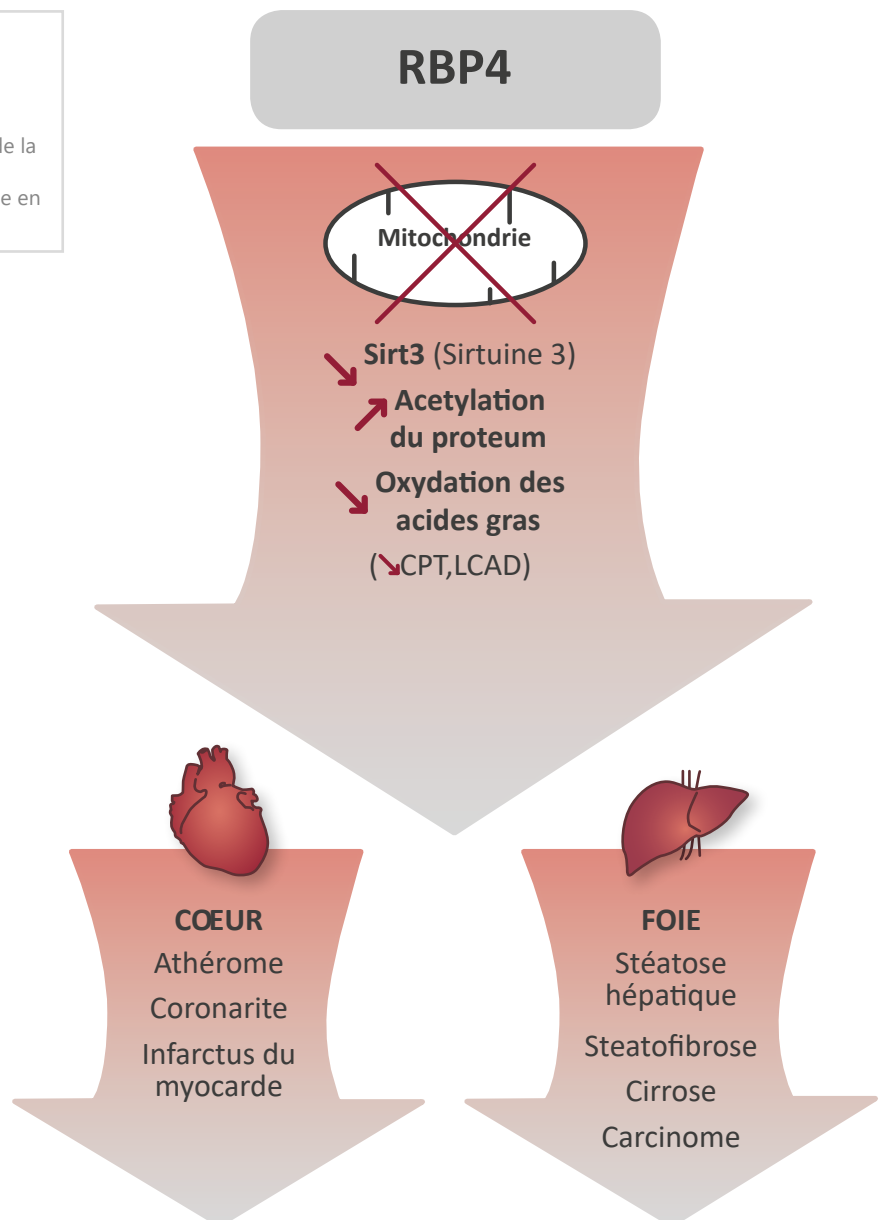
Hyun-Seuk Moon, Maria Dalamaga, Sang-Yong Kim, Stergios A. Polyzos, Ole-Petter Hamnvik, Faidon Magkos, Jason Paruthi, Christos S. Mantzoros

La RBP4

Produite par l'excès de tissus adipeux, plutôt viscéral, la RBP4 (Retinol Binding Protein de type 4), favorise les dépôts de graisse dans les tissus périphériques, foie, coeur, artères, en y imprimant insulino-résistance, inflammation, stress oxydant, à travers, entre autres mécanismes, l'accroissement de la lipogénèse et la diminution de l'oxydation des acides gras dans la mitochondrie.

Son taux plasmatique est positivement corrélé au degré de stéatose hépatique et d'évolution de la maladie athéromateuse (épaisseur de l'intima des artères carotides et fémorales).

CPT : Carnitine Palmitoïde
Transferase, transporteur
mitochondrial de l'acide gras
LCAD : Long Chain Acyl-CoA
Déhydrogenase, 1^{ère} enzyme de la
combustion des acides gras.
Sirt3 : Deacetylase qui revitalise en
la « nettoyant ».



Sources:

- Retinol binding protein 4 induces hepatic mitochondrial dysfunction and promotes hepatic steatosis. Yan Liu¹, Di Mu, Hongen Chen, Di Li, Jiayi Song, Yuan Zhong, Min Xia. *J Clin Endocrinol Metab.* doi: 10.1210/jc.2016-1320

- Retinol-Binding Protein 4 Induces Inflammation in Human Endothelial Cells by an NADPH Oxidase- and Nuclear Factor Kappa B-Dependent and Retinol-Independent Mechanism. Krysten M. Farjo,^a Rafal A. Farjo,^b Stacey Halsey,^a Gennadiy Moiseyev,^a and Jian-xing Maa. *December 2012 Volume 32 Number 24 Molecular and Cellular Biology* p. 5103–5115

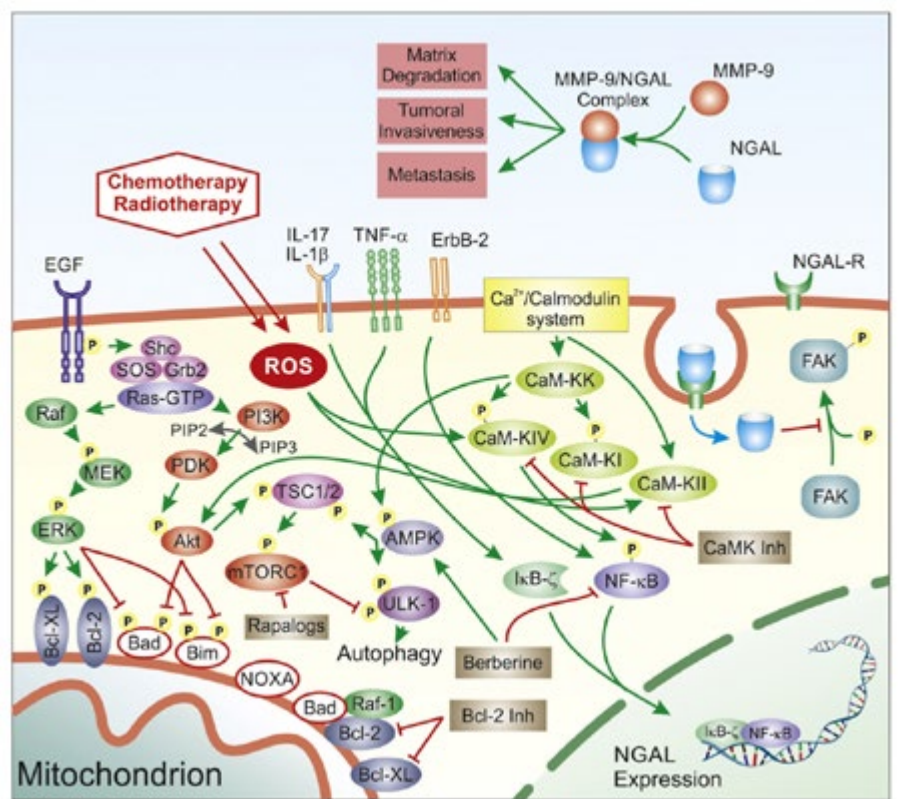
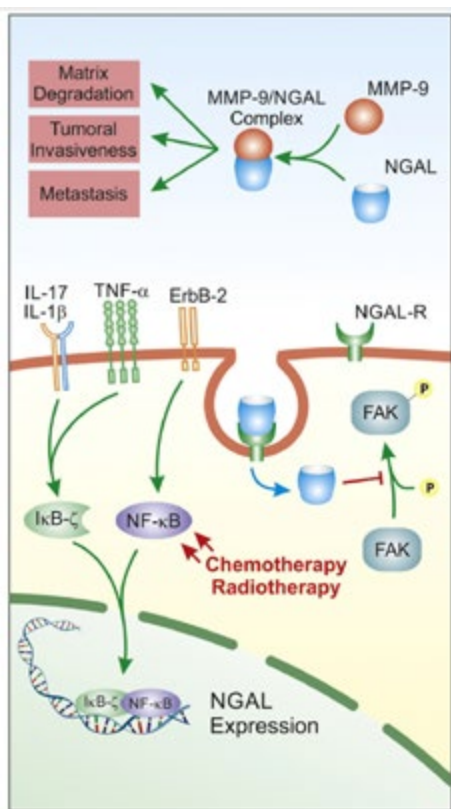
- Retinol-Binding Protein 4 in Human Obesity. Jürgen Janke, Stefan Engeli, Michael Boschmann, Frauke Adams, Jana Böhnke, Friedrich C. Luft, Arya M. Sharma, and Jens Jordan. *DIABETES, VOL. 55, OCTOBER 2006* p. 2805–2810

NGAL (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin)

Si 40% de la résistance aux traitements provient de mutations des gènes de la cellule cancéreuse, plus de 60% des cas sont liés au micro-environnement moléculaire et cellulaire de la tumeur qui conditionne la progression de la maladie dont la survie, la dissémination

métastatique, l'inflammation et l'immuno surveillance.

NGAL, de la famille des Lipocalines, est un acteur majeur de ce micro-environnement, en s'associant au MMP-9 (Matrix Metallo Protéase 9) ou au fer, détruisant la matrice extra-cellulaire et générant l'inflammation.



NGAL est le messenger inflammatoire/tumorigène du tissu adipeux dysmétabolique.

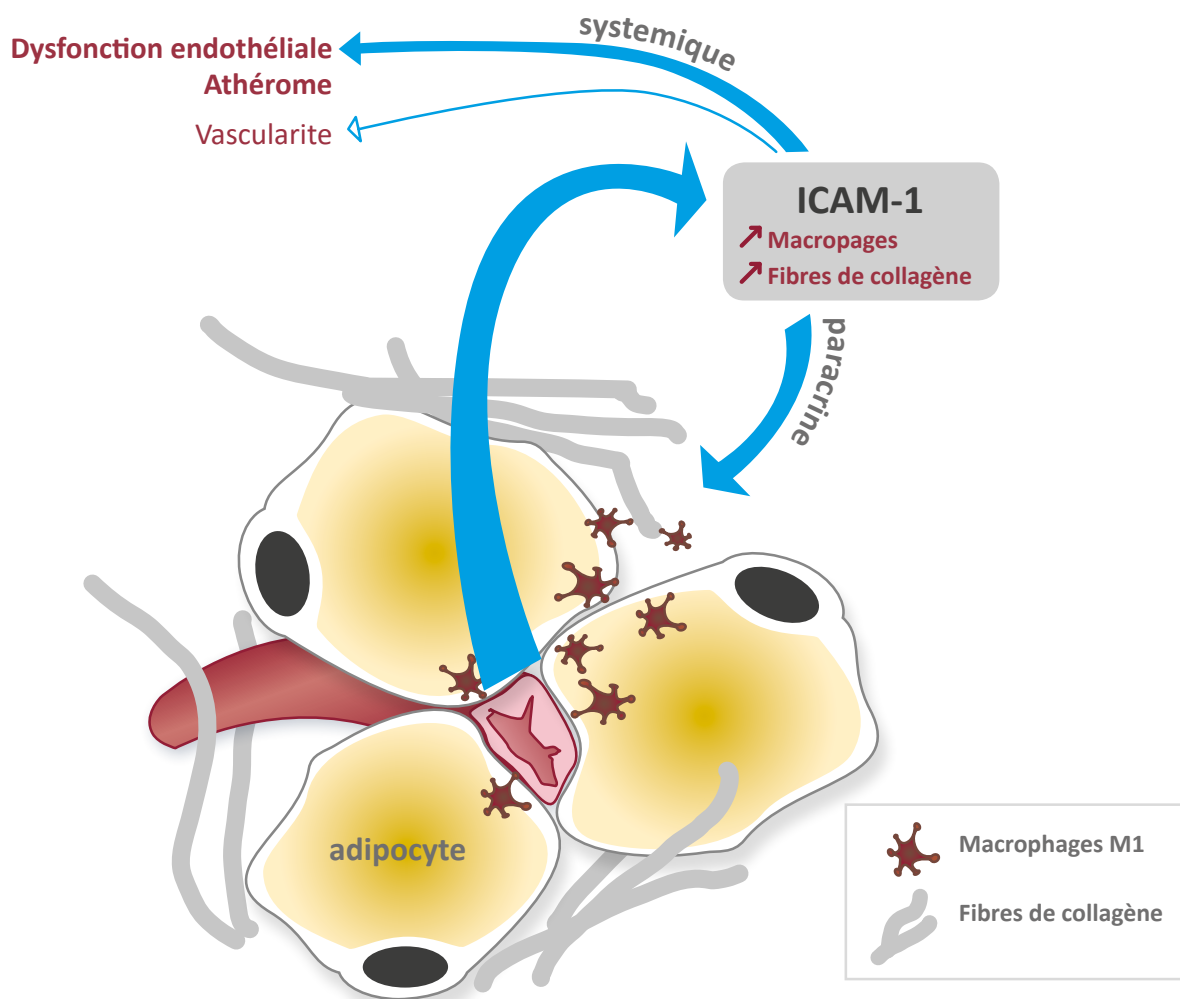
Sources :

- Roles of NGAL and MMP-9 in the tumor microenvironment and sensitivity to targeted therapy

Saverio Candido, Stephen L. Abrams, Linda S. Steelman, Kvin Lertpiriyapong, Timothy L. Fitzgerald, Alberto M. Martelli, Lucio Cocco, Giuseppe Montalto, Melchiorre Cervello, Jerry Polesel, Massimo Libra, James A. McCubrey

Biochimica et Biophysica Acta 1863 (2016) 438–448

L'ICAM-1



L'ICAM-1 (Interstitial Cell Adhesion Molecule) est une adésine qui tapisse l'endothélium des vaisseaux et **permet le recrutement des cellules inflammatoires du sang circulant** (polynucléaires, monocytes, lymphocytes, mastocytes) et leur passage dans l'espace sous endothélial pour y construire la réaction inflammatoire. Elle est associée à la transition du petit adipocyte blanc sous cutané eumétabolique en adipocyte viscéral de grande taille dysmétabolique en y induisant au niveau des tissus adipeux une trame conjonctivo-vasculaire pro-inflammatoire.

Un **taux élevé d'ICAM** est retrouvé dans le **syndrome métabolique, l'obésité, le diabète, la dysfonction endothéliale, l'athérome** et les **maladies cardio-vasculaires**.

Chez les obèses l'ICAM produit par la trame vasculaire du tissu adipeux exerce une double action :

- **Paracrine**, en favorisant l'afflux de macrophages M1 et le développement des fibres de collagène
- **Systémique**, en induisant une dysfonction endothéliale et une inflammation associée.

Sources:

- Fibrosis in human adipose tissue: composition, distribution, and link with lipid metabolism and fat mass loss. *Diabetes* 59, 2817–2825 Divoux, A., Tordjman, J., Lacasa, D., Veyrie, N., Hugol, D., Aissat, A., Basdevant, A., Guerre-Millo, M., Poitou, C., Zucker, J.D., et al. (2010)
- Metabolic dysregulation and adipose tissue fibrosis: role of collagen VI. *Mol. Cell. Biol.* 29, 1575–1591. Khan, T., Muise, E.S., Iyengar, P., Wang, Z.V., Chandalia, M., Abate, N., Zhang, B.B., Bonaldo, P., Chua, S., and Scherer, P.E. (2009).
- Reactive Oxygen Species in Inflammation and Tissue Injury. Manish Mittal, Mohammad Rizwan Siddiqui, Khiem Tran, Sekhar P. Reddy, and Asrar B. Malik. *ANTIOXIDANTS & REDOX SIGNALING* Volume 20, Number 7, 2014

Les LPs (Lipopolysaccharides)

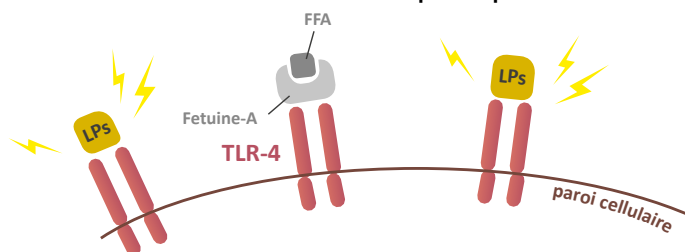
Les lipopolysaccharides (LPs) sont des composants de la membrane externe des **bacilles Gram-** qui, à la faveur d'un déséquilibre du microbiote, franchissent la barrière intestinale en stimulant l'immunité innée non spécifique.

Toute **perte du mutualisme avec le microbiote** entraîne inflammation et perméabilité intestinale, favorisant le **passage de ces LPs dans la circulation systémique** (translocation).

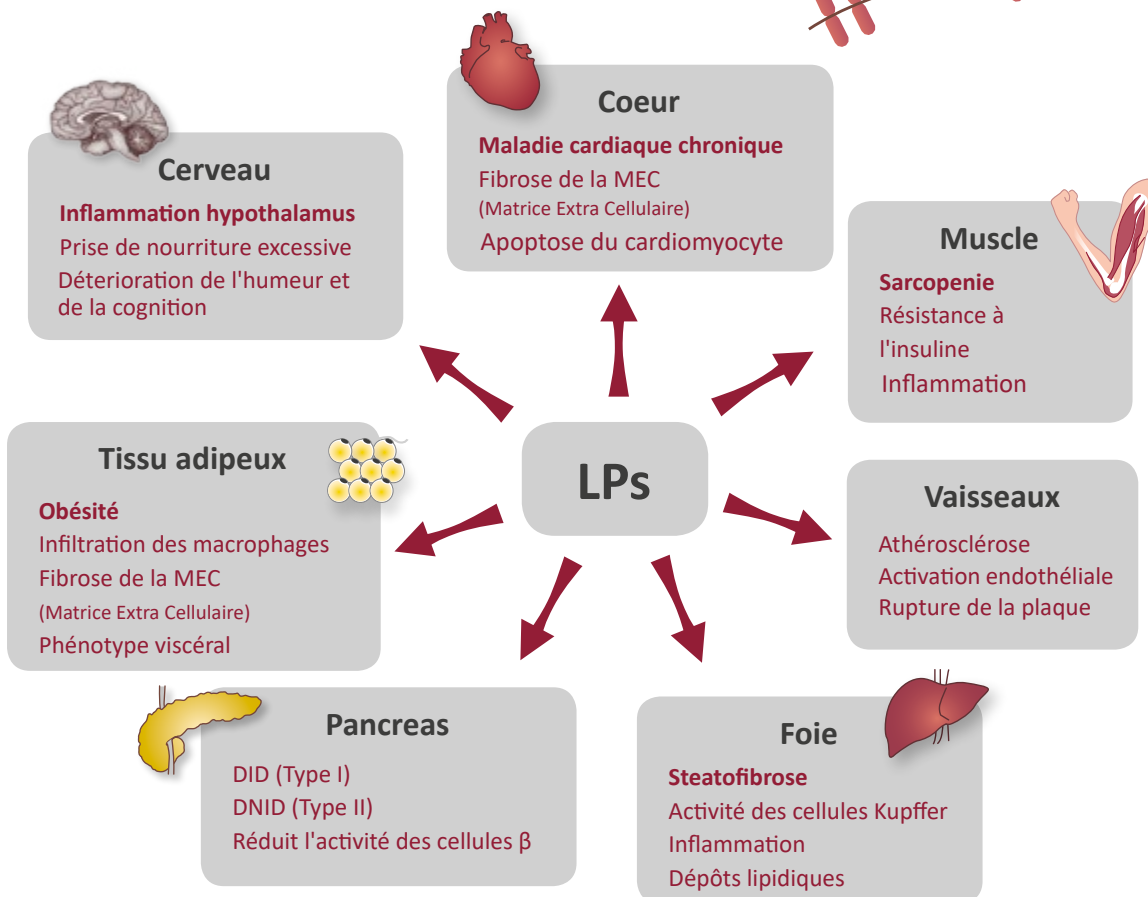
Ces LPs stimulent les **TLR-4 (Toll Like Receptor de type 4)** qui sont présents sur toutes les cellules immuno-compétentes mais aussi en quantité moindre sur de nombreuses cellules des organes : foie, pancréas, reins, hypothalamus, tissus adipeux et cellules endothéliales.

La stimulation de ces **TLR-4** favorisent le développement :

- des graisses viscérales
- du syndrome métabolique, de l'obésité
- du diabète
- de l'athérome, la coronarite, des maladies artérielles et de l'insuffisance cardiaque (ICC)
- de l'ostéoporose
- des maladies neuro-dégénératives
- de la stéatose hépatique



FFA : Free Fatty Acids, acides gras libres.
Fetuin-A : Protéine adaptatrice d'origine hépatique



Sources :
- Gut Microbiota, Lipopolysaccharides, and Innate Immunity in the Pathogenesis of Obesity and Cardiovascular Risk *Endocrine Reviews Vol. 31 Issue 6 Décembre 2010 p.817-p.844*
Melania Manco, Lorenza Putignani, Gian Franco Bottazzo
- TLR4 at the Crossroads of Nutrients, Gut Microbiota, and Metabolic Inflammation. *Endocrine Reviews, June 2015, 36(3):245-271 Licio A. Velloso, Franco Folli, and Mario J. Saad*

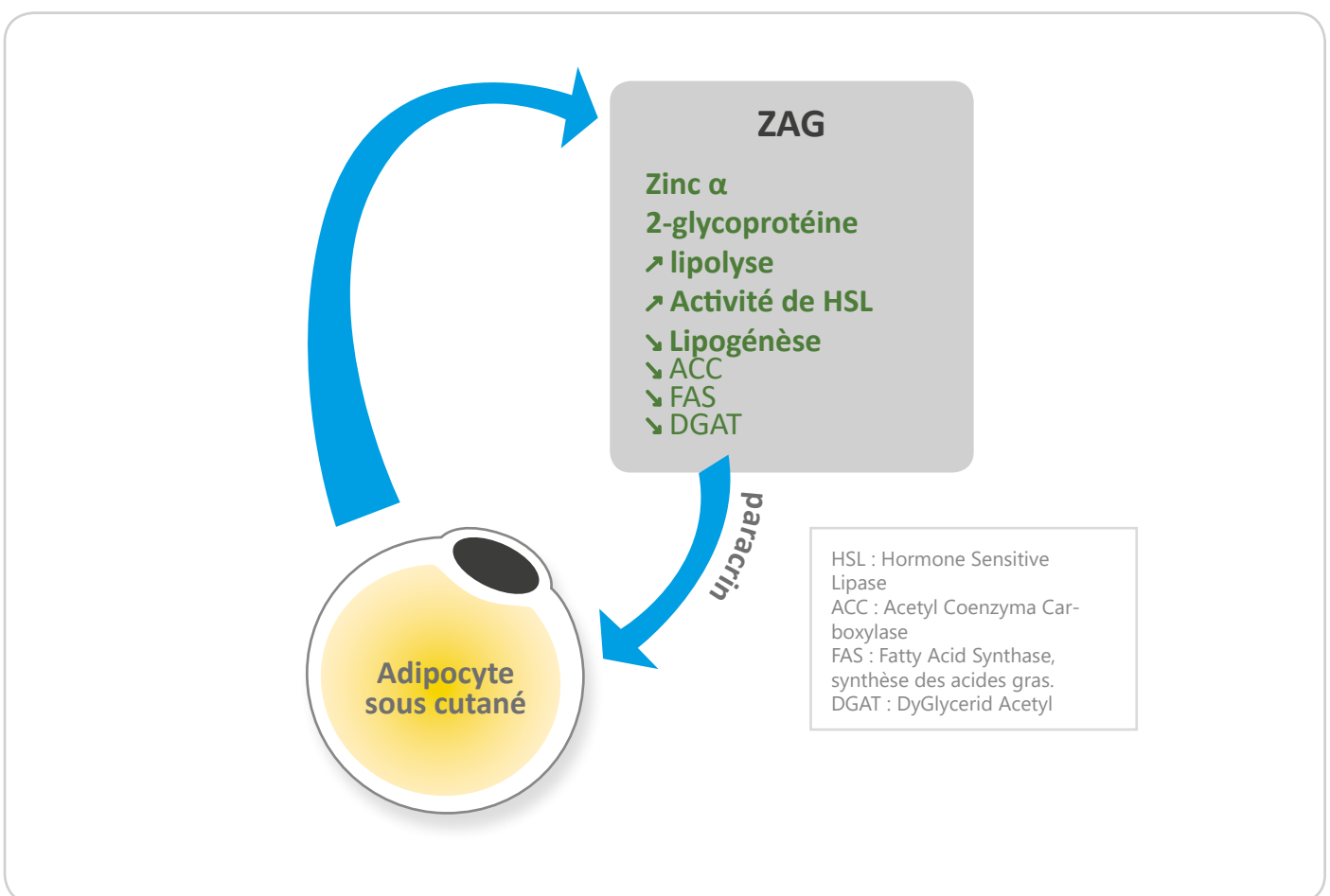
Un taux élevé de LPs témoigne de l'hostilité du microbiote, de sa contribution au surpoids et à l'obésité et de son rôle pathogénique dans toutes les maladies sus-citées.

Le ZAG

Le ZAG est une α -2-glycoprotéine à zinc produite par le tissu adipeux depuis les premiers vertébrés.

Le taux plasmatique de ZAG n'est pas toujours corrélé à la masse grasse du sujet ni à l'insulino résistance mais est associé à la flexibilité métabolique du tissu adipeux, notamment dans la perte de poids où il amplifie les stimuli lipolytiques. Une séquence de reconnaissance du ZAG est associée au site promoteur du récepteur β 3 adrénergique de l'adipocyte.

Pour certains auteurs, il existe une corrélation inverse entre le ZAG et la prédisposition génétique du sujet à la prise de poids.



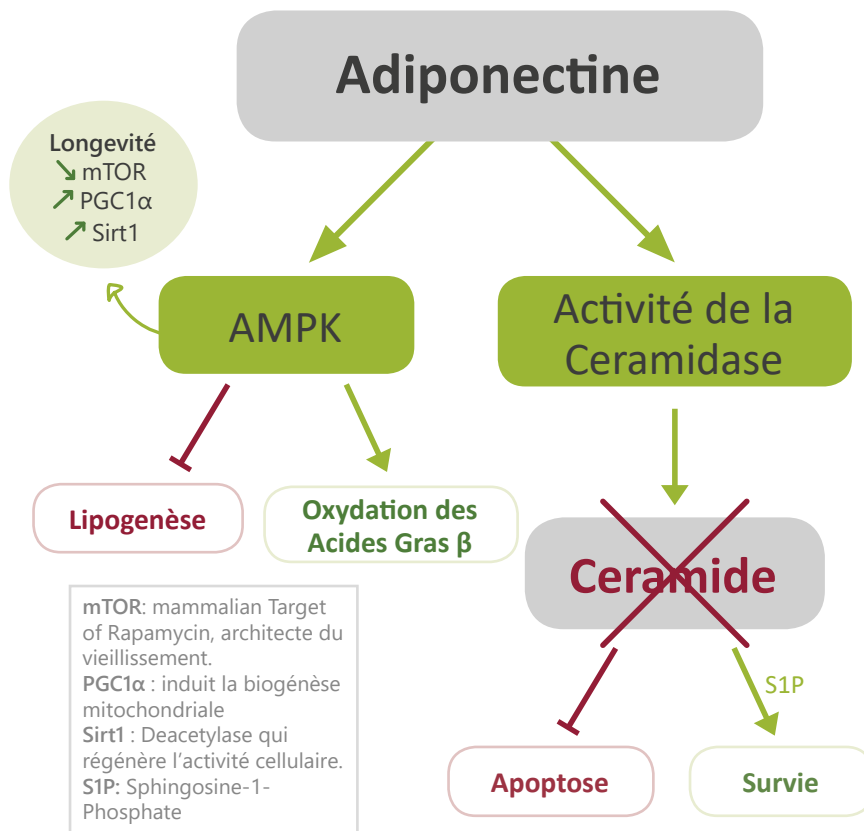
Le taux plasmatique de ZAG témoigne de la réponse à la thérapie de perte de poids.

Sources:

- ZIGZAGging through Fat Stores. **G. Flik.** *J Clin Endocrinol Metab.* December 2009, 94(12):4668–4670
- Zinc A2-Glycoprotein: A Multidisciplinary Protein. **Md. Imtaiyaz Hassan, Abdul Waheed, Savita Yadav, Tej P. Singh, and Faizan Ahmad.** *Mol Cancer Res* 2008;6(6). June 2008892
- Zinc- α 2-glycoprotein is involved in regulation of body weight through inhibition of lipogenic enzymes in adipose tissue. **F-Y Gong, S-J Zhang, J-Y Deng, H-J Zhu, H Pan, N-S Li and Y-F Shi.** *International Journal of Obesity* (2009) 33, 1023–1030
- Lower Zinc 2-Glycoprotein Production by Adipose Tissue and Liver in Obese Patients Unrelated to Insulin Resistance. **David M. Selva, Albert Lecube, Cristina Hernandez, Juan A. Baena, José M. Fort, and Rafael Simo.** *J Clin Endocrinol Metab.* November 2009, 94(11):4499–4507.

L'Adiponectine

L'Adiponectine est une protéine de 230 A. A. sécrétée quasi-exclusivement par le tissu adipeux. Contrairement à la Leptine, son taux plasmatique est inversement corrélé à la masse grasse du sujet.



L'Adiponectine exerce des effets physiologiques bénéfiques sur la majorité des tissus de l'organisme, en favorisant l'homéostasie du glucose et l'oxydation préférentielle des graisses par stimulation de la AMP Kinase (AMPK).

Elle exerce, de plus, un effet anti-apoptotique et régénérateur en réduisant la Ceramide, un composé lipotoxique, par l'activation de la Ceramidase. Un taux élevé de ceramide est retrouvé dans le plasma et les tissus chez les personnes souffrant d'obésité, de diabète et de maladie cardio-vasculaire.

Des taux diminués d'Adiponectine ont été retrouvés dans les syndromes métaboliques, les obésités, les diabètes, les maladies cardio-vasculaires, etc.

En revanche, l'Adiponectine est associée à la longévité. Des taux plasmatiques élevés ou un polymorphisme génétique porteur d'un gain d'activité ont été retrouvés chez les centenaires. La perte de poids, l'exercice augmentent la production d'Adiponectine et son taux plasmatique.

Le ratio Adiponectine/Leptine est un excellent indicateur de l'évolution euphysologique de la masse grasse sous l'effet d'une amélioration du mode de vie : composition et rythme alimentaire, activité physique, agent pharmacologique, etc.

Sources:

- Adipose tissue mass and location affect circulating adiponectin levels. *Diabetologia* 2011;54:2515–2524

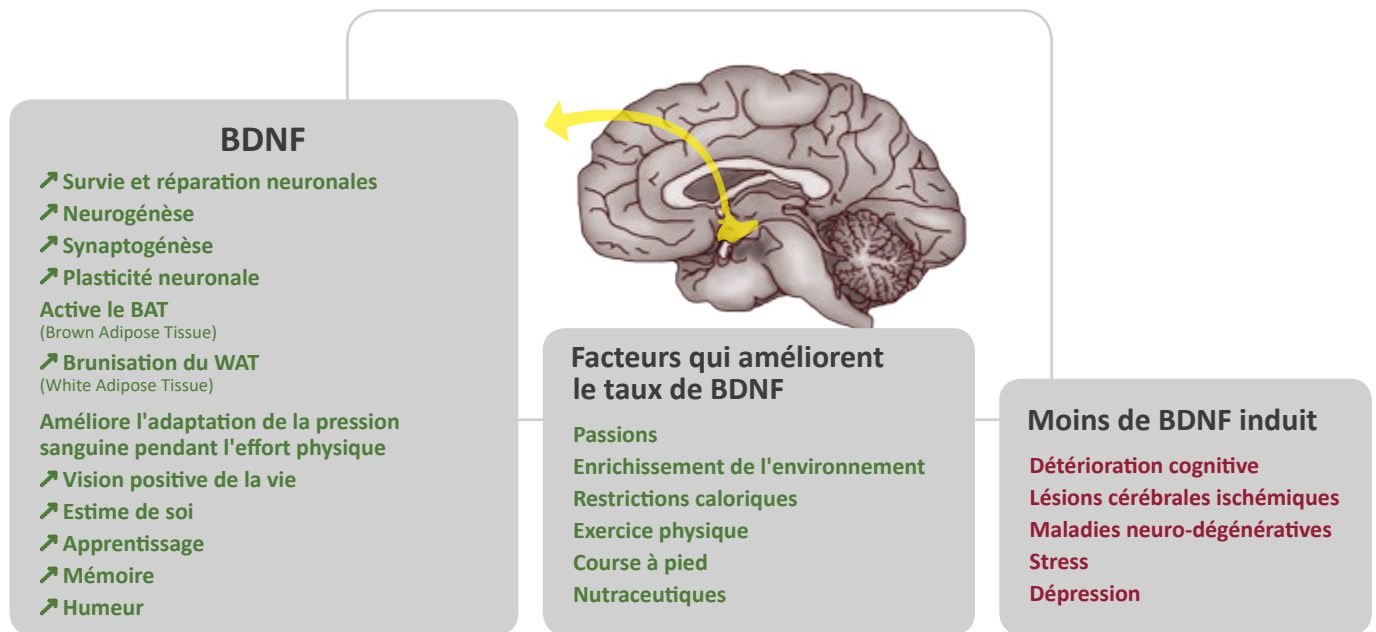
Turer AT, Khera A, Ayers CR, et al.

- Targeted induction of ceramide degradation leads to improved systemic metabolism and reduced hepatic steatosis. *Cell Metab* 2015;22:266–278 Xia JY, Holland WL, Kusminski CM, et al.

- High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4075–4079 Aguilar-Salinas CA, García EG, Robles L, et al.

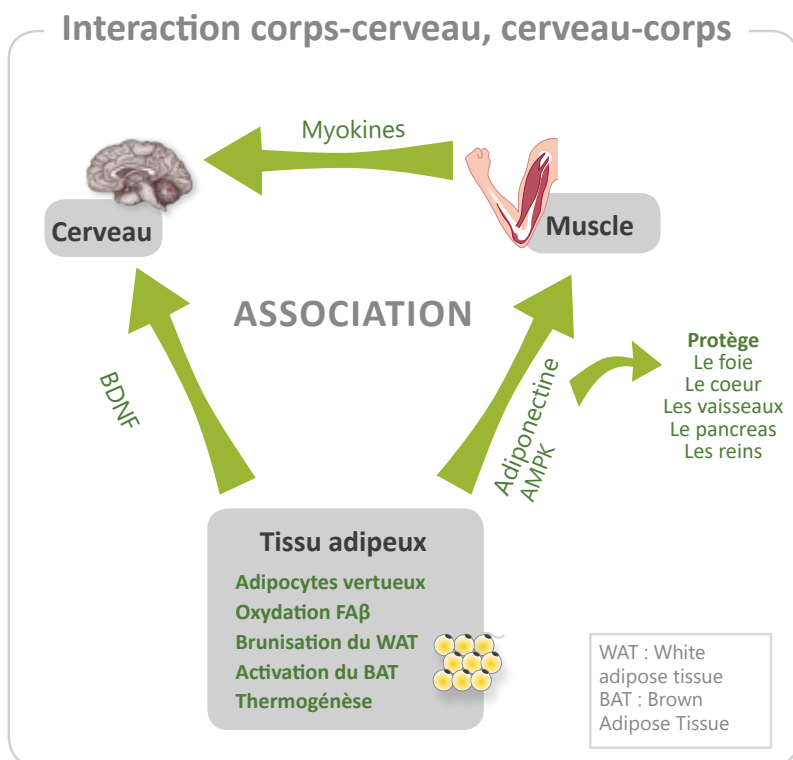
- Adiponectin levels differentiate metabolically healthy vs unhealthy among obese and nonobese white individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4172–4180 Ahl S, Guenther M, Zhao S, et al.

Le BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor)



Le **BDNF**, produit en majorité par le cerveau et pour le cerveau, est un facteur de trophicité et de croissance du tissu nerveux. Le muscle, après un exercice soutenu, en fournit une certaine quantité, ou, selon certains auteurs, stimule la production cérébrale du **BDNF** par la libération d'IL-15 (Interleukine 15) et de Cathepsine B produite au cours de l'effort musculaire.

Le **BDNF**, produit localement dans le tissu nerveux, **stimule l'activité dendritique et la plasticité synaptique**.

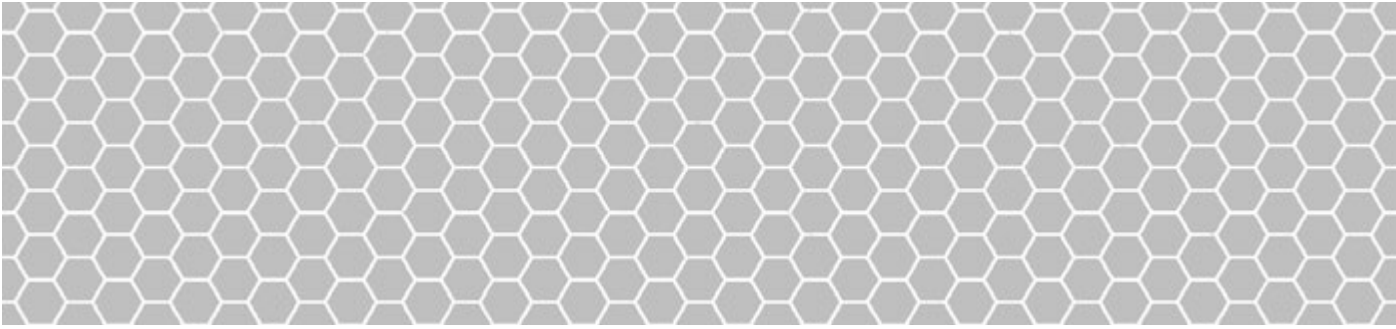


Cliniquement, il **améliore l'humeur, la performance cognitive et ralentit la détérioration des fonctions supérieures** dans toutes les maladies neuro dégénératives, celles-ci (Alzheimer, Parkinson, Huntington, démence de Loewi, vieillissement) s'accompagnent toutes d'une diminution du **BDNF**. Les sujets âgés aux fonctions cérébrales conservées présentent des taux plasmatiques accrus de **BDNF**.

Le **taux de BDNF est variable suivant les individus et son appréciation se fait par deux dosages successifs à des intervalles définis par le prescripteur**.

Sources:

- Discrete BDNF Neurons in the Paraventricular Hypothalamus Control Feeding and Energy Expenditure. Juan Ji An, Guey-Ying Liao, Clint E. Kinney, Niaz Sahibzada, Baoji X. *Cell Metabolism* 22, 175–188, July 7, 2015
- Running-Induced Systemic Cathepsin B Secretion Is Associated with Memory Function. *Cell Metabolism* 24, 332–340, August 9, 2016 Hyo Youl Moon, Andreas Becke, David Berron, Julie A. Mattison, Emrah Duzel, Henriette van Praag, et al.
- Hold the Salt: Vasopressor Role for BDNF. Krisztina Marosi, Mark P. Mattson. *Cell Metabolism* 21, April 7, 2015, 509-510



Durant ces trente dernières années, l'incidence de l'obésité et son implication dans les maladies métaboliques et cardiovasculaires et, plus récemment cancéreuses, notamment des organes immergés dans la graisse comme l'estomac, le pancréas, le colon ou les reins, n'ont cessé de croître. Mais ces études épidémiologiques ont révélé l'inconstance sinon la faiblesse de la corrélation avec l'indicateur le plus répandu de la surcharge pondérale, l'Index de Masse corporelle IMC (BMI, Body Mass Index).

Dans le même temps, la graisse révélait une hétérogénéité histologique et fonctionnelle entre :

- Un **tissu adipeux physiologique** de type, sous-cutané, fait de petits adipocytes dans une trame conjonctive pauvre et bien vascularisée, peu ou pas infiltrée de cellules inflammatoires
- Et un **tissu adipeux dysmétabolique** de type viscéral fait de grands adipocytes dans une trame conjonctive dense et fibreuse, peu vascularisée et riche en cellules inflammatoires

Ainsi, le premier s'affirme comme le **maître d'œuvre de l'homéostasie énergétique** en contrôlant, via l'hypothalamus, faim et satiété, en prévenant et combattant les dépôts de graisse dans les tissus périphériques (ectopie) et en assurant par sa flexibilité métabolique la dépense énergétique, l'activité locomotrice et cérébrale et la température corporelle dans les périodes interprandiales. Le second, en revanche, estompe faim et satiété en enflammant l'hypothalamus, **favorise les dépôts de graisse sur les viscères** générant stéatose, diabète, maladies cardio-vasculaires et néphropathie.



LABORATOIRE
PHILIPPE AUGUSTE

119, av. Philippe Auguste - 75011 PARIS
FRANCE - Tel. (33) 01 43 67 57 00
contact@labbio.net