

ADIPONECTINE : NOUVEAU MARQUEUR POTENTIEL DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES

Marie-Thérèse Berthier

Résidente en biochimie clinique
Programme DEPD, Université de Montréal
Département de biochimie
Hôpital Maisonneuve-Rosemont
mberthier.hmr@ssss.gouv.qc.ca

INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires (MCV) affectent aujourd'hui un grand nombre d'individus dans les pays occidentaux. En 2020, des prévisions placent ces maladies au premier rang des causes de mortalité à travers le monde (1). Cette incidence grandissante reflète en majeure partie un mode de vie néfaste et inadapté à l'organisme humain (manque d'exercice, mauvaise alimentation, tabagisme, stress). Ces maladies sont d'autant plus difficiles à contraindre qu'elles sont souvent multifactorielles, apparaissant lorsque plusieurs conditions environnementales et génétiques sont réunies. La composante environnementale des MCV est associée au mode de vie néfaste et aux états pathologiques qui en découlent tels que l'insulino-résistance, le diabète de type 2, l'obésité, l'hypertension, un état inflammatoire chronique, une dyslipidémie athérogène ou la présence d'un syndrome métabolique. C'est la susceptibilité génétique qui rend la personne plus ou moins sensible à la composante environnementale (2). L'apparition de la maladie est donc fonction de l'interaction entre l'exposition à un environnement donné et la génétique individuelle. Le traitement des MCV doit donc également tenir compte de toutes ces composantes. Aujourd'hui, les programmes de santé publique mettent l'accent non seulement sur le suivi et la thérapie des MCV, mais également sur leur prédiction et leur prévention. Les chercheurs sont donc à l'affût de nouvelles molécules ou de nouveaux gènes candidats pour rencontrer au moins un de ces objectifs et permettre aussi de mieux comprendre les mécanismes complexes de ces maladies.

Le tissu adipeux a longtemps été considéré, bien à tort, comme étant essentiellement un tissu de stockage des lipides. Aujourd'hui, on le reconnaît doté de fonctions cellulaires plus complexes et impliqué dans la régulation de signaux endocriniens tant paracrines qu'autocrines. Le tissu adipeux est capable d'exprimer et de sécréter plusieurs peptides biologiquement actifs regroupés sous le terme d'adipocytokines ou d'adipokines (3,4). Plusieurs de ces peptides se retrouvent à des taux sanguins plus élevés chez les patients atteints de MCV ou chez les individus présentant des facteurs de risque tels qu'une obésité ou une insulino-résistance (5-8). Depuis sa découverte en 1995, l'adiponectine, une des adipocytokines les plus abondantes sécrétées par le tissu adipeux, suscite un intérêt soutenu dans le domaine de la recherche cardiovasculaire (9). Cet intérêt est issu du fait qu'au fil des recherches, on a retrouvé l'adiponectine à la croisée de plusieurs voies métaboliques conduisant aux MCV. L'adiponectine se définit de plus en plus comme un facteur métabolique important dans les mécanismes sous-jacents à ces maladies que sont l'inflammation, l'athérosclérose, l'oxydation lipidique ou la sensibilité à l'insuline. De plus, contrairement à ce

qui est décrit pour la plupart des protéines impliquées dans les MCV, c'est une baisse de la concentration sanguine d'adiponectine qui est associée à la présence de MCV ou de pathologies associées (5,10,11). L'adiponectine semble donc bien positionnée en tant qu'éventuel nouveau marqueur cardiovasculaire. Vu l'ampleur des recherches des dernières années sur cette molécule, ce bref résumé ne se veut pas exhaustif. Il a pour objectif de susciter l'intérêt pour cette protéine en présentant les arguments qui plaident en faveur de l'ajout de l'adiponectine à la liste des nouveaux marqueurs de MCV.

L'ADIPONECTINE : UNE MOLÉCULE AUX MULTIPLES VISAGES

L'adiponectine est une protéine de 30 kD présentant plusieurs similitudes de structure avec la composante C1q du complément. Sa structure primaire entière comporte un peptide signal, un domaine *collagène-like* et une région globulaire C-terminale (9,12,13). Une forme de l'adiponectine comportant seulement la région globulaire peut se retrouver en faibles quantités dans le sang. L'adiponectine présente également une diversité au niveau de sa structure quaternaire en formant des multimères. Les monomères s'associent par des ponts disulfures et composent des trimères, hexamères ou multimères de bas (LMW pour *low molecular weight*, l'hexamère étant parfois considéré appartenir à cette classe), de moyen (MMW pour *medium molecular weight*) ou de haut (HMW pour *high molecular weight*) poids moléculaire. Toutes ces formes se retrouvent dans le sang, mais l'adiponectine circulerait le plus abondamment sous forme d'une protéine de poids moléculaire de 180 kD, donc un hexamère, ainsi que sous une forme dont le poids moléculaire est de 360 kD correspondant à une forme multimérique de 12 monomères (9,14,15).

Quelle est donc la forme active de l'adiponectine? Quelle forme reflète le mieux le statut de l'individu par rapport aux MCV? Plusieurs études ont tenté de répondre à ces questions. Mais les études épidémiologiques humaines ne donnent pas toujours des résultats facilement comparables. Jusqu'à récemment, seule la concentration totale de l'adiponectine était mesurée (RIA, EIA ou ELISA des compagnies B-Bridge International Inc, Alpco Diagnostic et Biocompare). Ces dosages ne sont encore effectués qu'en recherche. Au Québec, l'adiponectine est dosée chez l'humain dans le laboratoire du Dr Jean-Pierre Després à l'hôpital Laval à Québec à des fins de recherches épidémiologiques. De récentes et nouvelles méthodes de dosage, permettant de mesurer spécifiquement la forme multimérique, ont permis de postuler que les HMW seraient la forme active. Pajvani et al.

(16), en séparant les complexes d'adiponectine par ultracentrifugation, ont démontré que le ratio HMW/adiponectine totale (ratio R) reflétait le mieux les effets métaboliques favorables observés sur la sensibilité à l'insuline. Les concentrations de HMW et le ratio R ont été trouvés plus élevés chez les femmes par rapport aux hommes, alors que les concentrations de LMW étaient identiques chez les deux sexes (17). Mais ces données restent à être confirmées dans des cohortes plus grandes. En différenciant les formes plasmatiques de cette adipocytokine, les études populationnelles seront plus informatives quant à la détermination de la forme active et à une possible différence dans la proportion des différentes structures chez des sujets sains comparés à des patients avec ou à haut risque de MCV, permettant de déterminer des valeurs de références cliniquement utiles.

Au niveau de la recherche fondamentale, il reste encore beaucoup de travail à faire pour caractériser les mécanismes d'action de cette molécule. Un défaut d'assemblage en trimères pourrait occasionner une hypoadiponectinémie. Waki et al. (18) suggèrent qu'un défaut de multimérisation de l'adiponectine serait associé à un phénotype diabétique de type 2. Chez l'animal, les formes multimériques supérieures au trimère ont été montrées capables d'activer la voie de l'AMP-kinase, ce qui a pour effet de réduire la production hépatique de glucose et de triglycérides. Au contraire, dans les myocytes, la formation de multimères de taille supérieure au trimère ne semble pas aussi primordiale dans l'activation de l'AMP-kinase (18). Les différentes structures quaternaires de l'adiponectine auraient donc une action en partie spécifique au tissu.

FONCTIONS ET RÉGULATION

Deux récepteurs de l'adiponectine ont été identifiés et nommés adipoR1 et adipoR2. L'adipoR1 est retrouvé dans le muscle squelettique, alors que l'adipoR2 s'exprime plus fortement dans le foie. L'affinité pour les formes globulaires ou entières de l'adiponectine diffère selon le récepteur. L'adipoR1 a plus d'affinité pour l'adiponectine globulaire, alors que l'adipoR2 présente plus d'affinité pour l'adiponectine à séquence entière. La structure prédite de ces récepteurs contiendrait sept domaines transmembranaires, une extrémité C-terminale extracellulaire et une extrémité N-terminale intracellulaire. AdipoR1 et adipoR2 peuvent former des homodimères ou des hétérodimères *sur la membrane* cellulaire (19). Suite à la liaison de l'adiponectine à son récepteur, un signal est transmis via l'AMP-kinase et les PPAR alpha. Ce signal jouerait un rôle dans la capture du glucose et dans la régulation de la synthèse du cholestérol et de la lipogénèse (20). L'oxydation des acides gras serait également associée de manière positive et significative avec les concentrations d'adiponectine totale, de HMW et de LMW. Ces corrélations ne sont cependant statistiquement significatives que chez les hommes (17).

L'adiponectine présenterait ainsi des fonctions très variées en accord avec ses multiples visages. Elle inhiberait les effets délétères des LDL oxydées (21). En réponse à un stress ischémique, elle stimulerait l'angiogénèse par activation de la voie de signalisation AMP-kinase (22). Elle exercerait un effet anti-inflammatoire et antiathérogénique (23-24) et interviendrait dans la vasodilatation des vaisseaux sanguins, dans l'inhibition de la prolifération des cellules endothéliales et musculaires ainsi que dans l'inhibition de l'action de certaines molécules d'adhésion.

Il a récemment été montré que la souris knock-out pour le gène de l'adiponectine développe une hypertrophie cardiaque concentrique (25). Dans une autre étude, la diminution du poids corporel de souris suite à une administration intracérébro-ventriculaire d'adiponectine proviendrait d'une stimulation de la dépense énergétique et d'une potentialisation de l'effet de la leptine sur la thermogénèse et la perte de poids (26).

On connaît encore peu les mécanismes de régulation de l'adiponectine. Des agonistes des PPAR gamma augmenteraient son expression, alors que le TNF-alpha diminuerait sa concentration plasmatique (27). Des recherches sont en cours surtout sur sa régulation par des facteurs inflammatoires.

Les mécanismes d'action de l'adiponectine ne sont donc pas encore complètement élucidés, mais les recherches progressent rapidement, l'adiponectine étant une molécule « très à la mode » en recherche cardiovasculaire et diabétique (type 2). En parallèle, des données épidémiologiques reliant l'adiponectine aux MCV ou aux affections associées (insulinorésistance, obésité, hypertension artérielle, syndrome métabolique) se multiplient aussi et apportent leur contribution à la somme des connaissances sur cette protéine.

DONNÉES DES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Adiponectine, lipides et inflammation

Les niveaux sanguins de l'adiponectine ont été associés à des variations de concentration de certaines particules lipidiques. Une corrélation positive a été trouvée entre la concentration du HDL-cholestérol et celle de l'adiponectine totale (28,29) ou des HMW (17). La concentration en triglycérides est inversement et négativement associée à la variation de la concentration d'adiponectine totale (28,29) ou du ratio R (17). Les LMW ne sont par contre corrélées à aucune des variables du profil lipidique (17). L'adiponectine est aussi en relation avec une altération de la taille de certaines sous-classes de particules. En effet, des concentrations élevées d'adiponectine totale et de HMW sont associées à des taux plus importants de grosses particules HDL et à des concentrations réduites de grosses particules VLDL et de petites particules LDL, donc à un profil moins athérogène. De plus, le ratio R est positivement corrélé à la concentration de grosses particules LDL et HDL. Les corrélations où interviennent HMW et ratio R demeurent significatives même après ajustement pour des variables confondantes comme l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC) ou la glycémie à jeun. Pour ce qui est des concentrations d'adiponectine totale, la corrélation inverse avec les petites particules LDL disparaît après ajustement pour les mêmes variables, laissant présumer un effet associatif des concentrations d'adiponectine avec des variables de certains désordres métaboliques, comme l'insulinorésistance ou l'obésité (17). Les variations de HMW seraient donc associées à des variations dans les sous-classes de particules régissant un profil lipidique athérogène. Chez les enfants obèses, l'adiponectine pourrait aussi être un bon marqueur de la présence d'un syndrome métabolique. En effet, une faible concentration d'adiponectine est associée à une concentration basse de HDL-cholestérol et à un ratio triglycérides/HDL élevé (30). De plus, un lien significatif inverse existerait entre la concentration d'adiponectine totale et la concentration de la protéine C réactive (CRP), et ce, indépendamment de la sensibilité à l'insuline, de la présence d'obésité, de l'âge ou du sexe de l'enfant (30). Chez

l'adulte, l'association entre les concentrations de ces deux protéines demeure encore controversée, mais tend à être significative et négative (31-33). Il sera intéressant de suivre les études recherchant une association entre la concentration d'adiponectine et celle de certains autres marqueurs de l'inflammation. Enfin, cette adipocytokine a aussi été rapportée en relation avec la concentration du NT-proBNP, un marqueur de l'insuffisance cardiaque (29).

Adiponectine et obésité

Plusieurs critères peuvent définir l'obésité : les plis cutanés, le rapport taille/hanche, l'IMC, le tour de taille, etc. Un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m² est le critère le plus répandu pour classer les individus dans la catégorie « obèses ». Ce paramètre ne donne cependant que peu d'indices sur la distribution de la masse grasseuse. Un risque élevé de MCV pourrait être déterminé, en partie, grâce au diagnostic d'une obésité abdominale (tour de taille supérieur à 90 cm) ou d'une obésité viscérale (accumulation de tissu adipeux viscéral supérieure ou égale à 130 cm²). Il est à noter que le tour de taille est associé à l'accumulation de tissu adipeux viscéral (34). Chez des hommes caucasiens présentant une obésité viscérale, les concentrations d'adiponectine totale sont abaissées par rapport à des hommes non obèses ou à des hommes dont l'IMC est supérieur ou égal à 30 kg/m² mais sans obésité viscérale (28). Par conséquent, une concentration basse d'adiponectine totale serait associée à la présence d'un type particulier d'obésité, l'obésité viscérale. Lara-Castro et al. (17) ont obtenu des résultats concordants en mesurant chez un groupe de 68 sujets caucasiens mâles et femelles une forte corrélation inverse entre l'obésité abdominale définie surtout ici par le tour de taille et les concentrations d'adiponectine totale, de HMW ou du ratio R, mais pas avec la concentration de LMW. La corrélation était plus forte avec les HMW et le ratio R qu'avec l'adiponectine totale. Une accumulation de gras abdominal se refléterait ainsi sur les concentrations d'adiponectine totale et de certaines de ses formes quaternaires. Savoir si cette baisse de la concentration de l'adiponectine peut être réversible lors d'une perte de poids permettrait de déterminer si cette protéine a le potentiel pour devenir un marqueur de suivi de la perte de poids associée à une amélioration du profil lipidique. Les données sont actuellement très controversées notamment parce que les études ne divisent souvent pas leur cohorte en fonction du sexe ou parce que la localisation de la perte grasseuse, abdominale ou gynoïde, n'est pas considérée. De plus, différencier les formes d'adiponectine mesurées pourrait aider à l'acquisition d'un consensus sur cette question. Selon les données actuelles, les concentrations des HMW et MMW seraient plus élevées après la perte de poids (35). La concentration de l'adiponectine totale suit la même tendance que pour ces multimères mais la différence demeure non significative, alors que la concentration des LMW reste identique avant et après la perte de poids (35). Si ces résultats sont confirmés, la mesure des HMW pourrait devenir un bon marqueur de suivi de la perte de poids.

Adiponectine et sensibilité à l'insuline

Le diabète de type 2 et l'insulinorésistance sont connus comme des facteurs de risque importants de MCV. L'association entre les concentrations d'adiponectine totale et la sensibilité à l'insuline semblent de plus en plus se confirmer suite à des études démontrant qu'une concentration abaissée de cette adipocytokine est associée à une diminution de la sensibilité à l'insuline ou

à la présence d'un diabète de type 2 (36,37). Plus précisément, les concentrations d'adiponectine totale et des HMW sont plus faibles en présence d'insulinorésistance et se retrouvent encore plus abaissées en présence de diabète de type 2 (17).

Adiponectine et hypertension artérielle

Peu d'études épidémiologiques ont été effectuées sur une possible association entre l'adiponectine et l'hypertension artérielle. Dans une étude portant sur 68 sujets diabétiques et non diabétiques, aucune corrélation significative n'a été trouvée entre les concentrations d'adiponectine totale ou de ses différentes formes multimériques et la tension artérielle systolique ou diastolique (17). Par contre, chez une cohorte japonaise de 755 individus, la concentration d'adiponectine totale était plus basse lorsque les sujets étaient hypertendus (38). La corrélation négative trouvée entre les tensions artérielles systolique ou diastolique et la concentration totale d'adiponectine reste également significative avec ou sans la présence d'une insulinorésistance. Si d'autres études devaient confirmer cette relation, la concentration d'adiponectine pourrait devenir un marqueur de l'hypertension indépendant de la sensibilité à l'insuline.

Adiponectine et thérapies

Des études cliniques ont été effectuées pour déterminer l'effet de certains médicaments utilisés dans le traitement des MCV ou du diabète de type 2 sur les concentrations plasmatiques d'adiponectine. Lorsque les sujets diabétiques de type 2 sont traités avec une thiazolidinedione, une augmentation des concentrations d'adiponectine a été observée indépendamment des variations de glucose ou d'insuline (39). Les concentrations d'adiponectine sont également sensibles à ce traitement lorsque les sujets sont prédiabétiques ou présentent un syndrome métabolique (40). La fluvastatine seule ne semble pas agir sur la concentration de l'adiponectine totale chez des patients dyslipidémiques (41). Cependant, la combinaison de fénofibrate et d'atorvastatine serait efficace pour augmenter les taux d'adiponectine en présence d'hyperlipidémie (42). De même, une association de thiazolidinedione et de statine (rosyglitazone et atorvastatine) fait varier à la hausse les taux d'adiponectine chez des sujets diabétiques et dyslipidémiques (43). La concentration d'adiponectine pourrait donc refléter l'effet de certains médicaments sur le métabolisme de patients diabétiques ou affectés d'un syndrome métabolique.

Le Tableau 1 se veut un résumé des variations connues des concentrations des différentes formes d'adiponectine en fonction de pathologies ou d'états associés à un risque de maladies cardiovasculaires.

LE GÈNE DE L'ADIPONECTINE DANS LA PRÉDICTION DU RISQUE DE MCV

La prédiction d'un risque de MCV est fonction de l'interaction entre une susceptibilité génétique et un environnement passé et présent, propre à chacun. L'avènement de la génétique dans l'étude des maladies complexes, comme les MCV, force la médecine à se focaliser sur l'individu en le considérant dans son ensemble, c'est-à-dire ses gènes et son environnement. La composante génétique de la maladie cardiovasculaire est constituée de plusieurs gènes de susceptibilité, chacun de faible contribution, mais dont la résultante forme une composante

Tableau 1

Récapitulatif des variations connues des concentrations des différentes formes d'adiponectine en fonction de pathologies ou d'états associés à un risque de maladies cardiovasculaires.

Concentration d'adiponectine	Formes de l'adiponectine dosées	Pathologie ou état
Variable suivant le génotype et la nature de l'environnement	Adiponectine totale	Génotypes de <i>APM1</i> + environnement de l'individu
Diminution	Adiponectine totale, HMW, HMW/adiponectine totale	Sexe masculin
Diminution	Adiponectine totale	Inflammation
Diminution	Adiponectine totale, HMW	Dyslipidémie
Diminution	Adiponectine totale, HMW, MMW, HMW/adiponectine totale	Obésité (abdominale)
Augmentation ou constance	HMW, MMW, adiponectine totale	Perte de poids
Diminution	Adiponectine totale, HMW, HMW/adiponectine totale	Insulinorésistance
Diminution	Adiponectine totale, HMW	Diabète de type 2
Diminution ou constance	Adiponectine totale, HMW, LMW	Hypertension artérielle
Augmentation	Adiponectine totale	Diabète de type 2 + thiazolidinediones/statines

essentielle dans la définition des MCV. C'est en ce sens que les études d'associations génétiques apportent leur contribution à la construction de futurs algorithmes de prédiction du risque de MCV en étant impliquées dans l'établissement des sous-phénotypes de ces maladies et dans le raffinement de la classification des personnes à risque en sous-groupes d'individus. Le gène de l'adiponectine, appelé *APM1*, se situe sur le chromosome 3. Des gènes de susceptibilité pour le diabète de type 2 (44) ou le syndrome métabolique (45) ont été repérés sur ce chromosome. Le gène *ACDC*, déjà décrit comme un des gènes majeurs de la diabésité (obésité associée au diabète de type 2), n'est autre que le gène correspondant au domaine *collagen-like* de l'adiponectine (46). Depuis peu, le gène entier *APM1* a été séquencé et une série de polymorphismes ont été décrits sur des cohortes japonaises et caucasiennes diabétiques de type 2 (47), obèses (48) ou hypertendus (44). Plusieurs associations ont été établies entre certains polymorphismes ou entre certains haplotypes (bloc de polymorphismes) (47).

Sur une cohorte de 1727 sujets caucasiens, une modulation de la concentration d'adiponectine par certains haplotypes de *APM1* a été montrée indépendante, en partie, de variables comme la présence de diabète de type 2 ou de MCV. Un lien avec certaines composantes du syndrome métabolique a aussi été observé pour certains haplotypes (49). Une association entre le polymorphisme 276G>T et le diabète de type 2 dans des

cohortes japonaises et européennes a aussi été démontrée (50). Ce polymorphisme est très étudié et semble prometteur comme indicateur de risque de diabète de type 2. Dans une population d'hommes canadiens français provenant de la grande région de Québec, un séquençage du gène *APM1* a permis de trouver, en plus des polymorphismes c.45T>G et c.276G>T, deux nouvelles mutations dont la délétion -13752 delT. Les porteurs de la mutation 276T présentaient des taux de LDL-cholestérol élevés et de triglycérides contenus dans les HDL abaissés par rapport aux homozygotes 276G/G. Les porteurs d'une autre mutation, appelée 45T>G, avaient par contre une concentration d'adiponectine totale plus élevée que celle des homozygotes normaux 45T/T.

Afin de rechercher une possible interaction entre ces génotypes et un facteur environnemental comme l'obésité viscérale, les groupes génotypiques pour une mutation donnée sont divisés en sous-groupes d'individus en fonction de leur accumulation en graisse viscérale (supérieure ou égale à 130 cm² ou inférieure à 130 cm²). Les porteurs de c.45 G, de la mutation c.276T et les individus homozygotes pour l'allèle normal en position -13752 sur le promoteur présentent des concentrations similaires en apoB totale quelle que soit leur accumulation de graisse viscérale. Ainsi, ces individus ont des caractéristiques génotypiques sur *APM1* qui les rendent moins sensibles à la présence d'une obésité viscérale quant à leur concentration d'apoB totale.

Une interaction entre les génotypes de *APM1* et la présence d'insulinorésistance (concentration d'insuline à jeun supérieure ou égale à 80 pmol/l) a aussi été démontrée. Les porteurs de l'allèle -13752 delT ayant une insulinorésistance présentent des concentrations d'adiponectine plus faibles que ceux avec la mutation mais possédant une sensibilité normale à l'insuline. Par contre, les homozygotes normaux en position -13752 ont eux, des concentrations d'adiponectine dont la variation est indépendante de la présence d'une insulinorésistance. Par conséquent, des génotypes de l'adiponectine peuvent conférer une certaine susceptibilité à certaines caractéristiques de dyslipidémie athérogène. De plus, certains génotypes de l'adiponectine peuvent rendre un individu plus sensible à des facteurs environnementaux comme l'obésité viscérale ou l'insulinorésistance, modulant ainsi le risque de maladie cardiovasculaire (48).

Des polymorphismes dans le gène *APM1* seraient ainsi non seulement impliqués dans la susceptibilité à la dyslipidémie athérogène ou au diabète de type 2 mais interviendraient aussi dans la sensibilité plus ou moins grande à certains facteurs environnementaux (obésité, insulinorésistance) présents chez certains sujets, variant alors leur risque de MCV. Enfin, l'ère de la pharmacogénomique cardiovasculaire pourrait provoquer un intérêt accru pour la génétique de l'*APM1* et renforcer l'utilité clinique du dosage de l'adiponectine.

CONCLUSION

L'adiponectine apparaît en bonne place pour devenir un marqueur de MCV. Il est vrai que beaucoup d'interrogations demeurent, notamment, sur la confirmation de la forme active et dans le choix d'un dosage le plus représentatif de l'état du sujet. Les résultats épidémiologiques obtenus jusqu'ici devront être reproduits sur d'autres cohortes, en différenciant les formes d'adiponectine et peut-être en tenant compte, dans les populations étudiées, de la différence de risque cardiovasculaire selon le sexe. Les connaissances actuelles ne classent pas l'adiponectine comme un marqueur spécifique d'un désordre métabolique particulier mais plutôt comme un marqueur plus « global » de suivi reflétant l'état cardiovasculaire de l'individu dans son ensemble. L'adiponectine pourrait aussi devenir un marqueur de suivi de certaines affections associées aux MCV, et plus particulièrement, des composantes du syndrome métabolique. De plus, il faudra vérifier si la diminution de la concentration d'adiponectine précède ou est au contraire la conséquence des désordres métaboliques liés à ces maladies, afin de déterminer si cette protéine peut représenter un marqueur pour la prévention des MCV. D'un point de vue prédictif, certains des polymorphismes de *APM1* semblent avoir un impact intéressant sur le risque de MCV plaçant ce gène dans la liste des gènes candidats de susceptibilité à ces maladies. Enfin, connaître la concentration d'adiponectine pourrait aussi être utile dans le cadre de la pharmacogénomique cardiovasculaire, surtout si l'on considère certains polymorphismes de *APM1* ou des gènes codant pour les récepteurs de la protéine. L'adiponectine est une protéine qui pourrait susciter un grand intérêt dans les années à venir.

RÉFÉRENCES

1. Poirier P, Després JP. Obesity and cardiovascular disease. *Med Sci (Paris)* 2003;19:943-9.

2. Talmud PJ, Humphries SE. Gene:environment interaction in lipid metabolism and effect on coronary heart disease risk. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:149-54.
3. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:327-32.
4. Funahashi T, Nakamura T, Shimomura I, Maeda K, Kuriyama H, et al. Role of adipocytokines on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity. *Intern Med* 1999;38:202-6.
5. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin 6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4196-200.
6. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002;105:804-9.
7. Samad F, Loskutoff DJ. Tissue distribution and regulation of plasminogen activator inhibitor-1 in obese mice. *Mol Med* 1996;2:568-82.
8. Samad F, Yamamoto K, Pandey M, Loskutoff DJ. Elevated expression of transforming growth factor-beta in adipose tissue from obese mice. *Mol Med* 1997;3:37-48.
9. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995;270:26746-9.
10. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1930-5.
11. Comuzzie AG, Funahashi T, Sonnenberg G, Martin LJ, Jacob HJ, Black AE et al. The genetic basis of plasma variation in adiponectin, a global endophenotype for obesity and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4321-5.
12. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996;271:10697-703.
13. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221:286-9.
14. Tsao TS, Murrey HE, Hug C, Lee DH, Lodish HF. Oligomerization state-dependent activation of NF-kappa B signaling pathway by adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30). *J Biol Chem* 2002;277:29359-62.
15. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79-83.
16. Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003;278:9073-85.
17. Lara-Castro C, Luo N, Wallace P, Klein RL, Garvey WT. Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster. *Diabetes* 2006;55:249-59.
18. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S, et al. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem* 2003;278:40352-63.

19. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;423:762-9.
20. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxydation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002;8:1288-95.
21. Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin: A novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2563-8.
22. Shibata R, Ouchi N, Kihara S, Sato K, Funahashi T, Walsh K. Adiponectin stimulates angiogenesis in response to tissue ischemia through stimulation of amp-activated-protein kinase signaling. *J Biol Chem* 2004;279:28670-4.
23. Stefan N, Stumvoll M, Vozarova B, Weyer C, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Plasma adiponectin and endogenous glucose production in humans. *Diabetes Care* 2003;26:3315-9.
24. Kawanami D, Maemura K, Takeda N, Harada T, Nojiri T, Imai Y, et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;314:415-9.
25. Shibata R, Ouchi N, Ito M, Kihara S, Shiojima I, Pimentel DR, et al. Adiponectin mediated modulation of hypertrophic signals in the heart. *Nat Med* 2004;10:1384-9.
26. Qi Y, Takahashi N, Hileman SM, Patel HR, Berg AH, Pajvani UB, et al. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat Med* 2004;10:524-9.
27. Hulver MW, Saleh O, MacDonald KG, Pories WJ, Barakat HA. Ethnic differences in adiponectin levels. *Metabolism* 2004;53:1-3.
28. Cote M, Mauriege P, Bergeron J, Almeras N, Tremblay A, Lemieux I, et al. Adiponectinemia in visceral obesity: impact on glucose tolerance and plasma lipoprotein and lipid levels in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1434-9.
29. Von Eynatten M, Hamann A, Twardella D, Nawroth PP, Brenner H, Rothenbacher D. Relationship of adiponectin with markers of systemic inflammation, atherogenic dyslipidemia, and heart failure in patients with coronary heart disease. *Clin Chem* 2006;52:853-9.
30. Winer JC, Zern TL, Taksali SE, Dziura J, Cali AM, Wollschlaeger M et al. Adiponectin in childhood and adolescent obesity and its association with inflammatory markers and components of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; epub.
31. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S, et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:134-41.
32. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Cir Res* 2005;96:939-49.
33. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003;107:671-4.
34. Despres JP, Lamarche B. Effects of diet and physical activity on adiposity and body fat distribution: implications for the prevention of cardiovascular disease. *Nutr Res Rev* 1993;6:137-59.
35. Bobbert T, Rochlitz H, Wegewitz U, Akpulat S, Mai K, Weickert MO, et al. Changes of adiponectin oligomer composition by moderate weight reduction. *Diabetes* 2005;54:2712-9.
36. Weiher C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1930-5.
37. Daimon M, Oizumi T, Saitoh T, Kameda W, Hirata A, Yamaguchi H, et al. Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese Population: the Funagata study. *Diabetes Care* 2003;26:2015-20.
38. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension* 2004;43:1318-23.
39. Otto C, Otto B, Goke B, Pfeiffer AF, Lehrke M, Vogeser M, Spranger J, et al. Increase in adiponectin levels during pioglitazone therapy in relation to glucose control, insulin resistance as well as ghrelin and resistin levels. *J Endocrinol Invest* 2006;29:231-6.
40. Kim SG, Ryu OH, Kim HY, Lee KW, Seo JA, Kim NH, et al. Effect of rosiglitazone on plasma adiponectin levels and arterial stiffness in subjects with prediabetes or non-diabetic metabolic syndrome. *Eur J Endocrinol* 2006;154:433-40.
41. Somez A, Dogru T, Tasci I, Yilmaz MI, Pinar MNaharci I, et al. The effect of fluvastatin on plasma adiponectin levels in dyslipidaemia. *Clin Endocrinol* 2006;64:567-72.
42. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Chung WJ, Ahn JY, Seo YH, et al. Additive beneficial effects of fenofibrate combined with atorvastatin in the treatment of combined hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1649-53.
43. Chu CS, Lee KT, Lee MY, Su HM, Voon WC, Sheu SH, et al. Effects of rosiglitazone alone and in combination with atorvastatin on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2006;97:646-50.
44. Vionnet N, Hani El-H, Dupont S, Gallina S, Francke S, Dotti S, et al. Genomewide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites : evidence for a novel susceptibility locus for early onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2-diabetes locus on chromosome 1q21-q24. *Am J Hum Genet* 2000;67:1470-80.
45. Kissebah AH, Sonnenberg GE, Myklebust J, Goldstein M, Broman K, et al. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:14478-83.
46. Vasseur F, Helbecque N, Lobbens S, Vasseur-Delannoy V, Dina C, Clement K, et al. Hypoadiponectinaemia and high risk of type 2 diabetes are associated with adiponectin-encoding (ACDC) gene promoter variants in morbid obesity: evidence for a role of ACDC in diabetes. *Diabetologia* 2005;48:892-9.
47. Vasseur F, Helbecque N, Dina C, Lobbens S, Delannoy V, Gaget S, et al. Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type2 diabetes in French Caucasians. *Hum Mol Genet* 2002;11:2607-14.
48. Berthier MT, Houde A, Cote M, Paradis AM, Mauriege P, Bergeron J, et al. Impact of adiponectin gene polymorphisms on plasma lipoprotein and adiponectin concentrations of viscerally obese men. *J Lipid Res* 2005;46:237-44.

49. Heid IM, Wagner SA, Gohlke H, Iglseder B, Mueller JC, Cip P, et al. Genetic architecture of the APM1 gene and its influence on adiponectin plasma levels and parameters of the metabolic syndrome in 1,727 healthy Caucasians. *Diabetes* 2006;55:375-84.
50. Vasseur F, Lepretre F, Lacquemant C, Froguel P. The genetics of adiponectin. *Curr Diab Rep* 2003;3:151-8.

ABRÉVIATIONS

MCV :	maladies cardiovasculaires
IMC :	indice de masse corporelle
HMW :	multimères de l'adiponectine de haut poids moléculaire
MMW :	multimères de l'adiponectine de poids moléculaire moyen
LMW :	multimères de l'adiponectine de bas poids moléculaire
PPAR :	<i>peroxisome proliferator-activated receptors</i>
Ratio R :	ratio HMW/adiponectine totale