

N° d'ordre : 177/2024-C/SB

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediène
Faculté des Sciences Biologiques



Thèse de DOCTORAT

Présentée pour l'obtention du grade de :

DOCTORAT DE TROISIEME CYCLE (LMD)

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Alimentaires

Spécialité : Nutrition et Diététique dans les Pathologies Humaines

Par

CHELLALI Souad

Thème

RELATION DIABETE DE TYPE 2 - INCRETINES :
Evaluation des effets cardiométaboliques du Glucagon Like Peptide -1
Chez le patient diabétique Algérien

Soutenue publiquement, le 30/11/2019, devant le jury composé de :

M. M. KHALDOUN	Professeur	à l'USTHB, Alger	Présidente
M. E. KOCEIR	Professeur	à l'USTHB, Alger	Directeur de thèse
M. L. GRIENE	Professeur	au CPMC-Hôpital Mustapha, Alger	Co-Directeur
M. A. BOUDIBA	Professeur	au CHU Mustapha Bacha, Alger	Examinateur
M. L. PIERONI	Professeur	au CHU Lapeyronie, Montpellier, France	Examinatrice
M. N. OMARI	Professeur	à l'USTHB, Alger	Examinatrice

Remerciements

Je tiens à remercier vivement Monsieur le Professeur **ElHadj-Ahmed KOCEIR**, mon directeur de thèse, pour sa disponibilité, sa gentillesse malgré ses multiples tâches. Il s'est impliqué avec enthousiasme et esprit de responsabilité à tous les niveaux de conception des travaux de recherche qui ont abouti à la rédaction de cette thèse et, particulièrement la publication de mon travail dans le journal *Annales de Biologie Clinique*. Qu'il trouve ici, l'expression de ma gratitude et de ma reconnaissance. Le Pr Koceir est également responsable de notre école doctorale de Nutrition et Diététique dans les Pathologies Humaines et chef de l'équipe de Bioénergétique et métabolisme intermédiaire à la faculté des sciences biologiques de l'USTHB.

Je remercie Mme le professeur **Mounira KHALDOUNE**, spécialiste en Physiologie endocrinienne, d'avoir accepté de présider mon jury de thèse malgré ses multiples occupations. Ce geste est un honneur pour moi. Veuillez agréer, l'expression de ma plus haute considération.

Je remercie Madame le Professeur **Naïma OMARI**, spécialiste en Physiologie métabolique et histopathologie, d'avoir accepté d'examiner cette thèse. Je vous remercie pour toutes les remarques utiles que vous m'avez données pour la clarté du document final. Trouvez ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A madame le docteur **Laurence PIERONI**, Professeur de Pharmacie, spécialiste en Biochimie et Hormonologie au CHU Lapeyronie de Montpellier, et rédactrice en chef de la revue *Annales de Biologie Clinique*, reconnue pour son notoriété dans le domaine médical. Nous tenons vivement à lui exprimer tous nos plus vifs remerciements d'avoir accepté de faire le déplacement de France pour examiner le travail de cette thèse. Vous serez toujours la bienvenue en Algérie.

Je remercie sincèrement Monsieur le Professeur **Aïssa BOUDIBA**, chef de service de Diabétologie au CHU Mustapha Bacha d'Alger, pour m'avoir accueillie dans son service, et de m'avoir permis de réaliser ma thèse dans les meilleures conditions. Qu'il trouve ici toute ma reconnaissance pour sa grande compétence dans le domaine de la diabétologie.

*Je remercie Monsieur le Professeur **Lakhdar GRIENE**, mon co-directeur de thèse, chef de service d'hormonologie-CPMC, pour m'avoir accueillie dans son laboratoire, et de m'avoir permis de réaliser tous les dosages et parfois très coûteux des différents paramètres biochimiques de cette thèse. Qu'il trouve ici mes plus sincères remerciements.*

Je remercie tous les collègues doctorants de la faculté des sciences biologiques. Je remercie, les patients qui ont accepté de participer à ce projet et sans lesquels ce travail n'aurait pas pu aboutir. Pour finir, je dédie cette thèse à tous ceux qui me sont chers et pour tout l'amour qu'il me porte :

A ma Famille, Merci d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir accompagné et soutenue tout au long de mes années d'étude. Je suis fière d'appartenir à cette très grande et belle famille. A mon époux, Pour sa patience, compréhension, encouragements, soutient moral et gestes d'affection.

TABLE DES MATIERES

PAGE

ABREVIATIONS.....	6
INTRODUCTION GENERALE	
A. PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS	
B. REVUE DE LA LITTERATURE	
I. SYNDROME CARDIOMETABOLIQUE.....	13
1. Historique.....	13
2. Définitions du Syndrome métabolique (SCM)	14
2.1. Définition du SCM par l'Organisation Mondiale de la Santé.....	14
2.2. Définition du SCM par l' <i>European Group for the Study of Insulin Resistance</i>	15
2.3. Définition du SCM par la NCEP-ATP III.....	16
2.4. Définition du SCM par l'A.A.C.E.....	17
2.5. Définition du SCM par l'American Heart Association (AHA).....	18
2.6. Définition du SCM par l' <i>International Diabetes Federation (IDF)</i>	18
2.7. Définition du SCM par la « <i>Québec Cardiovascular Study</i> ».....	19
2.8. Harmonisation de la définition du SCM.....	20
3. Facteurs de risques initiaux du SCM.....	22
3.1. Insulinorésistance.....	22
3.1.1. Historique de l'insulinorésistance liée au SCM.....	22
3.1.2. Définition de l'insulinorésistance.....	23
3.1.3. Insulinorésistance et autres nouveaux facteurs de risque cardiovasculaires.....	23
3.2. Intolérance au glucose.....	23
3.3. Graisses dans le syndrome métabolique.....	24
3.3.1. Acides gras saturés et masse grasse corporelle.....	24
3.4. Tissu adipeux viscéral et insulinorésistance.....	25
3.4.1. Effets des adipokines.....	25
3.5. Insulinorésistance et inflammation.....	26
3.6. Cas des sujets normopondéraux mais métaboliquement obèses.....	27
3.7. Pathologies cardiovasculaires dans le syndrome métabolique.....	27
4. Syndrome inflammatoire lié à la masse grasse et SCM.....	28
5. Traitement du syndrome SCM.....	29
II- DIABETE DE TYPE 2 : rôle de l'insulinorésistance.....	29
1. Epidémiologie.....	29
2. Définition et Physiopathologie.....	30
2.1. Insulinorésistance et troubles d'insulinosécrétion dans le DT2.....	31
2.1.1. Mode de sécrétion d'insuline.....	31
2.1.2. Signalisation de l'insuline.....	33
2.1.2.1. Voie de la PI3 kinase.....	33
2.1.2.1. Voie des MAPK.....	33
2.1.3. Tissus insulino et non insulinodépendants.....	34
2.1.4. Transporteurs de glucose.....	35

2.2. Effets physiologiques de l'insuline.....	35
2.3. Rôle des incrétines dans la physiopathologie du diabète.....	36
2.4. Troubles d'insulinosécrétion dans le DT2.....	38
2.5. Insulino-résistance dans le DT2.....	39
2.5.1. Insulinorésistance et utilisation périphérique du glucose.....	39
2.5.2. Insulinorésistance et troubles de production hépatique de glucose.....	40
III- INCRETINES : rôle du Glucagon-like peptide 1 (GLP-1).....	44
1. Historique et généralités.....	44
2. Synthèse, Sécrétion et dégradation du GLP-1.....	45
2.1. Synthèse du GLP-1.....	45
2.2. Sécrétion du GLP-1.....	46
2.2.1. Régulation de la sécrétion du GLP-1.....	47
2.2.2. Mécanismes de sécrétion du GLP-1.....	48
2.2.3. Le récepteur du GLP-1 et sa signalisation.....	49
2.3. Dégradation du GLP-1.....	50
3. Effets physiologiques du GLP-1.....	50
3.1. Effets sur le pancréas.....	51
3.1.1. Voie de signalisation induite par le GLP-1 sur la sécrétion d'insuline.....	51
3.1.2. Inhibition de la sécrétion de glucagon.....	52
3.2. Effets extra pancréatiques du GLP-1.....	52
3.2.1. Effet du GLP-1 cérébral sur les neurones de l'hypothalamus.....	52
3.2.2. Effets du GLP-1 sur la fonction cardiaque.....	52
3.2.3. Effets sur le tractus gastro-intestinal.....	53
3.2.4. Effets sur le tissu adipeux et le musculaire.....	53
3.3. Effets sur le foie.....	53
IV- STEATOSE HEPATIQUE NON ALCOOLIQUE ou NAFLD.....	54
1. Definition.....	54
2. Facteurs de risque de la NAFLD.....	56
2.1. Age.....	56
2.2. Sexe.....	56
2.3. Ethnie.....	56
2.4. Obésité et les facteurs de risque métabolique.....	56
2.5. Héritéité.....	57
2.6. Autres facteurs de risque.....	57
3. Physiopathologie de la NAFLD.....	57
3.1. NAFLD et Apport alimentaire.....	57
3.2. NAFLD et Lipolyse du tissu adipeux.....	58
3.3. NAFLD et Lipogenèse hépatique.....	58
3.4. NAFLD et Beta-oxydation mitochondriale.....	59
3.5. NAFLD et lipoprotéines VLDL.....	61
V- ADIPO-CYTOKINES.....	61
1. ADIPOKINES.....	61
1.1. Leptine.....	61
1.1.1. Structure et sécrétion.....	61
1.1.2. Récepteurs à la leptine.....	62

1.1.3. Voie de signalisation de la leptine.....	62
1.1.4 Effets centraux physiologiques de la leptine.....	63
1.1.5 Effets périphériques physiologiques de la leptine.....	64
1.2. Adiponectine.....	67
1.2.1. Structure et synthèse.....	68
1.2.2. Régulation de la sécrétion de l'adiponectine.....	68
1.2.3. Récepteurs de l'adiponectine.....	68
1.2.4. Voie de signalisation induite par l'adiponectine.....	69
1.2.5. Effets physiologiques de l'adiponectine.....	70
1.3. Résistine.....	74
1.3.1. Structure et sécrétion de la résistine.....	74
1.3.2. Récepteurs et voies de signalisation de la résistine.....	75
2. CYTOKINES PRO-INFLAMMATOIRES.....	76
2.1. Facteur de nécrose tumorale α ou TNF- α	76
2.1.1. Synthèse et sécrétion du TNF- α	76
2.1.2. Récepteur et voie de signalisation du TNF- α	77
2.2. Interleukine-6 (IL-6)	79
2.2.1. Synthèse et sécrétion de l'IL-6.....	79
2.2.2. Récepteur et voie de signalisation de l'IL-6.....	79
MATERIEL ET METHODES	84
1. CONTEXTE CLINIQUE.....	85
1.1. Patients et méthodes.....	85
1.2. Critères d'inclusion.....	85
1.3. Critères d'exclusion.....	85
1.4. Fiches de renseignements et bilan clinique.....	85
1.5. Diagnostic radiologique de la NAFLD.....	86
1.6. Diagnostic histo-pathologique de la NAFLD.....	86
1.7. Dépistage des facteurs de risques cardiovasculaires du Syndrome Cardiométabolique...	87
1.8. Calcul de l'index de HOMA.....	87
2. CONTEXTE BIOLOGIQUE	
2.1. Analyses des paramètres biochimiques et méthodes de dosage.....	88
2.1.1. Glucose.....	88
2.1.2. Hémoglobine glyquée.....	88
2.1.3. Insuline.....	89
2.1.4. Triglycérides.....	89
2.1.5. Cholestérol total.....	89
2.1.6. Cholestérol-HDL.....	90
2.1.7. Calcul du cholestérol-LDL.....	90
2.1.8. Aspartate aminotransférase (ASAT).....	90
2.1.9. Alanine aminotransférase (ALAT).....	91
2.1.10. Fer.....	91
2.1.11. Ferritine.....	91
2.1.12. Protéine C-Réactive ultra-sensible (CRP _{us}).....	92

2.1.13. Phosphatase alcaline.....	92
2.1.14. Gama-Glutamyl transférase (γ GT).....	92
2.1.15. Bilirubine totale.....	93
2.2. Détermination du Glucagon-likez peptide 1 (GLP-1).....	93
2.3. Adipokines.....	94
2.3.1. Leptine.....	94
2.3.2. Adiponectine.....	94
2.3.3. Résistine.....	95
2.4. Cytokines pro-inflammatoires.....	95
2.4.1. Dosage du TNF- α (<i>Tumor necrosis factor-alpha</i>).....	95
2.4.2. Dosage de l'interleukine-6 (IL-6).....	96
2.5. Mesure de la pression artérielle.....	96
3. ANALYSE STATISTIQUE.....	96
RESULTATS.....	97
DISCUSSION GENERALE.....	106
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	116
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	117
RESUME EN FRANCAIS.....	162
RESUME EN ANGLAIS.....	163
ملخص (RESUME EN ARABE).....	164
INDEX DES TABLEAUX.....	165
INDEX DES FIGURES.....	166
LISTE DES TRAVAUX PRESENTES A L'APPUI DE CETTE THESE.....	167

ABBREVIATIONS

4-AAP: Amino-4 phénazone
4-NPP: 4-nitrophényl-phosphate ester incolore
AACE: American Association of Clinical Endocrinologists
Ac : Adénylate cyclase
ACC : Acétyl-CoA carboxylase
Ach: Acétylcholine
ADA: American Diabetes Association
AGNE : Acides gras non estérifiés ou libres
ADN: Acide désoxyribonucléique
ADP: Adenosine diphosphate
AGL : Acides gras libres ou non estérifiés
AGNE: Acides gras libres non estérifiés
AHA: American Heart Association
ALAT: Alanine aminotransferase
ALP: Phosphatase alcaline
AMPC: Adénosine monophosphate cyclique
AMPK : AMP activated protein kinase
ApoB : Apolipoprotéines B
APPL1 : Adaptator protein containing pleckstrin homology domain, phosphotyrosin binding domain and leucine zipper motif
ARNm: Acide ribonucléique messenger
ASAT: aspartate aminotransférase
ATP: Adenosine triphosphate
ATPIII: Adult treatment panel III
BT: Bilirubine totale
Ca: Calcium
ChREBP: Carbohydrate response element binding protein
CD36: Cluster of differentiation 36
CPT1 : carnitine palmitoyl transférase-1
CRP_{us} : Protéine C réactive ultra sensible
CT : Cholestérol total
DHA: Acide docosahexaénoïque
DNID : Diabète non insulino dépendant
DPP-IV : Dipeptidyl-peptidase-IV
DT2 : diabète sucré de type 2
ECL: Electrochimiluminescence
EDHF: Endothélium derived hyperpolarizing factor
EDTA: Éthylènediaminetétraacétique
EGIR: European Group for the Study of Insulin Resistance
ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay ou dosage enzymatique par immunoadsorption
EPA: Acide eicosapentaénoïque
ERK: Extracellular signal regulated kinase
ESH/ESC: European Society of Hypertension / European Society of Cardiology
FAS: Fatty acid synthase
FABP 4: Fatty Acid-Binding Protein 4
FATP 5: Fatty acid transport protein 5
FPIA : Fluorescence Polarization Immunoassay

FRCV : facteurs de risque cardiovasculaires
GABA : Acide γ -aminobutyrique
G6Pase : Glucose 6-phosphatase
GDP : Guanosine diphosphate
GGT : Gama-Glutamyl transférase
GIP : glucose-dependent insulintropic polypeptide
GLP-1 : Glucagon-like peptide-1
GLUT : Glucose Transporter
GNG : Gluconéogenèse
GPCR: G protein-coupled receptor
Grb2: Growth factor receptor-bound protein 2
GRP: Gastrin-Releasing Peptide
GSK3: Glycogène synthase kinase 3
GTP: Guanosine triphosphate
H: Hanche
HbA1c: Hémoglobine glycosylée
HDL: High density lipoprotéine
HE : Barrière hémato-encéphalique
HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale
HMG-CoA : Hydroxy-méthyl-glutaryl-Coenzyme A
HMW : Haut poids moléculaire
HOMA : Homeostasis model assessment
HRP : HorseRadish Peroxidase
HTA : Hypertension artérielle
ICD: International classification of diseases.
IDF: International Diabetes Federation
IGF-1: Insulin-like growth factor-1
IKK β : Inhibitor Kappa B Kinase
IL : Interleukine
IMC : Indice de masse corporelle
INSP : Institut national de santé publique
IP2 : Intervening peptide 2
IRMA : Immunoradiometric assay ou méthode immunoradiométrique
IRS: Insulin receptor substrat
J: Jeûne
JAK: Janus kinase
K : Potassium
L/A : Rapport leptine/adiponectine
LCR: Liquide céphalorachidien
LDH: Lactico-déshydrogénase
LDL: Low density lipoprotéine
LKB 1: Liver kinase B1
LMW: faible poids moléculaire
Lp (α): Lipoprotéine (α)
L-PK: Liver pyruvate kinase
LPL: Lipoprotéine-lipase
LPS: Lipopolysaccharide
LXR: Liver X receptor
MAPK: Mitogen activated Phosphorylated kinases
MCV : Maladies cardio-vasculaires

MDH : Malate déshydrogénase
MEIA : Microparticle Ezyme Immunoassay
MGC: Masse Grasse corporelle
MONW: Metabolically obese normal-weight
Na: Sodium
NADH: Nicotinamide adenine dinucléotide
NAFLD: non alcoholic fatty liver disease
NASH: Stéatohépatite non-alcoolique
NCEP: National Cholesterol Educational Programme – Adult treatment III
NFkB: Nuclear factor-kB
NO: Monoxyde d'azote
NTS : noyau du tractus solitaire
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PA : Pression artérielle
PAD : Pression artérielle diastolique
PAIF-1: Plasminogen-activator inhibitor factor 1
PAS : Pression artérielle systolique
PC1/3 : Prohormonee convertase 1/3
PDK1/2 : Phosphatidylinositol-dependent kinase 1/2
PEG : polyéthylène glycol
PEPCK : Phosphoénolpyruvate carboxykinase
PHG : Production hépatique de glucose
PI3K: Phosphatidyl inositide -3 kinase
PIP3: Phosphatidyl inositol 3, 4, 5-triphosphate
PKA: Protéine kinase A
PKB: Protéine kinase B
PM: Poids moléculaire
PP: Postprandial
PPAR: Peroxisome Proliferator Activated Receptors
PS: Peptide signal
QCS : Québec Cardiovascular Study
RI : Récepteur de l'insuline
RTH : Rapport tour de taille / tour de hanche
SCM : Syndrome cardio-métabolique
SGLT : Sodium Glucose Transporter
SH2 : Src homology 2
SHP2 : SH2 domain protéin tyrosine phosphatase-2
SKK: Système kalllicréine-kinine
SNP : Polymorphismes mononucléotidiques
SOCs : Suppressor of cytokine signalling
SOS: Son of sevenless
SREBP-1c: Sterol regulatory element binding protein 1c
STAT: Signal transducer and activator of transcription
T : Taille
TA : Tissu adipeux
TACE : matric metalloprotease TNF alpha converting enzyme
TAV : Tissu adipeux viscéral
TCA: Trouble du comportement alimentaire
TG : triglycérides
TH: tour de hanche

TINIA: Turbidimetric Inhibition ImmunoAssay
TLR4: Toll-like receptor-4
TNF α : Tumor necrosis factor alpha
TT: Tour de taille
TTAB : Bromure de tétra décyltriméthyl ammonium
TZD: Thiazolidinediones
VLDL: Very Low density lipoprotein

INTRODUCTION

A. Problématique et objectifs

La triade entre diabète de type 2 (DT2), stéatose hépatique non alcoolique ou *Non-alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) et inflammation adipocytaire, entretient un état physiopathologique critique, subtil (**Yilmaz et al, 2014**), et devient plus complexe lorsqu'elle est associée au trouble de sécrétion des incrétines (**Scheen, 2014**). Ces différentes relations sont très peu décrites dans la littérature ou souvent incomplètement élucidées. Parmi la famille des incrétines, le Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) a été le plus étudié pour ses multiples effets physiologiques entéro-hormonaux. Les plus cruciaux ont d'ailleurs fait l'objet de cibles pharmacologiques, ouvrant la voie à de nouvelles classes thérapeutiques d'anti-diabétiques, tels le Liraglutide et l'Exanatide (**Tian et al, 2018 ; Kenny et al, 2010**).

Le GLP-1 est produit via l'expression du gène codant le pro-glucagon, sécrété par les cellules L entéro-endocrines duodéno-jéjunales. Il est libéré en réponse à l'ingestion de nutriments, particulièrement les glucides et les lipides monoinsaturés. La demi-vie du GLP-1 plasmatique est très courte (2 minutes), car il est inactivé rapidement par la dipéptidyl peptidase IV (DPP-IV). Le GLP-1 se lie à ses récepteurs spécifiques cellulaires heptahéliques couplés à l'activation de l'adénylate-cyclase qui stimule la synthèse d'AMP cyclique via la voie de signalisation de la protéine kinase A - glucose dépendante (**Holz, 2004**). Les récepteurs du GLP-1 s'expriment dans différents tissus tels que pancréas, foie, cœur, poumon, tissu adipeux, muscle lisse, rein et cerveau (hypothalamus).

Le GLP-1 exerce plusieurs effets physiologiques dont la satiété, en freinant la vidange gastrique. Il potentialise l'insulinosécrétion post prandiale avec plus de 70% des effets insulinothropes sans hypoglycémie (le GLP-1 n'a pas d'action directe sur la sécrétion d'insuline en absence de glucose), et inhibe la libération du glucagon (**Andersen et al, 2018**). La majorité des travaux qui ont exploré les relations entre NAFLD et DT2 ont décrit séparément les associations DT2-NAFLD (**Lallukka et al, 2016**); DT2-GLP-1 (**Gupta et al, 2017**) et NAFLD- GLP-1 (**Armstrong et al, 2016**). Ces interactions ont été le plus souvent liées à l'insulinorésistance hépatique (**Birkenfeld et al, 2014**) et les marqueurs du syndrome métabolique. L'ensemble des méta-analyses publiées confirme la prévalence de la NAFLD dans le DT2, et mentionne que l'hyperactivité du tissu adipeux viscéral est celle qui a été la plus incriminée dans la genèse des désordres métaboliques en rapport avec la dysfonction

hépatique et les troubles vasculo-inflammatoires (**Tchernof et al, 2013**). Cependant, durant la dernière décennie, les travaux publiés suggèrent que le véritable *primum movens* des dysfonctionnements physiologiques observés au cours de la NAFLD et du DT2 trouvent leur origine au niveau du tractus gastro-intestinal car le flux de sécrétion du GLP-1 devient inapproprié (**Zarrinpar et al, 2012**), avec implication du microbiote (**Bischoff et al, 2017**).

Le concept d'axes anatomiques physiologiques entre les organes a permis d'éclaircir les mécanismes impliqués. En effet, le tube digestif entretient des interactions multiples avec d'autres organes, tels que le pancréas endocrine (entéro-insulaire via la prolifération des cellules bêta et l'inhibition de leur apoptose) (**Ranganath et al, 2008**), le foie (entéro-hépatique via l'atténuation de la néoglucogenèse et la stimulation de la glycogénogenèse) (**Vischers et al, 2013**), le tissu adipeux (entéro-adipocytaire via la réduction du flux des acides gras libres) (**Musso et al, 2009**) et le cerveau (entéro-cérébro spinale via les effets physiologiques du nerf vague) (**Latorre et al, 2016**). Dans la famille des adipokines : la leptine, l'adiponectine et la résistine sont celles qui ont été les plus incriminées dans la coexistence DT2-NAFLD (**Hui et al, 2013**) via la modulation des incrétones (**Cox et al, 2018**). Le processus inflammatoire vient se greffer à cette association de dysglycémies et de stéatose, activé par la voie de signalisation des cytokines pro-inflammatoires du TNF α (*Tumor Necrosis factor alpha*) (**Nielsen et al, 2013**) et des interleukines, particulièrement l'IL6 (**Donath et Konrad, 2018**).

L'objectif de cette thèse est de mettre en évidence la relation entre le profil de sécrétion du GLP-1 et les facteurs de risque cardiovasculaires retrouvés chez le patient diabétique de type 2 atteint d'une stéatose hépatique non alcoolique ou non. Parallèlement, nous aborderons l'hypothèse si le GLP-1 peut être considéré comme un biomarqueur modulateur de transition entre la NAFLD isolée et le DT2. Les effets pléiotropes du GLP-1 seront argumentés vis-à-vis des marqueurs du syndrome métabolique et les concentrations sériques en adipokines et cytokines pro inflammatoires. Très peu d'études décrivent ces interactions, motivant l'exploration de cet aspect de la question.

B. REVUE DE LA LITTERATURE

I - SYNDROME CARDIOMETABOLIQUE

1. Historique

Plusieurs dénominations ont été proposées pour le SCM. En 1988, Reaven crée le terme de syndrome X pour désigner une constellation d'anomalies liées à l'insulinorésistance et à l'hyperinsulinémie. Il en résulte un mécanisme de compensation face à la résistance cellulaire vis-à-vis de l'action de l'insuline : excès pondéral, une diminution de la tolérance au glucose, une hypertriglycémie, un abaissement du taux de cholestérol HDL et une hypertension artérielle (**Reaven, 1988**).

Par la suite le SCM a été dénommé : syndrome d'insulinorésistance, syndrome métabolique, Quatuor mortel, pluri- ou poly-métabolique. Cependant, **Kylin** en 1923 décrit un syndrome associant hypertension artérielle, hyperglycémie, et l'hyperurécémie (**Abate et al, 2004**), mais n'insiste pas sur le caractère androïde de l'obésité. Et dès 1956, Vague a mis l'accent sur la relation étroite entre obésité « masculine », diabète sucré, goutte et athérosclérose (**Vague, 1956**).

Plus tard, le syndrome SCM s'est diversifié et de nombreuses anomalies s'y sont intégrées, toutes étant des facteurs, ou des marqueurs de risques cardiovasculaires incluant l'obésité de type androïde, la microalbuminurie, le défaut de fibrinolyse et l'état pro-thrombotique. Cependant la résistance à l'insuline est le critère principal qui n'est pas mesurable en pratique courante, et on considère la présence d'une obésité androïde (également nommée abdominale ou centrale) un élément de diagnostic et un facteur pathogénique du SCM (**Traxer et al, 2006**). Actuellement on caractérise le syndrome SCM par la présence d'un ensemble de désordres métaboliques dont la coexistence chez un même individu peut correspondre d'une part à un mécanisme physiopathologique commun et d'autre part expose le sujet à un risque accru de survenue ultérieure de diabète de type2 et de maladies cardiovasculaires (**Ford et al, 2002**).

2. – Définitions du Syndrome Cardiométabolique

Les experts ont établis des facteurs de risques incontournables dont l'association définit le syndrome cardiométabolique (**Tableau I**)

Tableau I : Critères du syndrome SCM selon l'OMS, la NCEP-ATPIII, l'EGIR, l'IDF et l'ESC/ESH.

Critères	OMS 1998-1999	NCEP-ATPIII 2001-2002	EGIR 2002	IDF 2005	ESC/ESH 2007
Facteurs de risques	Insulinorésistance + 2 autres critères	≥ 3critères	Insulinémie à jeun+ 2 autres critères	Obésité +≥ 2 autres critères	≥ 3critères
Obésité	IMC>30kg/m ²	Non	Non	Non	Non
Insulinémie à jeun	>quartile supérieur	Non	>quartile supérieur	Non	Non
Rapport Taille/Hanche	T/H > 0.90H T/H > 0,85 F	Non	Non	Non	Non
Tour de taille	Non	TT > 102cm H TT > 88cm F	TT ≥ 94cm H TT ≥ 80cm F	TT ≥ 94cm H (***) TT ≥ 80cm F	TT > 102cm H TT > 88cm F
Pression artérielle	≥140/90 mmHg(*)	≥130/85mmHg	≥140/90mmHg	≥130/85mmHg	≥130/85mmHg
Triglycérides	≥1,50g/l	≥1,50g/l	≥1,80g/l	≥1,50g/l	≥1,50g/l
Cholestérol HDL	<0.35g/l H <0.40g/l F	<0.40 g/l H <0.50 g/l F	<0.40 g/l H <0.40 g/l F	<0.40 g/l H <0.50 g/l F	<0.40 g/l H <0.46 g/l F
Glycémie à jeun	≥1.10g/l (**)	≥1.10 g/l ou traité pour une hyperglycémie	≥1.10g/l	≥1.00g/l ou DT2 connu	≥1.00g/l (***)
Microalbuminurie	Oui	Non	Non	Non	Non

(*) ≥160/90 dans la première version de 1998, puis ≥140/90 dans la version finale de 1999.
(**) et /ou ≥1.40g/l à 2heures d'une HGPO dans la définition de l'OMS
(***) présence obligatoire dans la définition de l'IDF, mais seuil variable selon l'ethnie (valeurs du tableau valable pour les sujets européens, et population arabe du moyens orient, sub Sahara africain et Este méditerranéens)
(****) valeur seuil abaissée à 1.00g/l dans la version remaniée retenue en 2005
T/H : rapport tour de taille sur tour de hanches ; TT : tour de taille ; H : homme ; F : Femme
Delarue et al, 2005 ; Luyckx et Scheen, 2004 ; Lameria et al, 2008 ; Scheen et Luyckx, 2003 ; Traxier et al, 2006 ; Guize et al, 2008.

2.1. Définition du SCM selon l'Organisation Mondiale de la Santé

L'O.M.S. fut la première organisation à établir une définition de ce syndrome (**Alberti et al, 1998**) ; elle avait pour principal objectif de fournir un outil dans la prévention du risque cardiovasculaire. De plus, elle a également eu pour effet d'ouvrir le débat entre les associations qui ont alors pu s'appuyer sur une base commune. Cependant, cette définition reste encore complexe est difficilement applicable en pratique clinique quotidienne. Elle propose en effet de réaliser un clamp euglycémique hyperinsulinique qui ne peut se prévoir qu'au cours d'une hospitalisation encadrée et ne peut donc s'appliquer qu'à une minorité de patients et non à l'ensemble d'une population comme le voudrait l'objectif de prévention.

La régulation du glucose est un élément clé selon l'O.M.S. ; son évaluation reste difficile en dehors d'un contexte de recherche et l'utilisation d'un marqueur intermédiaire (insulinémie à jeun, index HOMA - *homeostasis model assessment* qui estime l'insulino résistance). Un état d'insulinorésistance est patent si le HOMA est > 1,64 (**Tableau II**). La micro-albuminurie, critère présent uniquement dans la définition de l'O.M.S., est en pratique d'une fréquence faible chez les sujets non diabétiques (**Junquero et Rival, 2005**). De plus, l'indice

de masse corporelle (IMC) n'est pas l'indice le plus fiable concernant la mesure du risque cardiovasculaire. Le tour de taille se révélera être un meilleur indicateur, car il est mieux corrélé avec la masse grasse viscérale. Cette définition présente donc de nombreuses limites qui font qu'elle n'est pas la plus utilisée.

Tableau II : **Définition du SCM selon l'OMS**

INSULINORESISTANCE	et/ou des anomalies de la glycémie
Un diabète de type 2	> 1,26 g/L
Et/ou une hyperglycémie modérée à jeun	6,1 - 7,0 mmol/L (1,09 – 1,25 g/L)
Et/ou une intolérance au glucose	HGPO à 2 heures entre 7,8 et 11,1 mmol/L (1,40 - 2 g/L)
Et/ou une glycémie à jeun normale, mais une réponse au clamp hyperinsulinémique euglycémique anormale	Captation du glucose en deçà du quartile inférieur
et au moins deux des critères suivants	
Hypertension artérielle ou la prise d'un traitement anti-hypertenseur	PAS \geq 140 mmHg ; PAD \geq 90 mmHg
Dyslipidémie ou la prise d'un traitement hypolipémiant	TG \geq 1,7 mmol/L (\geq 1,50 g/L) et/ou HDL-C _H < 0,9 mmol/L (< 0,34 g/L), HDL-C _F < 1,0 mmol/L (< 0,38 g/L)
IMC	> 30 kg/m ²
RTH	> 0,90 (H), > 0,85 (F)
Microalbuminurie	Albuminurie \geq 20 μ g/min ; ou Alb/créa \geq 30 mg/g

HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; TG : triglycérides ; HDL-C : High density lipoprotein cholesterol ; H : Hommes ; F : Femmes ; IMC : indice de masse corporelle ; RTH : Rapport taille sur hanche.

2.2. Définition du SCM selon l'European Group for the Study of Insulin Resistance

La définition de l'EGIR est proche de celle de l'OMS car elle privilégie elle aussi le mécanisme de l'insulinorésistance, et comporte des alternatives (et/ou pour plusieurs critères) ce qui en limite le caractère opérationnel (**Tableau III**). Cependant, cette définition européenne exclu de sa définition les personnes diabétiques et considère le diabète de type 2 plutôt comme la conséquence du syndrome métabolique (**Eschwege et al, 2005**).

De plus, elle ne considère pas l'IMC comme un marqueur en soi, contrairement à la proposition de l'O.M.S. Elle ne retient pas non plus le rapport tour de taille sur tour de hanches, de plus en plus abandonné, mais simplement le tour de taille. Par ailleurs, elle retient des valeurs quelque peu différentes pour la pression artérielle (en distinguant la pression artérielle systolique et diastolique comme des critères distincts), le taux de triglycérides et le niveau de cholestérol HDL (**Luyckx et al, 2004**).

Tableau III : Critères de diagnostique du syndrome SCM selon la définition de l'EGIR

UNE HYPERINSULINEMIE A JEUN :	
Insulinémie à jeun	≥ 75ème percentile
ET AU MOINS DEUX DES CRITERES SUIVANTS :	
Une hyperglycémie modérée à jeun	Entre 6,1 et 6,94 mmol/L (1,09 et 1,25 g/L)
Hypertension artérielle systolique ou diastolique ou traitement anti-hypertenseur	PAS ≥ 140 mmHg PAD ≥ 90 mmHg
Dyslipidémie ou traitement de l'anomalie lipidique	TG ≥ 2,0 mmol/L (≥1,76 g/L) HDL-C < 1,0 mmol/L (0,38 g/L)
Tour de taille	≥ 94 cm (H) ; ≥ 80 cm (F)

PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; TG : triglycérides ; HDL-C : high density lipoprotein cholesterol ; H : Hommes ; F : Femmes.

2.3. Définition du SCM selon la NCEP-ATP III

En 2001, le groupe d'experts américains du *National Cholesterol Education Program* (N.C.E.P.) rédige un troisième rapport traitant de la prise en charge des dyslipidémies de l'adulte, intitulé *Adult Treatment Panel III* (ATP III) (**Tableau IV**). Il concerne la prévention primaire de coronaropathie chez des patients ayant de multiples facteurs de risque cardiovasculaire. La première anomalie à considérer est l'augmentation du LDL-cholestérol. En second lieu, il identifie les sujets dont l'association de plusieurs facteurs de risque, le SM, nécessite une prise en charge intensifiée. Selon ces experts, un individu entre dans la définition du syndrome métabolique s'il présente trois anomalies parmi les cinq recensées. Elle n'inclut pas les individus traités pour un diabète, une hypertension ou une dyslipidémie (**NCEP, 2001**).

Tableau IV : Critères de diagnostique du syndrome SCM selon la définition du NCEPATP-III

Obésité abdominale : Tour de taille	≥ 102 cm (H), ≥ 88 cm (F)
Dyslipidémie	TG ≥ 1,7 mmol/L (≥1,50 g/L) ; HDL-C _H < 1,04 mmol/L (< 0,40 g/L) ; HDL-C _F < 1,29 mmol/L (< 0,49 g/L)
Hypertension artérielle	PAS ≥ 130 mmHg; PAD ≥ 85 mmHg
Glycémie à jeun	≥ 6,1 mmol/L (1,09 g/L)

H : Hommes ; F : Femmes ; TG : triglycérides ; HDL-C : high-density lipoprotein cholesterol ; PA : pression artérielle.

Cette définition du syndrome métabolique par la NCEPATP-III ne prend en compte ni le taux d'insulinémie, ni le niveau de sensibilité à l'insuline, contrairement à la définition de l'O.M.S. ou de l'EGIR. Elle a cependant le mérite de permettre son application dans la pratique clinique quotidienne, mais il faut bien se rendre compte qu'il n'est pas clairement établi actuellement que les cinq composantes du syndrome entraîne un risque comparable de

complications cardiovasculaires (**Luyckx et al, 2004**). Il est important de noter que cette définition du syndrome métabolique par la NCEPATP-III est celle qui a été retenue par la troisième *Task Force* européenne pour la prévention des maladies cardiovasculaires (**Debacker et al, 2003**).

La Task Force, regroupe une série impressionnante de sociétés européennes impliquées à des titres divers dans la lutte contre l'athérosclérose, a reconnu nominalement le SM comme un facteur de risque de mortalité cardiovasculaire prématurée alors que les deux premiers consensus de la Task Force en 1994 et 1998 n'en faisaient pas mention. Ce choix européen dans la définition du SM ajoute un crédit considérable à celle proposée par le NCEP-ATP III. Ceci est d'autant plus vrai que la définition du syndrome métabolique proposée par le NCEP-ATP III a également reçu l'aval de la communauté cardiologique lors d'une conférence du *National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association* (**Grundy et al, 2005**).

2.4. Définition du SCM selon l'AACE

En 2003, l'*American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) fournit une nouvelle définition du SM (**Einhorn et al, 2003**), envisagé par les auteurs comme le syndrome d'insulinorésistance. Les critères apparaissent comme un compromis entre ceux proposés par les définitions du NCEP-ATPIII et l'O.M.S. (**Tableau V**). Les experts de la A.A.C.E considèrent qu'il existe des individus « à risque » de développer le syndrome d'insulinorésistance. Ils établissent une liste indicative de ces facteurs de risque et considèrent que plus le patient présente de facteurs, plus il est à risque de présenter le SM. Toutefois, ils précisent que seul le clinicien décidera du diagnostic en tenant compte des antécédents, de l'examen clinique et des résultats de biologie. Cette liste n'est pas limitative. Les facteurs de risque pris en compte sont les suivants :

- Excès de poids corporel : $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$;
- Tour de taille $> 102 \text{ cm}$ (H), $> 88 \text{ cm}$ (F) ;
- Age > 40 ans ;
- Appartenance ethnique des non-Caucasiens ;
- Antécédents familiaux (diabète de type 2, hypertension, maladies cardiovasculaires) ;
- Antécédents d'intolérance au glucose ou de diabète gestationnel ;
- Diabète ;
- Acanthosis nigricans ;
- Syndrome des ovaires polykystiques (SPOPK) ;
- Stéatose hépatique non alcoolique.

Les experts de la AACE considèrent que si un patient à risque présente deux anomalies ou plus, il entre dans la définition du syndrome d'insulinorésistance. Cependant, il n'existe aucun test disponible pour définir l'insulinorésistance dans la pratique clinique courante, et l'HGPO constitue une meilleure preuve d'insulinorésistance que l'hyperglycémie modérée à jeun. Cette définition ne permet pas la réalisation d'études épidémiologiques car les critères fournis sont trop imprécis, mais elle a le mérite de laisser une plus grande liberté d'action au clinicien dans son diagnostic.

Tableau V : Critères de diagnostique du syndrome SCM selon la définition de l'AACE

Hyperglycémie modérée à jeun ou 2h après l'HGPO	6,1 - 7,0 mmol/L (1,09 g/L); 7,8 - 11,1 mmol/L(1,09 g/L)
Dyslipidémie	TG \geq 1,7 mmol/L (\geq 1,50 g/L); HDL-C _H < 1,04 mmol/L (0,40 g/L) ; HDL-C _F < 1,29 mmol/L (0,49 g/L)
Hypertension artérielle	PA \geq 130 ; PAD \geq 85 mmHg

HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale ; TG : triglycérides ; HDL-C : high-density lipoprotein cholesterol ; H : Hommes ; F : Femmes ; PA : pression artérielle.

2.5. Définition du SCM selon l'American Heart Association

En 2005, l'A.H.A. publie dans *Circulation*, le journal de l'association, un article qui valide la définition proposée par le NCEP-ATP III mais qui lui apporte quelques modifications (**Tableau VI**).

Tableau VI : Critères de diagnostique du syndrome SCM selon la définition de l'AHA.

Obésité abdominale : Tour de taille	\geq 102 cm (H) ; \geq 88 cm (F)
Dyslipidémie ou traitement hypolipémiant	TG \geq 1,7 mmol/L ; HDL-C < 1,03 mmol/L (H) ; < 1,30 mmol/L (F)
Hypertension artérielle systolique ou diastolique ou traitement anti-hypertenseur	PAS \geq 130 mmHg PAD \geq 85 mmHg
Glycémie à jeun ou traitement hypoglycémiant	\geq 5,6 mmol/L

H : Hommes ; F : Femmes ; TG : triglycérides ; HDL-C : high-density lipoprotein cholesterol ; PAS : pression Artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique.

Concernant le seuil de la glycémie à jeun, il est abaissé à 5,6 mmol/L suite aux nouvelles recommandations de l'*American Diabetes Association* (ADA). De plus, on considère ici que la prise d'un traitement médicamenteux correcteur d'une anomalie lipidique, tensionnelle ou glycémique constitue un critère d'inclusion.

2.6. Définition du SCM selon l'International Diabetes Federation

La Fédération internationale du Diabète ou IDF regroupe en 2005 un comité d'experts, de différentes spécialités en rapport avec le risque cardiovasculaire et de nationalités différentes, afin de proposer une définition « universelle » du SCM (Alberti et al, 2005).

Pour établir le diagnostic de syndrome métabolique à l'aide de cette définition, le patient devra présenter une obésité centrale ainsi que deux critères parmi lesquels on retrouve ceux proposés par l'AHA, ainsi que les traitements des anomalies qui sont également pris en compte. L'IDF a donc identifié un besoin de rationaliser les différentes définitions qui avaient été formulées. Ce besoin s'étendait de la pratique clinique à la recherche. La nouvelle définition de l'IDF tient compte de l'évidence croissante que l'adiposité abdominale est commune à chacun des composants du SM. Selon cette nouvelle définition, une augmentation du tour de taille constitue un élément nécessaire au diagnostic du SCM. Cette nouvelle définition de l'IDF inclut pour la première fois des points critiques d'obésité spécifiques aux différents groupes des populations. Des points critiques de tour de taille spécifiques ont été inclus dans la nouvelle définition de l'IDF (Tableau VII) y compris l'origine du continent (Tableau VIII). En effet, la nouvelle définition repose sur un critère indispensable qu'est l'obésité centrale mesurée grâce au tour de taille. Cependant, cette mesure n'est pas nécessaire si le patient présente un IMC supérieur à 30 kg/m². De plus, elle propose d'adapter le critère du tour de taille en fonction de l'appartenance ethnique du patient ce qui permet une utilisation pratique de cette définition, tout en gardant en tête les spécificités métaboliques de l'individu en fonction de son ethnologie.

Tableau VII : Critères de diagnostique du syndrome SCM selon la définition de l'IDF

Obésité centrale	Tour de taille* – propre au groupe ethnique
Hypertriglycéridémie ou traitement hypolipémiant	≥1,7 mmol/L (150 mg/dL)
Hypocholestérolémie à HDL ou traitement spécifique de ce trouble lipidique	<1,03 mmol/L (40 mg/dL) chez les hommes <1,29 mmol/L (50 mg/dL) chez les femmes
Hypertension ou traitement d'une hypertension	Systolic : ≥130 mmHg ou diastolic : ≥85 mmHg
Intolérance au glucose ou diabète de type 2	Glycémie veineuse à jeun ≥5,6 mmol/L (≥1g/L)

* Si l'IMC est >30kg/m², il n'est pas nécessaire de mesurer le tour de taille.

Tableau VIII : Valeurs du tour de taille pa rapport à l'origine ethnique

Continent	Tour de taille (cm)
Européens	≥ 94 (Homme) ; ≥ 80 (Femme)
Sud-asiatiques	≥ 90 (Homme) ; ≥ 80 (Femme)
Chinois	≥ 90 (Homme) ; ≥ 80 (Femme)
Japonais	≥ 85 (Homme) ; ≥ 90 (Femme)

2.7. Définition du SCM selon la «*Québec Cardiovascular Study*»

Parmi les nombreux facteurs de risque impliqués dans le SCM, la *QCS* a particulièrement insisté sur la *triade athérogénique* où l'hyperinsulinémie reste un facteur de risque coronarien indépendant (**Luyckx et al, 2004**). Elle comporte l'association d'une élévation de l'insulinémie à jeun, d'une augmentation de l'apolipoprotéine B (apo-B) et d'une diminution de la taille des particules LDL, anomalies fréquemment rencontrées chez les sujets masculins avec obésité viscérale. Il a été rapporté que les sujets porteurs de cette triade ont un risque vingt fois supérieur de coronaropathie que les sujets non porteurs, alors que le risque relatif n'est accru que de quatre fois environ si l'on prend en considération la triade lipidique classique (taux de LDL et triglycérides accrus et de HDL abaissé).

C'est dans ce but qu'il a été introduit le concept du tour de taille hypertriglycéridémique ou « *hypertriglyceridemic waist* ». En effet, plus de 80% des hommes avec simultanément un tour de taille accru (≥ 90 cm) et une hypertriglycéridémie ($\geq 1,50$ g/L) sont porteurs de cette triade métabolique et présentent donc un risque très élevé de développer une maladie coronarienne. À l'inverse, parmi les sujets avec un tour de taille < 90 cm et des triglycérides $< 1,50$ g/L, seulement 10% sont porteurs de la triade athérogénique (**Lemieux et al, 2000**).

2.8. Harmonisation de la définition du Syndrome Cardiometabolique

En octobre 2009, six sociétés savantes, compétentes dans le domaine du risque cardiovasculaire, se sont regroupées pour établir un état des lieux de la situation concernant l'identification du SCM (**Tableau IX**) et harmoniser sa définition (**Alberti et al, 2009**). Ainsi, l'*International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention*, le *National Heart, Lung, and Blood Institute*, l'*American Heart Association*, la *World Heart Federation*, l'*International Atherosclerosis Society* et l'*International Association for the Study of Obesity* sont d'accord sur le fait qu'il faut accorder une plus grande attention aux complications de l'obésité et au SCM. De plus, un consensus a été établi quant à la terminologie et le terme de «SCM» est désormais adopté. Cependant, un désaccord considérable persiste entre les différents groupes d'experts concernant les critères de diagnostic. Différentes définitions ayant été proposées, cela a conduit à une certaine confusion des cliniciens quant à l'identification des sujets porteurs du SCM. Il existe également une controverse sur le fait de classer le SCM en tant que syndrome à part entière ou bien en tant qu'ensemble de phénotypes non apparentés.

Tableau IX : Critères diagnostiques du syndrome SCM selon la définition harmonisée de l’OMS

03 Critères parmi les suivants :	
Obésité abdominale : Tour de taille	Selon le groupe ethnique
Dyslipidémie ou traitement de l’anomalie lipidique	TG \geq 1,7 mmol/L (\geq 1,50 g/L) ; HDL-C _H < 1,00 mmol/L (< 0,38 g/L) ; HDL-C _F < 1,30 mmol/L (< 0,50 g/L)
Hypertension artérielle ou traitement de l’HTA	PAS \geq 130 mmHg ; PAD \geq 85 mmHg
Glycémie à jeun ou traitement de l’anomalie	\geq 5,6 mmol/L (\geq 1 g/L)

Concernant les critères de diagnostic, la physiopathologie du SCM reste mal connue et de ce fait la discussion porte sur la place la plus importante à accorder à tel ou tel critère. Cependant, à propos du risque cardiovasculaire, les experts s’accordent sur le rôle des dyslipidémies athérogènes, et concernant le risque de diabète, sur l’importance de l’insulinorésistance, sans pour autant pouvoir relier ces deux risques au niveau des mécanismes physiopathologiques. Finalement, une définition commune a pu être temporairement trouvée, avec toutefois quelques réserves. Le SCM est diagnostiqué lorsque l’individu présente trois critères parmi les cinq. En revanche, la mesure du tour de taille devra tenir compte du groupe ethnique du patient. De plus, les définitions du SCM tiendront compte de l’éthnie des individus (**Tableau X**).

Tableau X : Tour de taille selon le continent et les définitions du syndrome SCM.

Groupe ethnique	Organisations	Tour de taille
Européens	IDF	\geq 94 cm (H), \geq 80 cm (F)
Caucasiens	O.M.S.	\geq 94 cm (H), \geq 80 cm (F) \geq 102 cm(H), \geq 88 cm (F)
États unis, Canadiens, Européens	AHA; Health Canada, European Cardiovascular Societies	\geq 102 cm(H), \geq 88 cm (F)
Asiatiques (dont japonais)	IDF ; OMS	\geq 90 cm (H), \geq 80 cm (F)
Japonais	Japanese Obesity Society	\geq 85 cm (H), \geq 90 cm (F)
Chinois	Cooperative Task Force	\geq 85 cm (H), \geq 80 cm (F)
Moyen orient, méditerranéens, africains subsahariens	IDF	\geq 94 cm (H), \geq 80 cm (F)
Ethnies d’Amérique centrale et du sud	I.D.F.	\geq 90 cm (H), \geq 80 cm (F)

I.D.F. : International Diabetes Federation ; O.M.S. : Organisation Mondiale de la Santé ; A.H.A. : American Heart Association ; H : Hommes ; F : Femmes.

Ainsi, un nouveau rapport de consultation des experts de l’O.M.S. a été publié en avril 2010 dans la revue Diabetologia (**Simmons et al, 2010**), présentant les conclusions des experts qui ont évalué l’utilité du concept de SCM par rapport à quatre domaines clés : la physiopathologie, l’épidémiologie, la clinique et la santé publique. Les conclusions de ce rapport précisent que l’utilité pratique du concept est très limitée et modifie ses recommandations quant aux objectifs des études scientifiques à poursuivre. Le SCM est

désigné ici comme une condition pré-morbide plutôt que comme diagnostic clinique, et devra exclure les personnes atteintes de diabète ou de maladies cardiovasculaires.

La politique de l'O.M.S. concernant le SCM ne sera donc plus la recherche d'une définition consensuelle, mais d'insister sur certains points : (i) approfondir les connaissances sur l'étiopathogénie du SCM : voies métaboliques communes, développement du diabète, des maladies cardiovasculaires; (ii) recherche de déterminants génétiques prédisposant au risque métabolique en début de vie ; (iii) développement et l'évaluation de stratégies spécifiques pour identifier et réduire les risques de maladies cardiovasculaires et de diabète, en fonction des ressources disponibles ; (iv) développement et l'évaluation des stratégies de prévention basées sur la population.

3. Facteurs de risques initiaux du SCM

3.1. Insulinorésistance

3.1.1. Historique de l'insulinorésistance liée au SCM

En 1987, Ferrannini émet l'hypothèse que l'hypertension essentielle résulterait d'un état de résistance à l'action de l'insuline (**Ferrannini et al, 1987**). En 1988, dans la *Banting Lecture* de l'*American Diabetes Association*, Reaven décrivait le concept de l'altération de l'action de l'insuline comme point central d'une constellation d'anomalies métaboliques. Ces dernières associaient les désordres de la glycorégulation, les perturbations du bilan lipidique (diminution du HDL-cholestérol, augmentation des triglycérides) et les troubles de la pression artérielle. C'est ce qu'il appella syndrome d'insuline-résistance cardiovasculaire (**Reaven 1988**). Cependant, Reaven n'incluait pas l'obésité dans ce syndrome. En 1989, Kaplan décrit le « *quatuor mortel* » : l'association entre obésité abdominale, intolérance au glucose, hypertriglycémie et hypertension artérielle (**Kaplan et al, 1989**). Depuis 1985, la notion d'insulinorésistance s'est considérablement élargie (**Haffner et al, 2000**).

3.1.2. Définition de l'insulinorésistance

La résistance à l'insuline ou insulinorésistance est fréquente dans la population générale adulte, où elle est souvent associée à des troubles de l'homéostasie glucidique, à une dyslipidémie et/ou à une hypertension artérielle. Le phénotype le plus fréquemment associé à l'insulinorésistance est le syndrome métabolique avec ou sans trouble de l'homéostasie glucidique. L'O.M.S. l'a codifié sous la nomenclature : ICD9 Code 277.7.

La forme d'insulinorésistance la mieux étudiée est celle associée au diabète de type 2 (DT2), mais n'est pourtant pas la plus fréquente dans la population générale. Le phénotype le plus fréquent de l'insulinorésistance est associé au syndrome métabolique. L'importance de reconnaître ce syndrome chez un sujet par le facteur de l'insulinorésistance, permet d'éviter le risque majeur de développer une pathologie cardio-vasculaire athéroscléreuse. L'insulinorésistance est considérée comme un concept qui recouvre des situations physiopathologiques au cours desquelles les tissus-cibles à l'insuline ne répondent pas suffisamment à la présence de taux circulants normaux ou élevés d'insuline. Les marqueurs prédictifs de risque de développer une résistance à l'insuline comportent des facteurs génétiques, l'origine ethno-géographique, la sédentarité, le tabagisme, la malnutrition fœtale et/ou un poids de naissance faible, une surcharge pondérale et une obésité à caractère androïde ou viscérale.

3.1.3. Insulinorésistance et autres facteurs de risque cardiovasculaires

Il existe d'autres facteurs de risque dont on a suggéré ou démontré l'association avec un risque cardiovasculaire accru. Parmi eux, il a été retenu le fibrinogène, la CRP « ultrasensible », les facteurs de l'hémostase (VII, VIII), leucocytose, hypoalbuminémie, la lipémie postprandiale, hyper-homocystéinémie, Lp(a) (**Hermans et Amoussou-Guenou, 2003**).

3.2. Intolérance au glucose

L'intolérance au glucose qui accompagne l'insulinorésistance résulte d'une diminution du transport du glucose vers les tissus périphériques, particulièrement le muscle squelettique. Dans le muscle et dans le foie, la diminution de stockage du glucose en glycogène est due en partie à l'altération de la glycogénolyse et à la néoglucogenèse (**Virtanen et al, 2005**). L'intolérance au glucose s'accompagne d'une augmentation de la lipogenèse et d'une inhibition de la lipolyse dans le tissu adipeux avec obésité viscérale (**Gastaldelli et al, 2005**).

Au niveau hépatique, la production de lipoprotéines VLDL riches en triglycérides est rehaussée avec diminution de la concentration en HDL-cholestérol et augmentation de celle en LDL-cholestérol athérogène. Les conséquences sont une altération des fonctions endothéliales et l'accumulation de graisse dans des localisations ectopiques (cœur, artères, muscle, foie) (**Steinberg et al, 2002**). L'intolérance au glucose contribue également à l'élévation de la tension artérielle par le biais de mécanismes impliquant l'augmentation de l'activité du système nerveux sympathique et un trouble du métabolisme hydrosodé. Il s'en

suit une altération de la vasodilatation périphérique liée à une diminution de production de NO (Cooper et al, 2007).

3.3. Tissu adipeux dans le syndrome SCM

3.3.1. Acides gras saturés et masse grasse corporelle

Le déséquilibre de la balance énergétique en faveur d'un apport alimentaire élevé par rapport aux dépenses de l'organisme, conduit à un excès de masse grasse et au développement de l'obésité. L'évolution de cet excès peut être la conséquence d'une hyperplasie et d'une hypertrophie des adipocytes ou l'association des deux phénomènes (Ailhaud, 1997).

La nature des lipides consommés dans l'alimentation peut influencer ces mécanismes de développement du tissu adipeux et être la cause du syndrome métabolique. Ainsi, lors d'un apport alimentaire lipidique important et permanent, l'adipocyte accumule les graisses et s'hypertrophie. Au delà d'un certain point, cette capacité de stockage est dépassée et il y a alors recrutement de nouveaux adipocytes : *c'est le phénomène d'hyperplasie d'entraînement*. Ce recrutement et cette différenciation ne sont possibles que grâce à l'action de facteurs de transcription activés par les acides gras. En effet, les acides gras alimentaires se comportent comme de véritables hormones adipogéniques capables d'influencer le développement des préadipocytes. Plusieurs études ont démontré cette propriété en utilisant la culture de cellules préadipocytaires immortalisées ou des biopsies de tissus adipeux chez l'homme ou le rongeur (Ailhaud, 2002). En effet, les adipocytes possèdent des récepteurs nucléaires spécifiques aux métabolites d'acides gras, appelés PPAR (*Peroxisome Proliferator Activated Receptors*) (Yogosawa et al, 2012). Cependant, tous les acides gras ne présentent pas la même potentialité dans l'activation de ces récepteurs (Ailhaud, 2006).

En effet, dans le développement du tissu adipeux chez le rat, il a été démontré que des rattes gestantes nourries avec un régime hyperlipidique riche en acides gras saturés, donnaient des rats qui présentaient au sevrage un développement du tissu adipeux blanc de type hyperplasique et hypertrophique. En revanche, lorsque les rattes étaient nourries par un régime enrichi en huile de poisson avec présence d'acides gras polyinsaturés, tels que l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) n'entraînaient pas d'obésité chez les rats nés (Hassanali et al, 2010).

3.4. Tissu adipeux viscéral et insulino-résistance

3.4.1. Effets des adipokines (*cette partie sera reprise dans le chapitre Adipocytokines*)

La localisation intra-abdominale et viscérale du tissu adipeux, appréciée par le tour de taille, permet d'identifier une population d'individus présentant les caractéristiques du SCM (**Despres et Lemieux, 2006**). Ce groupe de patients obèses est par ailleurs celui chez lequel on observe l'état de résistance à l'insuline le plus sévère. L'implication du tissu adipeux viscéral dans la régulation de la balance énergétique, et de manière plus large dans la physiopathologie du syndrome métabolique, s'explique par deux voies : une altération du métabolisme des acides gras non estérifiés ou libres (AGL) et la production d'adipokines.

Le tissu adipeux est spécialisé dans le stockage et la mobilisation des lipides, mais son métabolisme diffère selon qu'il est de localisation sous cutanée ou viscérale. À l'opposé du tissu adipeux sous-cutané, les adipocytes contenus au sein de la graisse viscérale, notamment intra-abdominale, sont drainés directement dans le système porte. Moins sensibles à l'action anti-lipolytique de l'insuline et sont en cas d'obésité viscérale le siège d'une lipolyse accrue (**Montague et al, 2000**). Les catécholamines libérées par l'activation des nombreuses fibres sympathiques qui innervent le tissu adipeux favorisent cette lipolyse (**Bartness et al, 2007**). L'élévation du flux portal d'AGL qui en résulte entraîne une élévation de la production hépatique de glucose (**Arner et al, 2001**).

Ce ratio métabolique liant l'obésité viscérale à l'intolérance glucidique et aux anomalies lipidiques observées dans le SCM, rend compte de toutes les altérations observées chez les individus présentant un surpoids (**Jensen et al, 2006**). En dehors de sa fonction de stockage le tissu adipeux viscéral produit de nombreuses molécules regroupées sous le nom d'adipokines ou adipocytokines ou cytokines proinflammatoires. Les adipokines ont un rôle d'interface entre l'obésité et les événements moléculaires qui conduisent à la résistance à l'insuline, l'inflammation, la dyslipémie, l'hypercoagulabilité et les anomalies endothéliales associées à l'athérosclérose (**Matsuzawa et al, 2006**). Parmi les cytokines proinflammatoires sécrétées par le tissu adipeux, le TNF α et les interleukines IL-1 β et IL-6 sont les plus prépondérants (**Shoelson et al, 2006**).

La production excessive de TNF α observée chez l'obèse, joue un rôle important dans le développement du SCM. Le TNF α stimule la lipolyse, favorisant la résistance à l'insuline, l'hyperinsulinémie et l'élévation de la pression systolique (**Porter et al, 2002**).

Le TNF α module également la production d'autres adipokines. Il augmente ainsi la production d'*interleukine IL-6*, de *leptine*, de *résistine* et diminue celle de l'*adiponectine* (Hutley et Prins, 2005). La leptine agit sur la régulation centrale de la balance énergétique en diminuant la prise alimentaire (Correia et Rahmouni, 2006). À l'opposé l'adiponectine (Kadowaki et al, 2006) dont les taux sanguins sont diminués chez l'obèse, a une action insulinosensibilisante, anti-inflammatoire (production d'IL-10), immunosuppressive sur le système immunitaire et antiathérogène (Bokarewa et al, 2005).

D'autres adipokines comme la *résistine*, la *visfatine*, l'*omentine*, l'*apeline* ou la *vaspine*, sont potentiellement impliquées dans la physiopathologie du SCM, mais leur rôle est moins clairement établi. En outre le tissu adipeux viscéral favorise les effets thrombogènes (état d'hypercoagulabilité) en produisant le PAIF-1 (*Plasminogen-activator inhibitor factor 1*) (Shimomura et al, 1996), prédisposant à l'athérosclérose et au risque cardio-vasculaire.

3.5. Insulinorésistance et inflammation

L'inflammation est souvent présente dans l'obésité, la résistance à l'insuline et dans le diabète de type 2. Les patients qui présentent le plus grand nombre de facteurs de risque du SCM sont ceux qui ont les taux sériques les plus élevés des protéines de la phase aiguë de l'inflammation, dont la *CRP* (protéine C réactive). La production hépatique de *CRP* est induite majoritairement par l'IL-6 (Pickup et al, 2006). Les mécanismes qui conduisent à l'activation de l'inflammation dans le tissu adipeux ne sont pas complètement élucidés. Toutefois, l'accumulation d'AGL dans les adipocytes viscéraux pourrait initier le processus inflammatoire. Le rôle des macrophages, dont les monocytes, recrutés au sein du tissu adipeux est incriminé également (Kanda et al, 2006). Il est important de noter que la résistance à l'insuline peut également par elle-même promouvoir l'inflammation du fait de l'action potentiellement anti-inflammatoire de l'insuline. L'inflammation est également intimement liée à la pathogénie du diabète de type 2, des pathologies cardiovasculaires et de l'athérosclérose (Hansson et al, 2006).

3.6. Cas des sujets normopondéraux mais métaboliquement obèses

Il faut donc retenir que le SCM n'est pas systématiquement associé à une prise de poids. En effet, un individu de poids normal peut être concerné de la même façon par le SCM qu'un sujet obèse. Plusieurs études ont montré qu'il existe un sous-groupe d'individus de corpulence normale, mais présentent des caractéristiques métaboliques associées habituellement à

l'obésité, et qui seraient donc également exposées à un risque accru de complications cardiovasculaires, au même titre que l'individu obèse. Ce syndrome est décrit sous le nom de syndrome MONW pour « *metabolically obese normal-weight* » (**Ruderman et al, 1998**).

3.7. Pathologies cardiovasculaires dans le Syndrome Cardiométabolique

L'augmentation du risque cardiovasculaire est une des premières observations concernant le SCM. Il est bien établi que plus un individu regroupe un des dysfonctionnements métaboliques, plus le risque sera important d'atteinte cardiovasculaire. L'étude de *Framingham* a établi un *Score de risque*, particulièrement à la base de l'étude *Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study* (**Hong et al, 2007**). Le Score de risque de Framingham semble être un meilleur indicateur de maladies coronariennes et d'accident vasculaire cérébral que le syndrome métabolique. La physiopathologie de l'hypertension artérielle dans le SCM reste assez mal connue et sera dans la plupart des cas qualifiée d'essentielle (**Bonora et al, 2008**). D'un autre côté, la relation entre l'insulinorésistance et l'hypertension artérielle a été décrite comme étant liée à l'action vasodilatatrice de l'insuline.

Les acides gras peuvent également entraîner par eux-mêmes une vasoconstriction (**Tripathy et al, 2003**) par activation du système nerveux sympathique (**Grekin et al, 1995**).

En outre, l'angiotensinogène produit par le tissu adipeux favorise un hyperaldostérionisme associé à une hypertension artérielle (**Cornier et al, 2008**). Des données récentes suggèrent que des élévations de la résistine et de la leptine produites par les adipocytes peuvent contribuer à la pathogenèse de la l'hypertension chez les patients insulinorésistants (**Takata et al, 2008**). Par ailleurs, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et le système sympathique provoquent une élévation du taux de cortisol avec un effet hypertensif.

4. Syndrome inflammatoire lié à la masse grasse et syndrome SCM

La relation entre syndrome inflammatoire à bas grade et SCM au cours de l'obésité est médiée par le tissu adipeux, considéré comme un lien entre les différents facteurs de risque du syndrome métabolique et le DT2. Comme nous l'avons décrit précédemment, l'obésité est associée à une production anormale d'adipokines et une activation de voies de signalisation pro-inflammatoires (**Bastard et al, 2002**), tels que celle de la CRP, du TNF- α et de l'IL-6 (**Albert et al, 2003**).

A l'opposé, une réduction pondérale permet une normalisation de ces marqueurs de l'inflammation. Cette relation entre inflammation et obésité est retrouvée dans plusieurs

modèles expérimentaux et l'on a montré que l'insulinorésistance, le DT2 et certaines pathologies cardiovasculaires lui sont fréquemment associés. Certaines cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6 voient leur taux augmenter dans le tissu adipeux des individus obèses qui stimule la production hépatique de CRP (**Castell et al, 1988**). Un taux augmenté de CRP chez un individu obèse majore le risque de survenue du DT2 (**Barzilay et al, 2001**).

En outre, d'autres molécules intervenant dans le contrôle du métabolisme énergétique et produites spécifiquement par l'adipocyte peuvent influencer la réponse immunitaire, telle que la leptine. Ainsi, une déficience ou une résistance à la leptine provoque une altération de l'immunité, et cela pourrait être la raison de la baisse d'immunité retrouvée en cas de jeûne qui est associée à une réduction du taux de leptine (**Farooqi et al, 2002**). Cette relation entre la leptinémie et un état inflammatoire chronique dans l'obésité suggère que le récepteur de la leptine fait partie de la classe I de la famille des récepteurs des cytokines (**Ahima et al, 2000**). D'autre part, l'adiponectine pourrait intervenir dans les processus inflammatoires liés à l'obésité. Son action sur la sensibilité à l'insuline a été décrite avec un effet protecteur vasculaire. De plus, l'adiponectine pourrait agir sur l'inflammation en diminuant la réponse induite par le TNF- α (**Ouchi et al, 2000**). Les propriétés anti-inflammatoires de l'hormone résulteraient en grande partie de ses effets anti-TNF- α , et cela pourrait expliquer son rôle protecteur dans l'athérosclérose, car le TNF- α et l'IL-6 diminuent l'expression de l'adiponectine dans les adipocytes (**Bruun et al, 2003**).

5. Traitement du Syndrome Cardiométabolique

Malgré le nombre colossal de travaux sur le SCM, ses causes ne sont pas clairement élucidées à ce jour, même s'il est reconnu comme entité à part entière. En conséquence le SCM ne peut être traité. Cependant, l'insulinorésistance décrite dans le SCM peut être modulée par une hygiène de vie correcte pour arriver à perdre du poids chez les sujets obèses en favorisant l'activité physique et une alimentation à forte densité nutritionnelle. Néanmoins, certaines molécules pharmacologiques ont été utilisées pour corriger les symptômes du SCM, il s'agit des Thiazolidinediones (TZD) et la Metformine. Ces drogues semblent favoriser l'insulinosensibilité. D'autres molécules ont été prescrites aussi pour permettre la perte pondérale, telles que l'*Orlistat*, la *Sibutramine* et le *Rimonabant*. Il faut attendre encore longtemps pour savoir si ces différents traitements préviennent les risques cardio-vasculaires

chez les sujets présentant un SCM (**Hillier et al, 2006**). D'ailleurs le *Rimonabant* a été supprimé du marché.

II – DIABETE DE TYPE 2 : Rôle de l'insulinorésistance

1. Epidémiologie

La prévalence du diabète de type 2 (DT2) a triplé au cours de ces trente dernières années (**Cornier et al, 2008**). Il s'agit d'une maladie complexe causée à la fois par des facteurs environnementaux et génétiques. L'enquête réalisée en 2011 par la fédération internationale du diabète annonce que la prévalence du diabète a atteint 8,3 % soit un nombre de diabétiques de 366 millions dans le monde en 2011, alors que ce chiffre était donné pour l'année 2030 et que la prévalence atteindra 9,9 % soit un nombre de diabétiques à 552 millions en 2030 (**Visten et al, 2009**). Cet accroissement du nombre des diabétiques est essentiellement dû au changement de l'hygiène de vie. Les pays les plus pauvres seront les plus touchés avec une augmentation de 92% du nombre de diabétiques, alors que les pays à haut revenu observeront une augmentation de 25%. En Algérie, la prévalence du diabète est en élévation progressive. L'enquête épidémiologique *Tahina* réalisée par l'INSP (*Institut National de Santé Publique*) (**INSP, 2007**) et l'étude STEPwise réalisée par l'Organisation Mondiale de la Santé (**OMS, 2005**) estiment que la prévalence du DT2 est respectivement de 7 à 9% et de 12,9% lorsqu'il est associé à l'hypertension artérielle (**Temmar et al, 2007**). En termes de morbi-mortalité, le diabète engendre des complications vasculaires dégénératives importantes sans cesse croissante (**Boudiba, Mimouni-Zerguini, 2008 ; Malek et al, 2001**), et par conséquent un coût financier élevé aux assurances maladies.

2. Définition et Physiopathologie du DT2

Anciennement appelé diabète non insulino-dépendant (DNID), diabète de la maturité, diabète pléthorique, diabète de l'âge, le diabète sucré de type 2 (DT2) est la forme la plus fréquente chez l'adulte. Le DT2 se définit par une élévation chronique de la glycémie au-delà de 1,26 g/l, résultant soit d'un défaut de production d'insuline, ou d'une altération de l'action de l'insuline, ou d'une combinaison des deux phénomènes en même temps. L'insulinorésistance est considérée aujourd'hui comme un signe de pré-diabète (**Hanssel et al, 2007**), mais les défauts de sécrétion d'insuline restent la principale caractéristique physiopathologique du DT2. De plus, bien que le DT2 soit une maladie hétérogène et multifactorielle, la plupart des diabétiques présentent une résistance à l'insuline et un SCM

avant l'apparition de leur diabète (**Reaven, 2005**). En fait, la résistance à l'insuline, l'hyperinsulinémie, la dyslipidémie et l'obésité précèdent l'apparition du diabète de type 2 dans 75 à 85% des cas (**Lebovitz et al, 1999**).

L'*American Diabetes Association* (**ADA, 2006**) et l'OMS proposent une classification basée sur l'étiologie du diabète (**Tableau XIII**).

Tableau XI : Critères pour le diagnostic du diabète selon l'*American Diabetes Association*

Diabète ou troubles de la glycorégulation	Etat nutritionnel	g/L
Diabète	à jeun	≥ 1.26
	2h après charge de glucose*	≥ 2.00
Intolérance au glucose	à jeun	< 1.26
	75 g charge en glucose lors de l'HGPO	2h après charge de glucose
Hyperglycémie modérée à jeun	à jeun	≥ 1.10 et < 1.26
	2h après charge de glucose	< 1.40

Le DT2 résulte à la fois d'un déficit de l'insulinosécrétion et d'une insulino-résistance. Il est associé à une obésité dans 80 % des cas. Il est le plus souvent polygénique et plurifactoriel, résultant de l'association d'une prédisposition génétique et de facteurs environnementaux, en particulier le surpoids, la sédentarité, plus accessoirement la nature des glucides et des lipides de l'alimentation. L'association de déficits à la fois de sécrétion et d'action de l'insuline est génétiquement pré-déterminée. Ce sont les facteurs environnementaux, en particulier nutritionnels et le manque d'activité physique qui exprime cet aspect épigénétique du diabète.

Le déficit de l'insulino-sécrétion (*pulsatilité, pic précoce de sécrétion de l'insuline*) est probablement dû à une anomalie de un ou plusieurs maillons des voies de régulation de l'insulino-sécrétion (*glucokinase, mitochondrie, canaux ioniques, facteurs de transcription*). Lorsque le diabète s'aggrave viennent se surajouter les phénomènes de glucotoxicité et de lipotoxicité. La production hépatique de glucose est excessive du fait d'une néoglucogénèse accrue et d'une surexpression de la glucose 6 phosphatase. L'augmentation de la production hépatique de glucose à jeun explique l'hyperglycémie basale. Le principal tissu siège de l'insulino-résistance périphérique est le muscle squelettique. Il existe un déficit de transport du glucose associé à un déficit de la synthèse de glycogène. Le déficit d'oxydation du glucose est moins marqué et en partie expliquée par la compétition glucose-acides gras. Une partie des anomalies observées de l'insulino-sécrétion et de la sensibilité à l'insuline résulte de l'hyperglycémie chronique et de troubles chroniques du métabolisme lipidique.

2.1.1. Mode de sécrétion d'insuline

Les effets de l'insuline sur le métabolisme cellulaire ne peuvent s'observer que si le récepteur à l'hormone reste intact et bien enchâssé dans la membrane plasmique, vu qu'il possède deux domaines extra et intracellulaire. Dans la cellule β , suite à l'hyperglycémie, le glucose est hydrolysé en glucose 6P sous l'action de la glucokinase puis continu sa dégradation totale dans le cycle de Krebs, la formation d'ATP fait augmenter le potentiel phosphate cytoplasmique (ATP/ADP). Ce dernier entraîne la fermeture des canaux potassiques, lorsque le potentiel de membrane atteint un certain seuil, les canaux calciques dépendants du voltage s'ouvrent, permettant une entrée intermittente de calcium. Les oscillations de la concentration cytoplasmique de calcium qui en résultent déclenchent des oscillations synchrones de la sécrétion d'insuline (**Henquin et al, 1995**).

Chez l'individu sain, l'insulinémie basale est comprise entre 3 et 15 mUI/L. La pulsatilité basale de l'insuline se fait toutes les 10 minutes dans la veine porte. Sous l'effet de l'hyperglycémie, la sécrétion d'insuline est biphasique : le premier pic est rapide (1min) et moins important, il correspond à la réserve insulinaire et le second, d'amplitude plus élevée et de sécrétion tardive (10 min) correspond à la synthèse *de novo* d'insuline à partir de la pro-insuline. Il est important de souligner que le premier pic d'insuline n'est pas retrouvé chez le diabétique de type 2 à sa découverte. La sécrétion d'insuline par le glucose est soumise à une relation dose-effet jusqu'à un certain seuil. La réponse de la sécrétion d'insuline est observée à des concentrations physiologiques de la glycémie et ne peut augmenter continuellement. La courbe de l'insulinosécrétion est d'allure sigmoïde. Il est enregistré 0,9 à 1,08 g/l pour 12 UI/l ; 1,62 à 1,98 g/l pour 20UI/l et 3,60 g/l de glucose pour 35 UI/l.

Devant des situations chroniques d'hyperglycémie, la cellule β est exposée à perdre son adaptation à des concentrations encore plus élevées et le glucose devient à long terme toxique (glucotoxicité), ce qui est observé d'ailleurs dans le diabète de type 2. Chez le sujet normal, l'injection de 20 g de glucose donnée en intraveineux stimule l'insulinosécrétion après 3 min (**Chen et Porte, 1976**).

Néanmoins, il a été rapporté que le pancréas peut s'adapter aux fortes hyperglycémies, situation variable d'un individu à l'autre. Il a été suggéré l'existence d'une population hétérogène de cellules β , celles à forte et faible sécrétion. Selon le nombre de cellules β à forte sécrétion, l'organisme peut se maintenir longtemps adapter à des hyperglycémies ou alors

basculer dans le diabète de type 2 (**Portha, 1996**). Une fois l'internalisation de l'insuline est terminée, l'hormone est très vite dégradée selon une cinétique michaelienne (K_m voisin de $0,3 \mu M$). La dégradation de l'insuline se fait selon deux mécanismes : (i) rupture des ponts disulfures par la glutathion-insuline transhydrogénase avec protéolyse des chaînes α et β . (ii) dégradation totale de l'insuline par des protéases spécifiques dites "insulinases" (**Sonne et al, 1988**).

2.1.2. Voies de signalisation de l'insuline

La transmission du signal insulinique dans la cellule met en jeu des modules protéiques de reconnaissance présents sur les protéines substrats et capables de les positionner à proximité du récepteur activé (RI). Au moins 9 substrats intracellulaires communs aux récepteurs de l'insuline et de l'IGF1 ont été identifiés (**Capeau, 2005**). La stimulation du récepteur de l'insuline est à l'origine de l'activation de deux grandes voies de signalisation (**Figure 1**) : (i) Voie des MAP kinases ; (ii) Voie de la PI-3 kinase, qui conduisent de manière respective aux effets mitogéniques et métaboliques de l'hormone. Les protéines IRS se placent au niveau cytosolique de la membrane plasmatique. IRS2 va en outre interagir avec le domaine tyrosine-kinase du RI. La moitié carboxyterminale des protéines IRS se trouve, de ce fait, à proximité du domaine tyrosine kinase du récepteur, qui phosphoryle des résidus tyrosine spécifiques sur les IRS. Les protéines IRS, ainsi phosphorylées, sont à leur tour reconnues par les domaines SH2 (*src homology 2*) de protéines relais. Les principales sont la sous-unité régulatrice de la phosphatidyl-inositol 3 (PI3) kinase, les protéines adaptatrices Grb2 (*growth factor receptor-bound protein 2*) et Crk II, la tyrosine-kinase Fyn, et la phosphotyrosine phosphatase SHP2 (*SH2 domain protein tyrosine phosphatase-2*).

2.1.2.1. Voie de la PI3 kinase

La PI3 kinase catalyse la phosphorylation de phospho-inositides membranaires, induisant une augmentation rapide de phosphatidyl inositol 3, 4, 5-triphosphate (PIP3). Un effecteur clé de la PI3 kinase est la protéine kinase B (PKB) (appelée aussi Akt). Elle est activée par phosphorylation par l'intermédiaire de la PDK1/2 (phosphatidylinositol-dependent kinase 1/2). PKB est à son tour phosphorylée et, sous cette forme, elle active d'autres relais intracellulaires impliqués en priorité dans les effets métaboliques de l'hormone.

2.1.2.2. Voie des MAPK

Les MAP kinases sont des sérine/thréonine kinases activées par une très grande variété de signaux extracellulaires. Les protéines IRS permettent la liaison de la voie Grb2 sur des phosphotyrosines spécifiques et permet d'activer le facteur d'échange nucléotidique SOS (*son of sevenless*) qui active la protéine G Ras dans la membrane plasmique en stimulant l'échange GDP contre GTP. Ces différentes voies de signalisation permettent d'activer les facteurs de transcription impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaire.

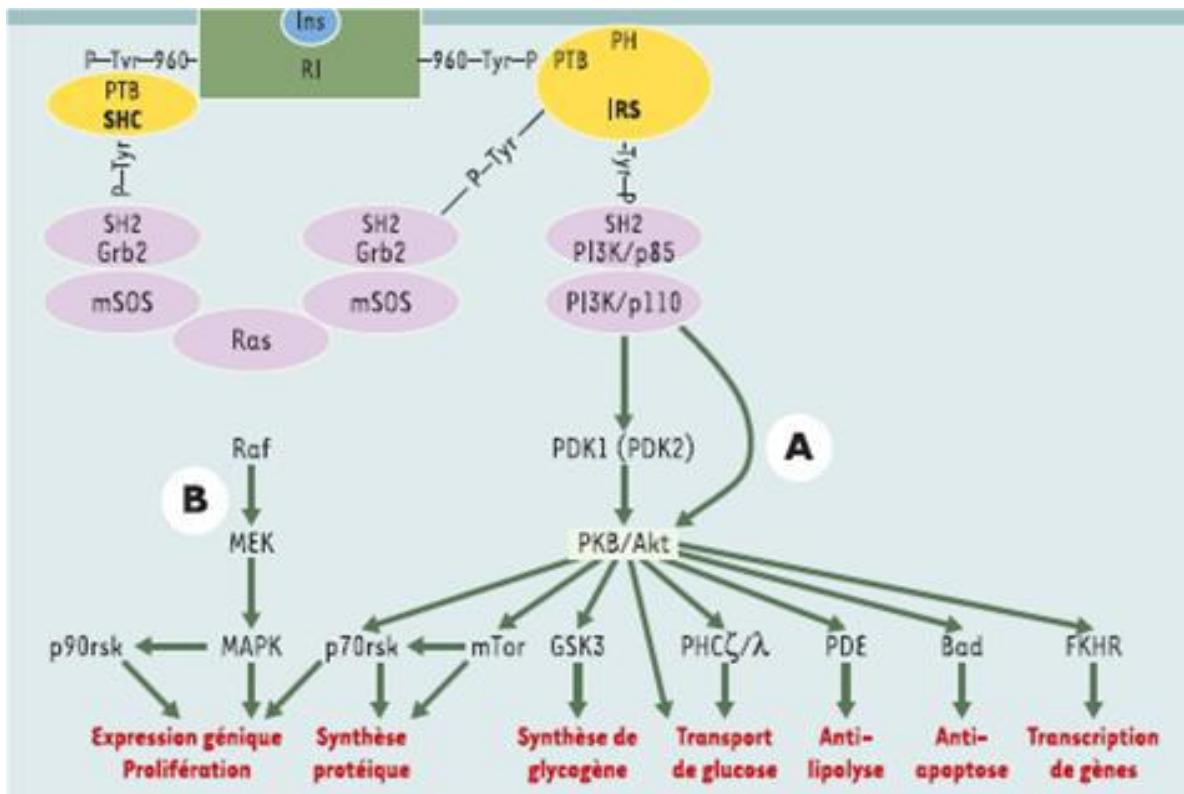


Figure 1. Voies de signalisation de l'insuline (Capeau, 2005).

2.1.3. Tissus insulino et non insulino-dépendants

On distingue deux types de tissus en rapport avec l'action de l'insuline :

- Tissus insulino-dépendants et qui sont en même temps non glucodépendants : c'est le cas du tissu adipeux, le muscle squelettique, le myocarde, le foie, la cortico-rénale. Ces différents tissus utilisent pour leur besoin énergétique les acides gras et secondairement le glucose. Ce dernier nécessite la présence de l'insuline pour qu'il pénètre dans les cellules de ces tissus.
- Tissus non insulino-dépendants et qui sont en même temps glucodépendants : c'est le cas du tissu nerveux en général, le cerveau à l'état nourri et avant 3 jours de jeûne, la rétine et les autres organes des sens, la médullaire rénale, les cellules sanguines, l'intestin grêle, le

pancréas, la rate. Ces différents tissus ne nécessitent pas la présence de l'insuline pour la pénétration du glucose dans leurs cellules.

2.1.4. Transporteurs de glucose

La pénétration du glucose dans les cellules des différents tissus de l'organisme nécessite le passage à travers la membrane plasmique et par conséquent un transporteur. On distingue deux types de transporteurs : les transporteurs de la famille des GLUT (Glucose Transporter) dont le transport est passif ou par diffusion facilitée et les transporteurs de la famille des SGLT (Sodium Glucose Transporter) dont le transport est actif lié au co-transport du sodium-ATP dépendant. Parmi les GLUT on retrouve : GLUT1 dans les cellules sanguines, GLUT 2 dans le foie et le pancréas, GLUT 3 dans le tissu nerveux et le cerveau, GLUT 4 dans le muscle squelettique et le tissu adipeux et GLUT 5 dans l'intestin grêle (côté vasculaire). Les SGLT sont retrouvés dans le rein et l'intestin grêle (côté luminal).

2.2. Effets physiologiques de l'insuline

On distingue trois types d'effets physiologiques de l'insuline (**figures 1 et 2**).

Effets rapides (quelques secondes) : L'insuline induit rapidement la translocation du GLUT4 vers la membrane plasmique puis l'entrée du glucose dans la cellule (muscle squelettique, tissu adipeux), la modification covalente de diverses enzymes (phosphorylation / déphosphorylation), synthèse de glycogène, la stimulation de la lipogenèse, inhibition de la néoglucogenèse, transport transmembranaire d'acides aminés, d'ions. Il faut rajouter que l'augmentation de l'insulinémie est associée à une activité lipoprotéine-lipase (LPL) élevée dans le tissu adipeux et basse dans les autres tissus. Ceci favorise le stockage préférentiel des substrats énergétiques dans le tissu adipeux et accroît son volume.

Effets intermédiaires : Modulation de l'activité de certains gènes par inhibition de la transcription de certains gènes, tel que l'ARNm de la PEPCK (effet observé 5-60 min après exposition de la cellule hépatique à l'insuline). *Effets à long terme (plusieurs heures) :* Ces effets favorisent les synthèses d'ADN et protéique, la différenciation cellulaire, la synthèse du monoxyde d'azote (relaxation endothélial et par conséquent la régulation de la pression artérielle). Dans le diabète de type 2, l'insulinorésistance est à l'origine d'altérations à la fois métabolique et vasculaire, nous allons décrire ces différents désordres.

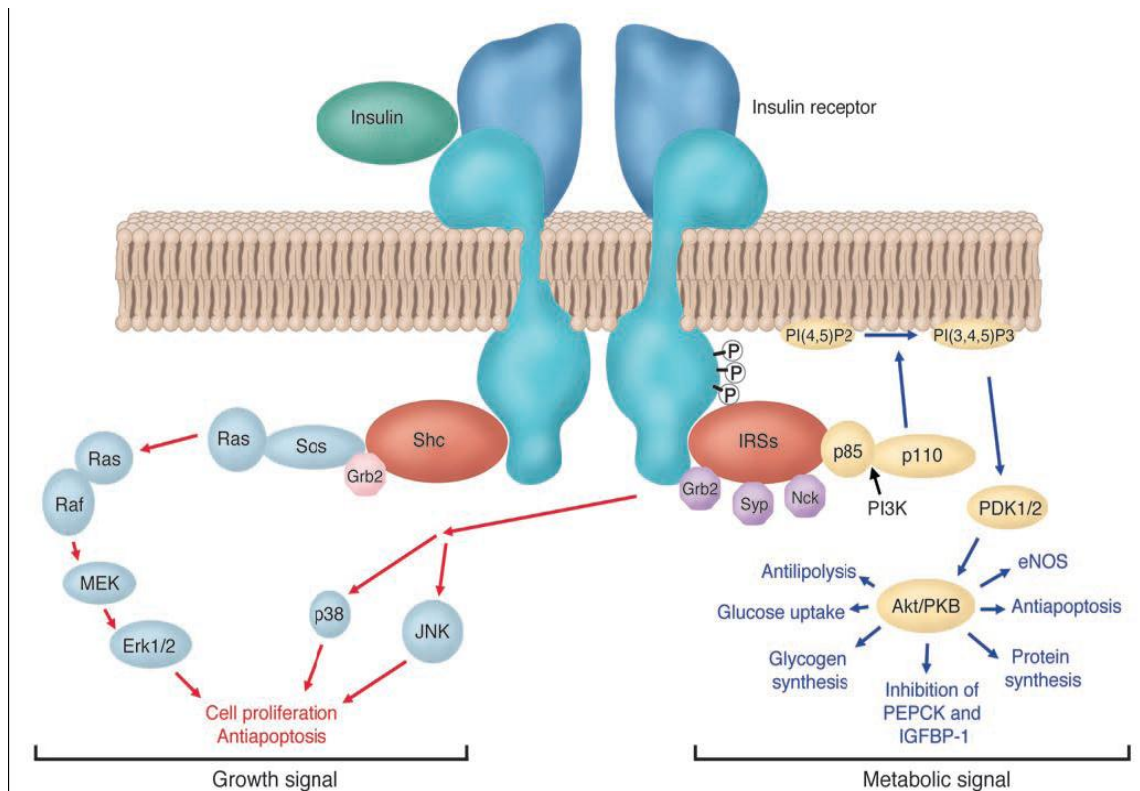


Figure 2. Modèle simplifié de la signalisation intracellulaire de la molécule d'insuline (Capeau, 2005).

2.3. Rôle des incrétines dans la physiopathologie du DT2: Nouveaux marqueurs du DT2 (Cette partie sera reprise dans le chapitre INCRETINES)

L'axe entéro-insulaire a pris regain d'intérêt ces dix dernières années, particulièrement dans les nouvelles thérapies du DT2. Les incrétines sont des hormones intestinales libérées en réponse à une prise alimentaire en potentialisant la réponse insulinaire induite par le glucose. Parmi les incrétines identifiées, le *glucose-dependent insulintropic polypeptide* (GIP) et le *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) ont été les plus étudiées. Le GIP est sécrété par les cellules K du duodénum et le GLP-1 est sécrété par les cellules L de l'iléon distal. Les incrétines sont libérées sous l'effet de la digestion des aliments et l'absorption des nutriments, particulièrement le glucose et les acides gras. Le GLP1 agit comme stimulant de la sécrétion d'insuline (insulinotrope). Parmi ses effets physiologiques, on retrouve un ralentissement de la vidange gastrique, une chute de la sécrétion de glucagon et une insulinosécrétion stimulée avec équilibre glycémique.

Il a été clairement démontré qu'au cours du diabète de type 2, l'effet incrétine est fortement altéré (Virally et al, 2008). Cet effet est considérablement diminué chez le patient diabétique de type 2 par comparaison à une personne non diabétique. Après

l'administration orale de glucose, l'effet incrétine n'est responsable que de 20% à 35% de l'insulino-sécrétion chez le diabétique de type 2 (Nauck *et al*, 1986 ; Ahren, 2013). Des études ont montré que les anomalies de la sécrétion d'incrétine sont peu susceptibles de constituer un facteur pathogène primaire dans le développement du DT2, mais plutôt une conséquence de l'état diabétique (Vaag *et al*, 1996; Meier *et al*, 2005; Knop *et al*, 2007 ; Toft-Nielsen *et al*, 2001). L'altération de la sécrétion du GLP-1 peut être expliquée par deux mécanismes : un défaut de sécrétion ou un défaut d'action du GLP-1. Des études ont montré que la diminution de la libération du GLP-1 chez le diabétique de type 2 est un phénomène secondaire à d'autres anomalies métaboliques (Nauck *et al*, 2011 ; Knop *et al*, 2007), il s'agit de la résistance à l'insuline (Rask *et al*, 2001), l'intolérance au glucose (Muscelli *et al*, 2008) ainsi que l'obésité (Toft-Nielsen *et al*, 2001). D'autres facteurs semblent influencer la sécrétion du GLP-1. Parmi ceux-ci on retrouve la qualité des nutriments (Deacon, 2005), la durée et la gravité du DT2 (contrôle glycémique faible, taux élevés d'HbA1c, réserve sécrétoire d'insuline insuffisante) (Muscelli *et al*, 2008; Toft-Nielsen *et al*, 2001). De plus, l'existence des différences de vidange gastrique entre les sujets témoins et les patients diabétiques de type 2 (Vollmer *et al*, 2009) peut entraîner des différences dans les réponses au GLP-1 (Ahren, 2013). Les patients atteints de diabète de type 2 ont toujours été caractérisés par un effet incrétin réduit. La détérioration de l'action du GLP-1 apparait précocement dans le DT2 puisqu'il a été mis en évidence chez des patients intolérants au glucose (Fritsche *et al*, 2000) et chez des sujets sains rendus insulino-résistants (Hansen *et al*, 2012 ; Hansen *et al*, 2010). En effet, le dysfonctionnement des cellules β pancréatiques secondaire à l'hyperglycémie et à la lipotoxicité participe dans l'altération de l'action du GLP-1 (Hansen *et al*, 2010). De plus, l'hyperglycémie pourrait entraîner une diminution de l'expression des récepteurs du GLP-1 sur les cellules bêta et une résistance au GLP-1 (Vilsboll *et al*, 2003) et par conséquent, un défaut d'action du GLP-1 (Calanna *et al*, 2013). L'existence d'une résistance « génétique » au GLP-1 joue un rôle dans la perte de l'effet incrétine (Ahren, 2013). Enfin, d'autres effets ont été également associés, tels que une inhibition de la prise alimentaire (effet synergique à la leptine), une normalisation des chiffres tensionnels, une amélioration des marqueurs de la stéatose hépatique et du bilan lipidique avec diminution des triglycérides et augmentation du HDL-cholestérol. Le GIP et le GLP-1 sont tous deux rapidement dégradés en métabolites inactifs par l'enzyme dipeptidyl-peptidase-IV (Girard, 2008).

2.4. Troubles d'insulinosécrétion dans le DT2

L'hypersécrétion compensatoire d'insuline au cours de la phase insidieuse du diabète permet dans un premier temps de maintenir la glycémie dans la fourchette de la normale. Néanmoins, après plusieurs années d'hypersécrétion d'insuline, les cellules β du pancréas ne peuvent plus assurer un accroissement complémentaire de la production d'insuline. Ce stade inaugure l'intolérance au glucose (entre 1,10 et 1,26 g/l de glycémie). A ce niveau, le profil de sécrétion de l'insuline par les cellules β pancréatiques commence à présenter des anomalies. Au stade du diabète inaugural et chez le sujet obèse prédisposé, on observe souvent que le premier pic de sécrétion d'insuline disparaît (il correspond à la réserve insulinaire pancréatique). Les désordres métaboliques et moléculaires ne sont pas complètement élucidés, cependant certains facteurs ont été avancés (**Ferrannini, 1998**).

Chez les sujets dont la tolérance au glucose est peu altérée, la relation entre l'insulinosécrétion et la glycémie à jeun suit une courbe ascendante, puis descendante appelée « *courbe de Starling* ». Jusqu'à une valeur de 1,30 g/l, l'insulinémie croît avec la glycémie. Mais au-delà de cette valeur-seuil, l'insulino-sécrétion s'effondre avec l'ascension glycémique. Le seuil de transition qui marque l'incapacité de la cellule β à s'adapter à l'hyperglycémie définit le diabète ($> 1,26$ g/l). On peut en déduire que tout diabétique avéré est insulinopénique. Il existe aussi des anomalies, non plus quantitatives, mais qualitatives de la sécrétion de l'insuline chez les patients à un stade précoce du diabète de DT2. Les patients diabétiques et les sujets à risque sont caractérisés par un trouble fonctionnel particulier, la perte de la réponse insulinaire précoce à un stimulus « glucose ».

Lors de l'hyperglycémie provoquée par voie veineuse, la décharge d'insuline des 10 premières minutes est altérée. Tout se passe comme si la cellule β était incapable de reconnaître son stimulus physiologique pour mettre en jeu la libération des granules d'insuline. La sensibilité à d'autres sécrétagogues (*glucagon, arginine, sulfamides*) est intacte, et la réponse tardive au glucose est longtemps conservée. La cellule alpha, sécrétrice de glucagon, semble souffrir de la même cécité vis-à-vis du glucose, puisqu'elle est incapable de freiner sa sécrétion quand la glycémie s'élève. D'autres anomalies fines de l'insulinosécrétion ont aussi été associées aux stades précoces du DT2. Il s'agit de la perte du rythme oscillatoire rapide de la sécrétion d'insuline et d'une élévation du rapport molaire proinsuline/insuline dans le plasma.

2.5. Insulino-résistance dans le DT2

2.5.1. Insulinorésistance et utilisation périphérique du glucose

Les muscles striés sont responsables de plus de 80% de l'utilisation périphérique du glucose dans l'organisme. L'insulinorésistance au cours du diabète de type 2 se traduit par une diminution de la captation du -glucose par les muscles striés en phase post-prandiale. Parallèlement, la diminution de la capacité de l'insuline à inhiber la production hépatique de glucose à jeun entraîne une élévation complémentaire de la glycémie.

L'insulino-résistance des tissus périphériques consommateurs de glucose, principalement les muscles squelettiques, se manifeste par une réduction de la capture du glucose et de son utilisation intracellulaire. Concernant son transport, il semble que ce soit le mécanisme de translocation vers la membrane plasmique du pool vésiculaire des transporteurs GLUT4 (**Miura et al, 2001**) plutôt que l'expression de ces derniers qui soit altéré au cours du diabète de type 2 (**Khan et al, 2005**). Chez le diabétique de type 2, la phosphorylation du glucose est également modifiée (**Kelly et al, 1996**).

Au stade de l'insulino-résistance, l'anomalie de phosphorylation du glucose entraîne une altération de son métabolisme intracellulaire, affectant principalement son stockage sous forme de glycogène (**Vestergaard et al, 1995**). A ce tableau, se rajoute l'afflux des acides gras libres circulants fournis par la lipolyse du tissu adipeux (**Figure 3**). L'oxydation du glucose est inhibée au profit des AGL (**Figure 5**), le cycle de Randle est réactivé ce qui conduit à l'inhibition de l'enzyme musculaire, glycogène synthase (**Henry et al, 1996**).

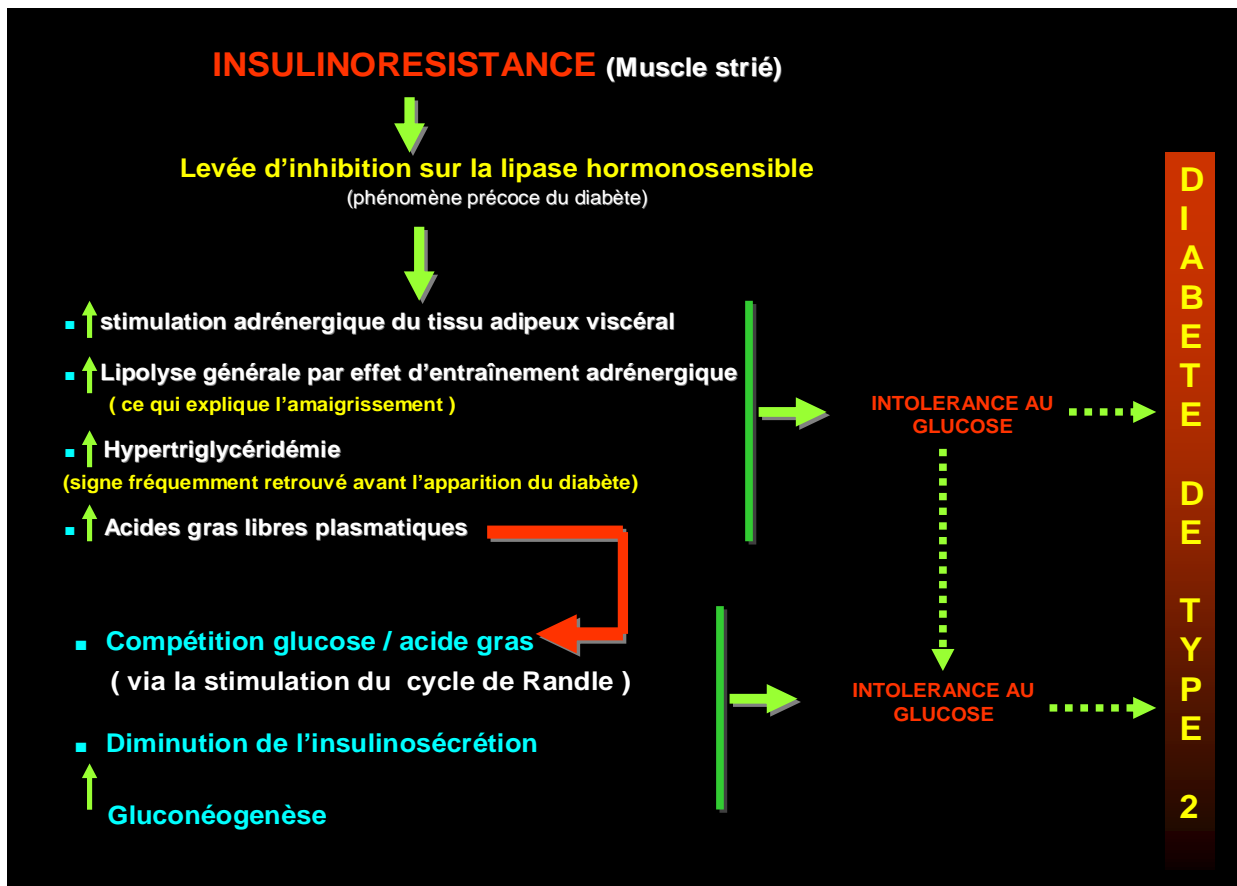


Figure 3. Relation insulino-résistance diabète de type 2 : Rôle de la lipase hormonosensible (Khan et al, 2005).

L'augmentation de la production hépatique de glucose chez le diabétique de type 2 contribue à l'hyperglycémie et résulte principalement d'une augmentation de la gluconéogenèse (Boden et al, 2001). Celle-ci est attribuée généralement à une baisse de la sensibilité hépatique à l'action inhibitrice de l'insuline (Barthel et schmoll, 2003).

En sus de l'insulino-résistance, l'hyperglucagonémie semble être un autre symptôme de la pathogénie du diabète (Reaven et al, 1987) ce qui pourrait expliquer en partie l'élévation de la gluconéogenèse hépatique chez les diabétiques de type 2. En effet, le glucagon augmente l'expression des gènes codant pour les enzymes de la gluconéogenèse, en particulier la phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK) et la glucose 6-phosphatase (G6Pase) (Nordlie et al, 1999). Une surexpression de la G6Pase a été observée à la fois chez les patients (Clore et al, 2000) et les modèles animaux du diabète (Mithieux et al, 1996).

2.5.2. Insulino-résistance et troubles de production hépatique de glucose

Malgré des périodes successives d'alimentation et de jeûne, la glycémie chez un individu sain est constamment régulée et maintenue dans une fourchette étroite comprise entre 0,72 et

1,10 g/l. Cette homéostasie glycémique est régulée par la balance entre l'absorption intestinale du glucose, sa production par le foie, sa capture cellulaire et son métabolisme au niveau des tissus périphériques. En raison de son rôle déterminant dans la redistribution des voies métaboliques via le métabolisme intermédiaire, le foie est capable de reconvertir non seulement les nutriments issus de l'alimentation, mais aussi les substrats d'un métabolisme vers l'autre. C'est le cas de la voie de la gluconéogenèse (GNG) : glucose/lactate/glucose ; glucose/alanine/glucose ; glucose/glycérol/glucose ; de la liponéogenèse : glucose/acétyl-CoA/acide gras (voie du malonyl CoA) ; de l'aminonéogenèse : acide aminé/acide tricarboxylique du cycle de Krebs/acide aminé (via les transaminases).

En raison de la présence de l'enzyme, la glucose 6 phosphatase, le foie devient alors le seul tissu capable de contrôler le niveau de la glycémie. Par ailleurs certains auteurs suggèrent que la régulation de la glycémie est en rapport avec le potentiel phosphate (ATP/ADP) et le turn-over cellulaire de l'ATP hépatique (**Friedman, 1995**). Ce potentiel phosphate influence quant à lui le rapport hormonal insuline/glucagon qui va contrôler le glucostat (**Figure 4**). Le dérèglement de ce glucostat est retrouvé associé le plus souvent aux anomalies de la gluconéogenèse qui devient exacerbée où la glucose-6phosphatase et la PEPCK sont surexprimées (**Balks et Jungermann, 1984**).

Le matin à jeun, la production hépatique de glucose (PHG) du diabétique de type 2 est augmentée (+ 20 % environ par rapport à un sujet en bonne santé). De plus, la PHG est étroitement corrélée à l'hyperglycémie. Cette corrélation suggère que l'élévation de la PHG détermine l'hyperglycémie à jeun au cours du diabète de type 2.

L'augmentation de la glucagonémie stimule l'expression des gènes codant pour les enzymes de la néoglucogenèse, en particulier la PEPCK. L'afflux des précurseurs glucoformateurs résulte de la lipolyse (afflux de glycérol) due à l'inhibition de la lipase hormonosensible du tissu adipeux, et au recyclage accru du lactate au niveau musculaire (cycle de Cori). L'augmentation de la disponibilité des acides gras libres circulants résulte de l'inhibition de la lipase adipocytaire (insulino- résistance du tissu adipeux). L'augmentation des AGL circulants s'accompagne d'une augmentation de leur afflux au foie où ils sont oxydés. L'oxydation intra-hépatique des acides gras fournit l'acétyl-CoA, l'énergie (ATP) et le NADH nécessaires au fonctionnement de la néoglucogenèse. La seule élévation de la néoglucogenèse n'explique pas l'augmentation de la PHG. En effet, chez le sujet normal, lorsque l'on stimule la néoglucogenèse, la PHG n'augmente pas. Ce phénomène est appelé

auto-régulation de la PHG. En fait, au cours du DT2, il existe une surexpression de la G6Pase et une sous-expression de la glucokinase. Ces anomalies favorisent l'orientation du G6P produit en excès par l'augmentation de la néoglucogenèse vers la formation de glucose qui est exporté dans la circulation.

En période post-prandiale, en réponse à l'hyperglycémie et à l'hyperinsulinémie, la production endogène de glucose est moins inhibée chez le diabétique de type 2 que chez le sujet en bonne santé (**Figure 4**). Ceci est probablement dû à la fois au fait que la néoglucogenèse est moins inhibée et à la moindre inhibition par l'insuline de l'activité de la G6Pase. Cette moindre inhibition de la PHG en réponse à un repas est responsable à elle seule de l'hyperglycémie post-prandiale excessive. En effet, l'absorption intestinale des glucides n'est pas altérée, et l'utilisation totale du glucose n'est pas différente de celle du sujet normal car l'hyperglycémie plus importante compense le déficit de sensibilité à l'insuline des tissus périphériques. Les taux plasmatiques en acides gras libres jouent un rôle important dans la régulation de la glycémie. Ils contrôlent le cycle glucose/acide gras (cycle de Randle) qui assure une épargne glucidique et déterminent ainsi des mécanismes lipostatiques.

Chez l'homme, vu que la prise alimentaire est soumise à un cycle alimentaire circadien (petit-déjeuner, déjeuner et dîner) la disponibilité en glucose et en acides gras libres varie profondément. Un gradient glycogénogenèse-lipogenèse/hyperphagie se renforce mutuellement le jour, Glycogenolyse-lipolyse/hypophagie, la nuit. Ainsi, l'alternance hyperglycémie-lipogenèse/ hypoglycémie-lipolyse reflèterait l'homéostasie de la glycorégulation dépendante de l'action de l'insuline. Pour expliquer l'implication des *mécanismes lipostatiques* dans le contrôle de la glycémie, la compétition entre substrats énergétiques semble être la plus plausible. En effet, les données biochimiques révèlent que les acétyl CoA issus de la β -oxydation des acides gras qui ne peuvent s'oxyder que dans le cycle de Krebs en présence d'oxaloacétate. Or ce dernier ne peut être produit que par le glucose et à une moindre mesure par certains acides aminés. Ceci rend donc les acides gras tributaires du glucose pour fournir leur énergie (*addage : les graisses brûlent au feu des sucres*).

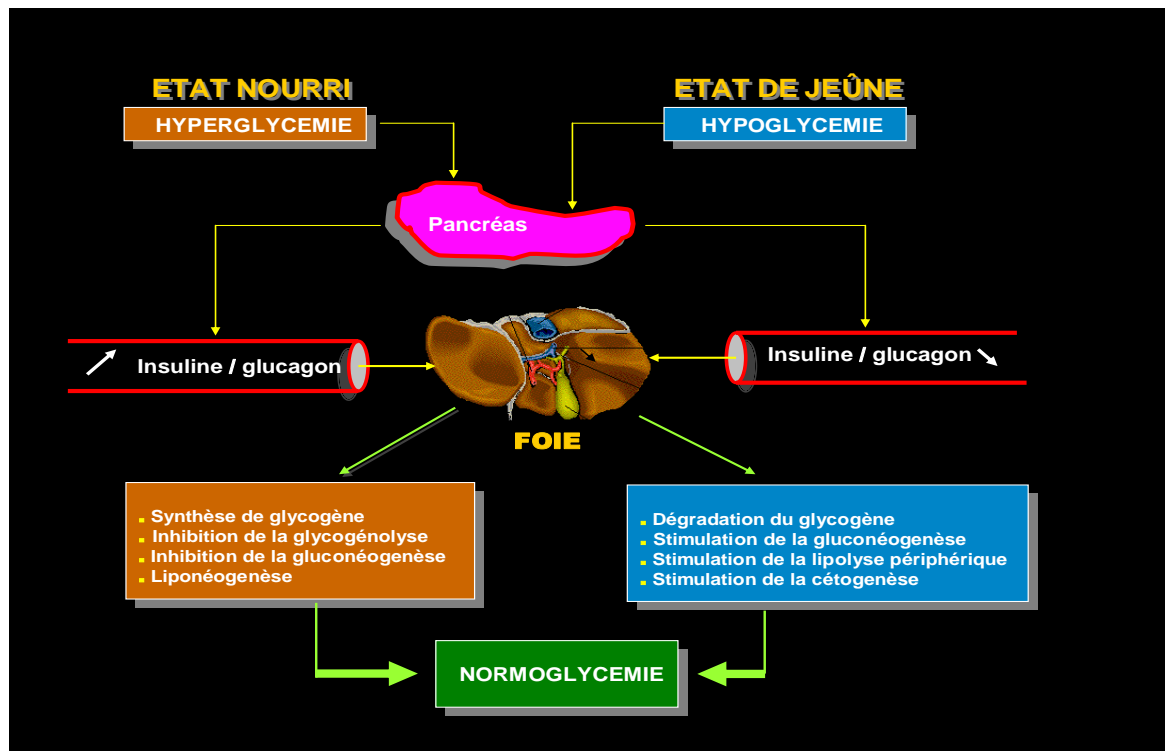


Figure 4. Glycorégulation : Rôle du gradient hormonal, insuline/glucagon (Friedman, 1995).

En effet, il y a 43 ans, **Randle, 1963**, a démontré l'existence d'un cycle d'épargne glucidique, glucose/acide gras ou cycle de Randle pour expliquer la relation inverse existant entre l'oxydation des glucides et l'oxydation des lipides. Lorsque l'organisme voit ses apports et ses réserves en glucides réduits, il devient vital de conserver le glucose pour les tissus glucodépendants (cerveau, rétine, médullaire rénale, cellules sanguines, entérocytes). Dans ces situations, le flux des acides gras mobilisés à partir du tissu adipeux (lipolyse périphérique) sera augmenté. Vu que le muscle squelettique n'est pas glucodépendant, mais insulindépendant, l'oxydation des acides gras au niveau mitochondrial produit des quantités importantes d'acétyl-CoA. Ces derniers inhibent la pyruvate déshydrogénase. La conversion du pyruvate (issu de la glycolyse) en acétyl-CoA est bloquée et sera dévié vers la voie de l'oxaloacétate (début de la voie de la gluconéogenèse) sous l'action de la pyruvate carboxylase. Parallèlement, le citrate est fortement produit en ces circonstances dues à la condensation de l'acétyl-CoA avec l'oxaloacétate. Cet effet aura pour conséquence une inhibition de la glycolyse en bloquant la phosphofructokinase. Le fructose 6P sera accumulé et il inhibera à son tour la conversion du glucose 6P en glucose (**Figure 5**). Le résultat final au cours du jeûne aura pour but un effet d'épargne sur le glucose sanguin en évitant sa dégradation par les tissus hautement insulinosensibles (muscle, foie, tissu adipeux) et de le laisser se diriger vers les tissus glucodépendants (essentiellement le tissu nerveux). Sans cette

fine régulation métabolique de la gluconéogenèse, l'organisme bascule fatalement dans l'hypoglycémie (**Figures 4 et 5**). Il apparaît que dans un intervalle interprandial, l'épargne du glucose est assurée par les acides gras, jusqu'à épuisement des concentrations d'oxaloacétate et le cerveau devient glucopénique, ce qui le conduit à s'adapter à l'utilisation des corps cétoniques comme source d'énergie et la faim apparaît (**Vaag et al, 1994 ; Sidossis et Wolfe, 1996**).

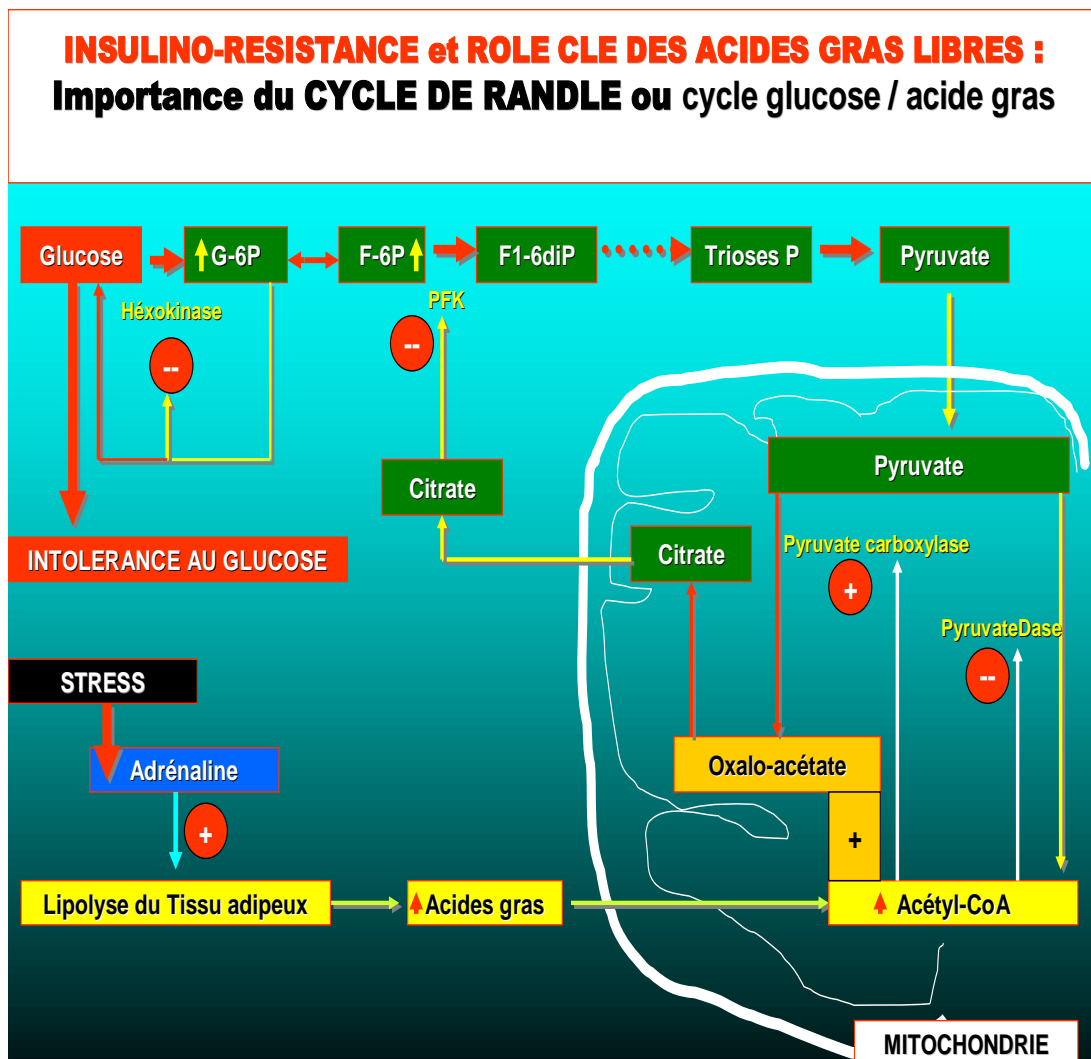


Figure 5. Glycorégulation : Rôle du Cycle glucose / acide gras dans la physiopathologie du DT2 (**Randle, 1963**).

III – LES INCRETINES : Rôle du Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1)

1. Historique et généralités

L'histoire des incrétines débute en 1902 avec la découverte de la sécrétine par Bayliss et Starling et du rôle endocrine de l'intestin. C'est une expérimentation animale chez le chien qui fut à l'origine de la découverte des incrétines, lorsque Hans Heller décrivit une diminution de la glycémie après l'administration d'extraits d'intestin. En 1932, Jean La Barre donna le nom d'« incrétine » et postula que ce facteur pouvait s'avérer intéressant pour traiter le diabète. Il faut attendre les années 1960, et la mise au point des dosages radio-immunologiques, pour caractériser les incrétines par le fait que la réponse insulinaire est plus ample après l'ingestion de glucose par voie orale que par voie intraveineuse. L'avènement de la biologie moléculaire, durant les années 1980, aboutit à l'identification de peptides intestinaux libérés par l'arrivée des nutriments dans l'intestin et capables de promouvoir la sécrétion d'insuline. Parmi ceux-ci, le *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) apparaît le plus puissant, en dépit d'une demi-vie très brève due à son inactivation quasi-immédiate par une enzyme, la dipeptidylpeptidase IV (DPP4). Il faut attendre le début du XXI^e siècle pour que l'effet incrétine se concrétise dans le traitement du diabète, grâce au développement d'agonistes du récepteur du GLP-1 résistant à l'inactivation par la DPP-4 (dont l'un est issu de la salive du monstre de Gila) ou d'inhibiteurs de la DPP-4.

Suite à ces découvertes, une incrétine est le nom que l'on donne à une hormone intestinale qui stimule la sécrétion d'insuline en réponse à une prise alimentaire, et ce proportionnellement au taux plasmatique du glucose (**Kreymann et al, 1987 ; Mojsov et al, 1987**). L'effet incrétin a été observé pour la première fois de façon simultanée par Elrik et McIntrey en 1964. En comparant l'administration entérale et intraveineuse d'une dose de glucose, la réponse insulinaire est plus importante dans le cas de l'administration orale, la différence de sécrétion représente ce que l'on appelle « l'effet incrétine » (**McIntyre et al, 1964 ; Elrick et al, 1964**). Deux hormones ont été isolées et entrent dans la définition des incrétines. La première hormone décrite était le Glucose-dependent insulintropic polypeptide ou gastric inhibitory peptide (GIP) (**Dupre et al, 1973**). Il s'est avéré que l'effet incrétine persiste même en l'absence de GIP, ce qui suggère l'existence d'une deuxième incrétine : le Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (**Ebert et al, 1983**). Dans notre travail, nous développerons uniquement les aspects concernant le GLP-1. Le glucagon-like peptide est membre de la famille des peptides dérivés du proglucagon. Le GLP-1 est une hormone hypoglycémisante

gastro-intestinale sécrétée en réponse au repas, stimule la sécrétion d'insuline, elle a donc un rôle important dans le contrôle de la glycémie postprandiale.

2. Synthèse, Sécrétion et dégradation du GLP-1

2.1. Synthèse du GLP-1

Le GLP-1 est synthétisé principalement par les cellules L de l'iléon terminal et du colon (Eissele et al, 1992), mais également par les cellules α (alpha) pancréatiques (Mojsov et al, 1986 ; Fujita et al, 2010; Marchetti et al, 2012), et aussi par certains neurones du tronc cérébral situés au niveau du NTS et du bulbe rachidien (Jin et al, 1988 ; Larsen et al, 1997 ; Merchenthaler et al, 1999 ; Nyberg et al, 2005 ; Gu et al, 2013). Le glucagon-like peptide-1 est un membre de la superfamille du glucagon. Dans les cellules L intestinales, il est codé par le gène Gcg qui donne naissance au ARN messager, sa traduction conduit au précurseur endogène de l'hormone : le préproglucagon (Figure 6), protéine de 179 acides aminés (Conlon et al, 1988 ; Bell et al, 1983). Ce précurseur devient le proglucagon de 160 acides aminés après clivage du peptide signal (PS). Le proglucagon subit une maturation protéolytique sous l'action de prohormone convertase 1/3 (PC1/3) (Zhu et al, 2002; Ugleholdt et al, 2004) et libère de nombreux peptides : GLP-1, GLP-2, la glicentine, l'oxyntomoduline et l'intervening peptide 2 (IP2) (Conlon et al, 1988 ; Sandoval et al, 2015 ; Thorens, 1992 ; Gutniak et al, 1992 ; Dhanvantari et al, 1996). Le GLP-1 est dans un premier temps un peptide immature sans effet biologique connu. Il subit une dernière coupure protéolytique pour conduire aux GLP-1-(7-37) et GLP-1-(7-36), seules formes biologiquement actives du peptide (Mojsov et al, 1990 ; Kreymann et al, 1987 ; Baggio et al, 2007). Le GLP-1-(7-36) est prédominant, représente 80% du GLP-1 circulant, capable de stimuler la sécrétion d'insuline (Mojsov et al, 1990) et va nous intéresser dans cette étude.

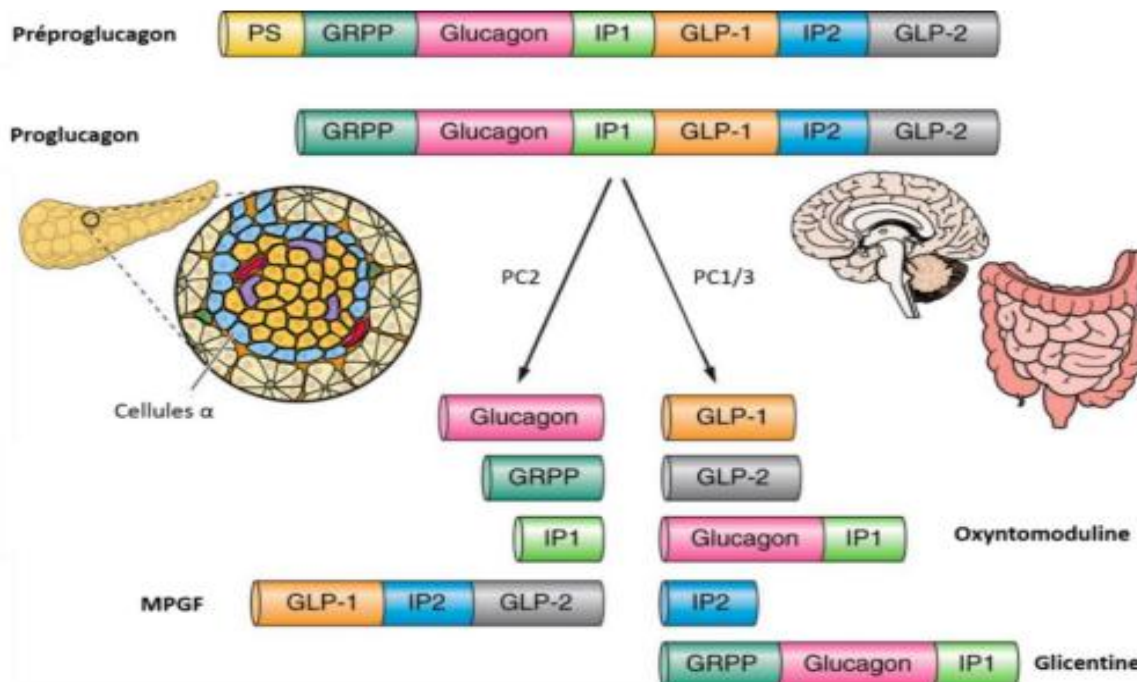


Figure 6. Modification post-traductionnelles du proglucagon (Sandoval et D'Alessio, 2015).

PC2: prohormone convertase 2; GRPP: glycyntin related pancreatic polypeptide; IP: intervening peptide; MPGF: major proglucagon fragment; PC1/3: prohormone convertase 1/3; GLP: glucagon-like peptide

2.2. Sécrétion du GLP-1

Le glucagon-like peptide-1 est sécrété par les cellules entéroendocrines de type L du jéjunum, l'iléon et du colon en réponse à la présence de nutriments essentiellement le glucose et les acides gras dans la lumière intestinale (Reimann et al, 2002). La sécrétion du GLP-1 se fait de façon biphasique. La première phase, rapide, se produit dans les 15-30 premières minutes d'ingestion alimentaire, alors que les cellules L se trouvent principalement dans la partie distale de l'intestin. Cela suggère donc que sa sécrétion est sous l'effet d'une induction nerveuse et hormonale plutôt que par contact directe entre les cellules L et les nutriments (Brubaker et al, 2003 ; Zhang et al, 2000). La seconde phase, tardive, se déroule après 30 à 60 minutes du début de l'ingestion des aliments, et survient à la suite du transit des nutriments ingérés dans la lumière pour interagir directement avec les cellules L distales (Kieffer et al, 1999).

2.2.1. Régulation de la sécrétion du GLP-1

L'ingestion de nutriments principalement le glucose et les graisses est un puissant stimulateur de la sécrétion de GLP-1 (Elliott et al, 1993 ; Lu et al, 2007). En effet, les

capteurs chimiques présents sur la bordure en brosse des cellules K et L se sont avérés responsables de la détection de différents composants nutritifs. Par exemple, les glucides peuvent être détectés par les récepteurs du goût sucré (STR) et le SGLT (**Wu et al, 2012 ; Young et al, 2013**), bien que l'activation des STR ne soit pas suffisante pour induire une sécrétion d'incrétine chez l'homme (**Ma et al, 2009; Wu et al, 2013**). Les récepteurs couplés aux protéines G (GPR), ont maintenant été identifiés comme jouant un rôle dans la détection des acides gras, en particulier des acides gras monoinsaturés non estérifiés à longue chaîne (**Brennan et al, 2011; Little et al, 2014**).

Contrairement au glucose et aux lipides, les protéines ne semble pas stimuler sa sécrétion par les cellules L (**Elliott et al, 1993**), bien que des hydrolysats de protéines stimulent la libération de GLP-1 dans un modèle d'iléon de rat perfusé et dans des cellules L humaines (**Cordier-Bussat et al, 1998 ; Reimer et al, 2001**). Des études ont montré que les cellules L sont sensibles aux effets de l'acétylcholine qui stimule la sécrétion de GLP-1 (**Anini et al, 2002 ; Roberge et al, 1996**). Dans des études in vitro et in vivo sur les cellules L, il a été démontré que le GRP (Gastrin-Releasing Peptide) était un puissant sécrétagogue du GLP-1 (**Brubaker et al, 1991 ; Orskov et al, 1986 ; Hermann-Rinke et al, 1995**). Il semble que la sécrétion de GLP-1 soit également affectée par d'autres neurotransmetteurs, notamment l'acide γ -aminobutyrique (GABA) (**Gameiro et al, 2005**), les agonistes β -adrénergiques stimulent également la sécrétion de GLP-1 par les cellules L, alors que, les agonistes α -adrénergiques l'inhibe (**Claustre et al, 1999**). En outre, des facteurs non nutritifs, notamment la leptine, hormone adipocytaire, (**Anini et Brubaker, 2003**) a également été identifiée comme stimulatrice de la sécrétion de GLP-1. De plus, des résultats préliminaires ont montré que l'insuline était un sécrétagogue du GLP-1, tandis que la résistance à l'insuline réduisait la libération de GLP-1 (**Lim et Brubaker, 2006**). Inversement, La sécrétion du GLP-1 semble être inhibée par l'innervation sympathique de l'intestin (**Hansen et al, 2004**). De même, la somatostatine, produite à partir des cellules D entéro-endocrines intestinales (ainsi que des cellules δ dans les îlots de Langerhans) et dont la sécrétion est augmentée par GLP-1, exerce un contrôle inhibiteur paracrine local sur les cellules L (**Hansen et al, 2000 ; Chisholm et al, 2002**).

2.2.2. Mécanismes de sécrétion du GLP-1

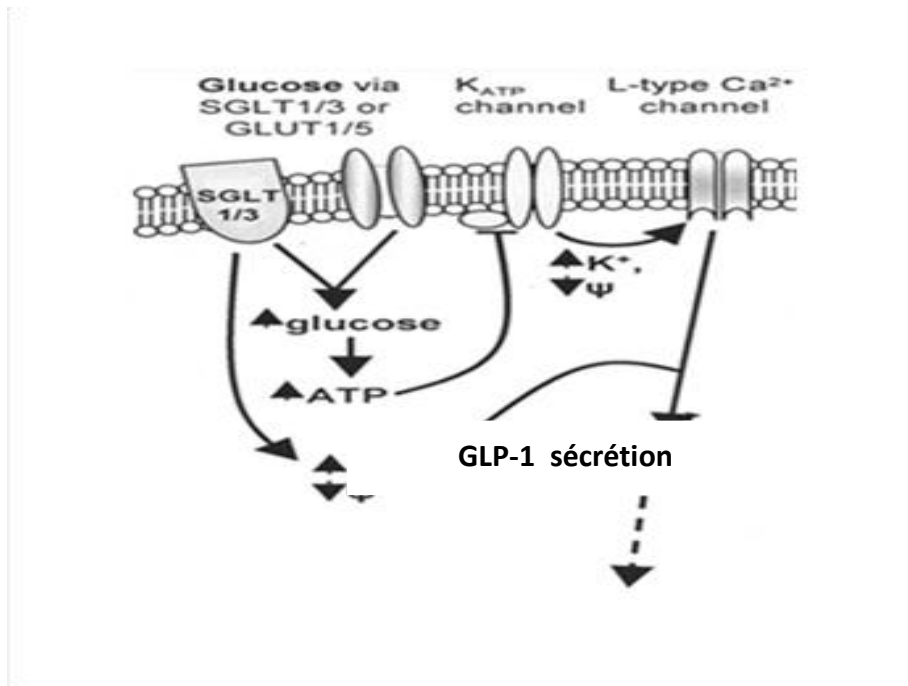


Figure 7. Mécanismes de sécrétion directe de GLP-1 (Gareth et al, 2006).
SGLT : Sodium glucose transporter

Les mécanismes contrôlant la sécrétion de GLP-1 restent essentiellement méconnus. Cependant, quelques mécanismes sont décrits. La sécrétion de GLP-1 pourrait se faire directement par des interactions directes du contenu luminal avec les cellules L (Roberge et Brubaker, 1993). Le GLP-1 est sécrété par les cellules GLUT (Abello et al, 1994; Reimann et al, 2001), un modèle de cellule L de l'intestin, en réponse à l'absorption du glucose par l'intermédiaire de transporteurs de glucose de sodium (SGLT). L'entrée du glucose provoque une augmentation de l'ATP, ce qui stimule à la fermeture des canaux KATP (Reimann et al, 2002) avec l'entrée de Na⁺ via des transporteurs de glucose sodique (Figure 7), cela conduit à une modification du potentiel membranaire, entraînant l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants et l'entrée de calcium dans la cellule, dernière étape conduisant à l'exocytose des granules à GLP-1 (Gareth et al, 2006).

Les cellules L ne sont pas présentes dans l'intestin grêle proximal (Eissele et al, 1992). Par conséquent, l'augmentation rapide initiale de la sécrétion de GLP-1 est médiée indirectement, par une voie neuro-endocrinienne, plutôt que par des interactions directes du contenu luminal avec les cellules L (Roberge et Brubaker, 1993). L'hypothèse décrite pour la sécrétion de GLP-1 serait que les nutriments détectés dans la partie proximale déclenchent la sécrétion de GIP (Figure 8) par les cellules K qui activerait alors le nerf vague (Figure 8).

L'information nerveuse serait transmise au cerveau. Ce dernier modulerait un message nerveux aux cellules distales de l'intestin via les efférents vagues et les neurones entériques libérant de l'acétylcholine (ACh) et du GRP, qui induiraient la sécrétion de GLP-1 (**Brubaker et al, 2003**).

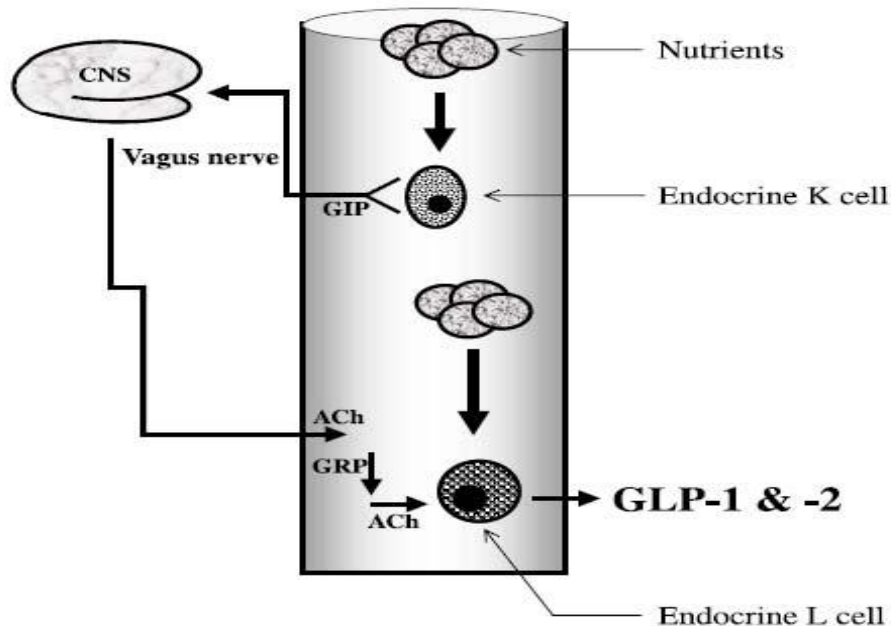


Figure 8. Mécanisme de sécrétion indirecte de GLP-1 (**Brubaker et al, 2003**).

CNS: central nervous system; GRP: Gastrin releasing peptide; ACh: Acétylcholine; GIP: Glucose-dependent insulintropic polypeptide

2.2.3. Le récepteur du GLP-1 et sa signalisation

Les actions physiologiques du GLP-1 sont la résultante de sa fixation à un récepteur (GLP-1R) à sept domaines transmembranaires couplé aux protéines G (GPCR) (**Mayo et al, 2003**). Ces récepteurs sont localisés dans plusieurs tissus dont le pancréas (cellules α , β et δ) (**Thorens, 1992 ; Thorens et al, 1993 ; Wei et al, 1995**), le cœur (**Bullock et al, 1996**), l'estomac (**Bullock et al, 1996**), plusieurs régions cérébrales dont l'hypothalamus (**Alvarez et al, 1996 ; Alvarez et al, 2005**) et les fibres afférentes du nerf vague du tube digestif (**Nakagawa et al, 2004**). La localisation du récepteur dans le tissu adipeux (**Mérida et al, 1993 ; Nakagawa et al, 2004**), le foie (**Villanueva-Penacarrillo et al, 1995**), et les muscles (**Delgado et al, 1995 ; González et al, 2005**) est contestée. La fixation du GLP-1 sur son récepteur provoque l'activation d'une adénylate-cyclase (Ac) par une protéine Gs (**Wheeler et al, 1993**) entraînant l'augmentation intracellulaire de 3',5'-adénosine monophosphate cyclique (AMPC). Ce dernier active des voies de signalisation dépendantes de la protéine kinase A (PKA) (**Buteau, 2008**), induisant une dépolarisation cellulaire qui

fait augmenter la concentration cytotolytique de calcium, dans la cellule β , cela stimule l'exocytose des granules de sécrétion de l'insuline (Lu et al, 1993).

2.3. Dégradation du GLP-1

Lors de la sécrétion, le GLP-1 est rapidement dégradé par une aminopeptidase ubiquitaire composée de deux sous-unités de 120kDa, la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), connue aussi sous le nom de CD26, cette enzyme est exprimée dans de nombreux tissus, tels que le rein, à la surface de l'endothélium les cellules qui se trouvent à proximité des cellules L et K intestinales (Hansen et al, 1999), le poumon, le foie, la rate, l'estomac et le cœur, comme on peut la retrouver sous forme libre dans le plasma (Hong et al, 1989 ; Hansen et al, 1999 ; Holst, 2007). La DPP-4 clive les polypeptides possédant un résidu alanine ou proline dans leur position NH₂ terminale (Mentlein, 1999), elle transforme les deux formes actives de l'hormone, le GLP-1-(7-36) et le GLP-1-(7-37), en formes inactives, le GLP-1-(9-36) et le GLP-1-(9-37) (Vahl et al, 2003). Ces deux dernières formes ont une action antagoniste du récepteur (Knudsen et al, 1996). Environ 25% seulement de l'hormone sécrétée quitte l'intestin pour qu'elle soit transportée au niveau du foie par la circulation portale sous forme intacte. Dans le foie, 40 à 50% du GLP-1 est encore dégradé (Deacon et al, 1996), et par conséquent, seulement 10-15% du GLP-1 produit dans l'intestin atteint la circulation sanguine systémique. Un pourcentage encore plus faible de GLP-1 arrive dans d'autres organes tels que le pancréas (Holst, 2007). Par conséquent, la demi-vie du GLP-1 dans la circulation est extrêmement courte, d'environ 2 minutes (Holst, 2006 ; Deacon et al, 1996; Vilsboll et al, 2003).

3. Effets physiologiques du GLP-1

Les effets biologiques du GLP-1 sont multiples. C'est un peptide anorexigène. Il agit à la fois au niveau pancréatique et extrapancréatique. Nous aborderons principalement les effets directs sur le pancréas et l'intestin pour contrôler le métabolisme glucidique. Nous nous intéresserons aussi aux effets sur les tissus périphériques, notamment, le tissu adipeux, le foie et le muscle squelettique.

3.1. Effets sur le pancréas

3.1.1. Voie de signalisation induite par le GLP-1 sur la sécrétion d'insuline

Le GLP-1 est connu essentiellement pour sa fonction insulinothrompique. Cet effet n'est observé qu'en présence de concentrations de glucose égales ou supérieures à la normoglycémie (Weir *et al*, 1989). Le GLP-1 est donc un potentialisateur de l'effet glucose et n'a pas d'effet sur la sécrétion d'insuline en l'absence de ce nutriment (Thorens, 2003). Le GLP-1 agit directement sur la cellule β du pancréas en se fixant à son récepteur pour activer l'adénylate cyclase (Figure 9) (Drucker *et al*, 1987) par une protéine Gs, ce qui augmente le contenu en AMPc dans la cellule. L'AMPc active la protéine kinase A (PKA) induisant une cascade moléculaire dont les principaux événements sont : la fermeture des canaux K^+ sensibles à l'ATP, l'entrée des ions Ca^{2+} dans la cellule, la fermeture des canaux K^+ voltage dépendant ainsi que la libération de Ca^{2+} de ses sites de stockage du réticulum endoplasmique vers le cytosol (Holz *et al*, 1999 ; Holst, 2007). Le GLP-1 contribue également à conférer une sensibilité du glucose aux cellules β (Holz *et al*, 1993; Holz et Chepurny, 2005). Conjointement à ces effets, et de manière indissociable, le glucose est métabolisé pour permettre la sécrétion de l'insuline (Holst 2007).

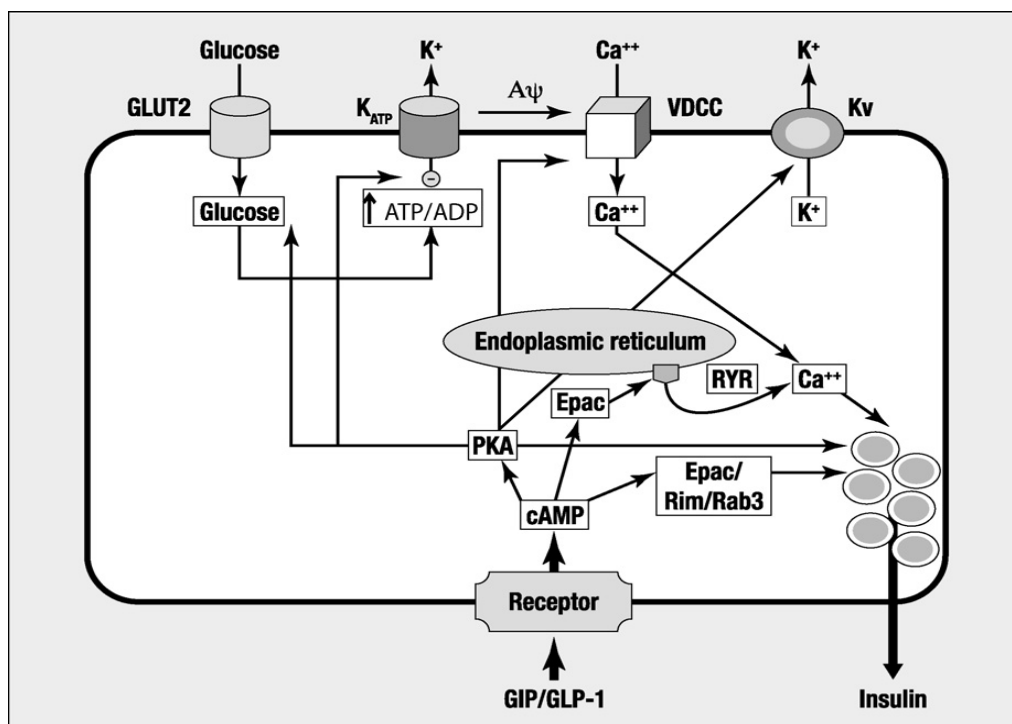


Figure 9. Signalisation du récepteur GIP / GLP-1 et régulation de la sécrétion d'insuline induite par le glucose. (Girard, 2008).

GLUT : glucose transporter; VDCC: voltage-dependent Ca^{++} channel; PKA: protein kinase A; RYR : ryanodin receptor ; Epac : Exchange Protein directly Activated by cAMP ; Rim : Rab3-interacting molecule ; Rab: Ras-like in rat brain.

En plus de son effet purement sécrétoire, le GLP-1 stimule la synthèse d'insuline (**Figure 10**) de manière à maintenir les réserves d'insuline dans les îlots β de Langerhans (**Holst, 2007**), cet effet est lié à l'augmentation de la transcription du gène codant pour l'insuline et à la stabilisation de son ARNm (**Drucker et al, 1987 ; Wang et al, 1995 ; Verspohl, 2009 ; Pabreja et al, 2014**).

3.1.2. Inhibition de la sécrétion de glucagon

Le GLP-1 inhibe la sécrétion de glucagon par les cellules α (**Dunning et al, 2005**). Cet effet est aussi glucose-dépendant (**Nauck et al, 2002 ; Maida et al, 2009**). Le GLP-1 stimule fortement la sécrétion de somatostatine (**Figure 10**). Cet effet participerait au contrôle paracrine de la sécrétion de glucagon (**Dolz, 2008 ; de Heer et al, 2008**). Le GLP-1 semble avoir un effet protecteur et trophique sur la masse β -cellulaire (**Drucker, 2006**). Il stimule la néogenèse, la prolifération des cellules bêta préexistantes (**Xu et al, 1999 ; Jhala et al, 2003**) et les protège contre l'apoptose induite par la glucotoxicité, la lipotoxicité ou la glucolipotoxicité (**Li et al, 2003 ; Buteau, 2008 ; Maida et al, 2009 ; Girard, 2008**).

3.2. Effets extra-pancréatiques du GLP-1

3.2.1. Effet du GLP-1 cérébral sur les neurones de l'hypothalamus

Un certain nombre d'études ont montré que l'axe « intestin-cerveau » entre le tractus gastro-intestinal et le système nerveux central joue un rôle important dans la régulation de l'homéostasie énergétique à court et à long terme (**Figure 10**). Le GLP-1 injecté dans les structures intracérébroventriculaires diminue l'appétit et la prise alimentaire (**Tang-Christensen et al, 1996 ; Turton et al, 1996**). L'injection d'un analogue stable du GLP-1 réduit le poids corporel (**Lee et al, 2000**), la masse grasse et améliore la tolérance au glucose (**Szayna et al, 2000**). Des effets satiétogènes du GLP-1 sont aussi observés chez des sujets recevant une perfusion intraveineuse de GLP-1 (**Flint et al, 1998**). De plus, l'injection d'un agoniste du GLP-1 dans le troisième ventricule, augmente la sécrétion d'insuline en conditions de clamp hyperglycémique. Il est à noter que l'effet du GLP-1 cérébral s'assimilerait donc à l'effet du GLP-1 sécrété par l'intestin qui est insulinosécrétagogue (**Perley et al, 1967**).

3.2.2. Effets du GLP-1 sur la fonction cardiaque

Le GLP-1 joue un rôle physiologique important dans la régulation de la fonction cardiovasculaire pendant l'état postprandial (Wu *et al*, 2015). Il semble avoir des effets bénéfiques sur la fonction cardiaque (Guzzardi et Iozzo, 2011; Laviola *et al*, 2012; Lehrke et Marx, 2011) car une perfusion de GLP-1 améliore la fonction ventriculaire gauche (Nikolaidis *et al*, 2004) et le dysfonctionnement endothélial (Nyström *et al*, 2004). De plus, il diminue la pression diastolique du ventricule droit.

3.2.3. Effets sur le tractus gastro-intestinal

Le GLP-1 a été identifié comme un puissant inhibiteur de plusieurs fonctions gastro-intestinales. Il inhibe la sécrétion d'acide gastrique par l'estomac et ralentit la vidange gastrique (Figure 10), cet effet dépend de l'intégrité du nerf vague, entraînant une diminution de la vitesse d'absorption des nutriments au niveau de l'épithélium intestinal et donc une réduction des oscillations glycémiques post-prandiales (Nauck *et al*, 1997 ; Turton *et al*, 1996 ; Chelikani *et al*, 2005). Le GLP-1 inhibe également la motilité jéjunale, réduit le flux lymphatique, l'absorption des triglycérides et la production de lipoprotéines (Qin *et al*, 2005).

3.2.4. Effets sur le tissu adipeux et le musculaire

Le GLP-1 semble avoir des effets analogues à ceux de l'insuline dans les principaux tissus extrapancréatiques, participant à l'homéostasie du glucose et au métabolisme des lipides dans des tissus tels que les muscles, le foie et les tissus adipeux (Figure 10). Des études *in vitro* utilisant à la fois des cellules 3T3-L1 adipeuses et des adipocytes primaires humains ont montré un effet stimulant du GLP-1 sur la lipolyse, induit directement par le récepteur du GLP-1 exprimé sur les adipocytes (Vendrell *et al*, 2011). Le GLP-1 agit sur le tissu adipeux blanc en diminuant la lipogenèse et sur le tissu adipeux brun en favorisant la thermogenèse (Baggio et Drucker, 2014; Campbell et Drucker, 2013). De plus, une étude *in vitro* sur une lignée cellulaire d'adipocyte (Egan *et al*, 1994) a montré que le GLP-1 stimule le métabolisme glucidique induit par l'insuline (entrée de glucose dans les adipocytes) (Egan *et al*, 1994 ; Campbell et Drucker, 2013). Dans le muscle squelettique, le GLP-1 active la glycogène synthase (Acitores *et al*, 2004), stimule l'oxydation et l'utilisation du glucose, de même que l'insuline (Alcántara *et al*, 1997; Luque *et al*, 2002).

3.3. Effets du GLP-1 sur le foie

Le GLP-1 peut participer directement à la régulation de la teneur en graisse hépatique en contrôlant le transport, l'oxydation, la synthèse et la sécrétion des lipides hépatiques, bien que l'expression des récepteurs fonctionnels du GLP-1 dans le foie reste controversée (Seino et Yabe, 2013). Dans les études précliniques et cliniques, il a été rapporté que les agonistes des récepteurs du GLP-1 améliorent les taux plasmatiques d'enzymes hépatiques (Eguchi et al, 2014 ; Jendle et al, 2009; Klonoff et al, 2008; Sathyanarayana et al, 2011). Il a été montré que la signalisation du GLP-1 augmente la β -oxydation des acides gras et réduit les taux d'acides gras intracellulaires dans les hépatocytes primaires de rats nourris avec une alimentation riche en graisse (Svegliati-Baroni et al, 2011). De plus, sur des hépatocytes isolés, le GLP-1 active le stockage de glucose en activant la glycogène synthase (Lopez-Delgado et al, 1998 ; Redondo et al, 2003), réduit la gluconéogenèse hépatique et améliore la signalisation par l'insuline et la sensibilité à l'insuline (Lee et al, 2007).

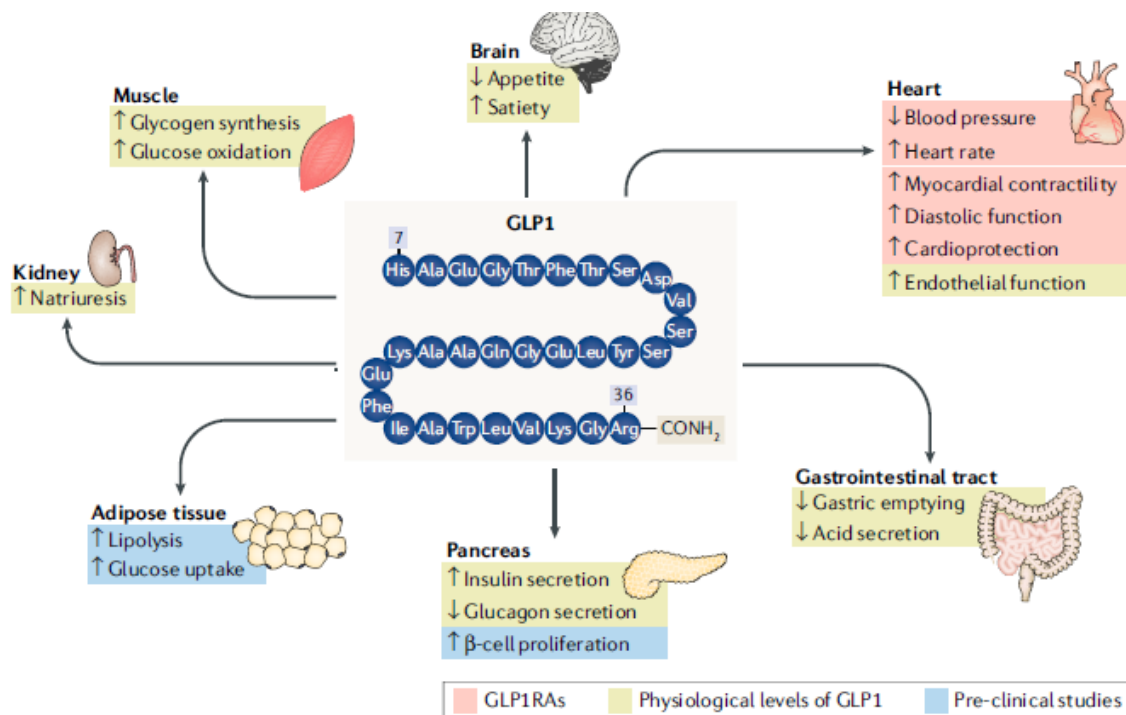


Fig. 1 | Effects of GLP1 and GLP1RAs on various tissues. The applied colour code indicates whether the effect on the target tissue has been observed in preclinical studies (blue boxes), at physiological levels of glucagon-like peptide 1 (GLP1) in clinical studies (yellow boxes) or after treatment with GLP1 receptor agonists (GLP1RAs; red boxes). The figure depicts amidated GLP1 (GLP1 7–36)^{2,3,11,13,14,126–128}.

Figure 10. Effets physiologiques des incrétines : Rôle du Glucagon Like Peptide 1 (Chelikani et al, 2005).

IV – STEATOSE HEPATIQUE NON ALCOOLIQUE ou NAFLD

1. Définition

La stéatose hépatique non-alcoolique (équivalent du terme anglais *non alcoholic fatty liver disease* ou NAFLD) se définit par une accumulation intra-hépatique excessive de graisses sous forme de triglycérides (stéatose), qui peut être isolée ou associées à une inflammation hépatique non-spécifique, en l'absence de toutes causes secondaires d'accumulation de graisse (par exemple, une consommation importante d'alcool, certains médicaments...) (Puri et Sanyal, 2012; Ahmed, 2015). La NAFLD a été reconnue comme étant l'atteinte hépatique la plus répandue dans le monde avec une prévalence estimée de 20% à 30% (Bedogni et al, 2005 ; Donghee et al, 2017). La stéatose hépatique non-alcoolique englobe un spectre allant de la stéatose hépatique simple caractérisée par une accumulation de gras dans le foie, sans autre modification jusqu'à la stéatohépatite non alcoolique (équivalent du terme anglais *nonalcoholic steatohepatitis* ou NASH) qui est définie comme la présence d'une stéatose hépatique et d'une inflammation accompagnée d'une lésion des hépatocytes (ballonisation) avec ou sans fibrose (Puri et Sanyal, 2012 ; Anderson and Borlak, 2008 ; Sanyal, 2001).

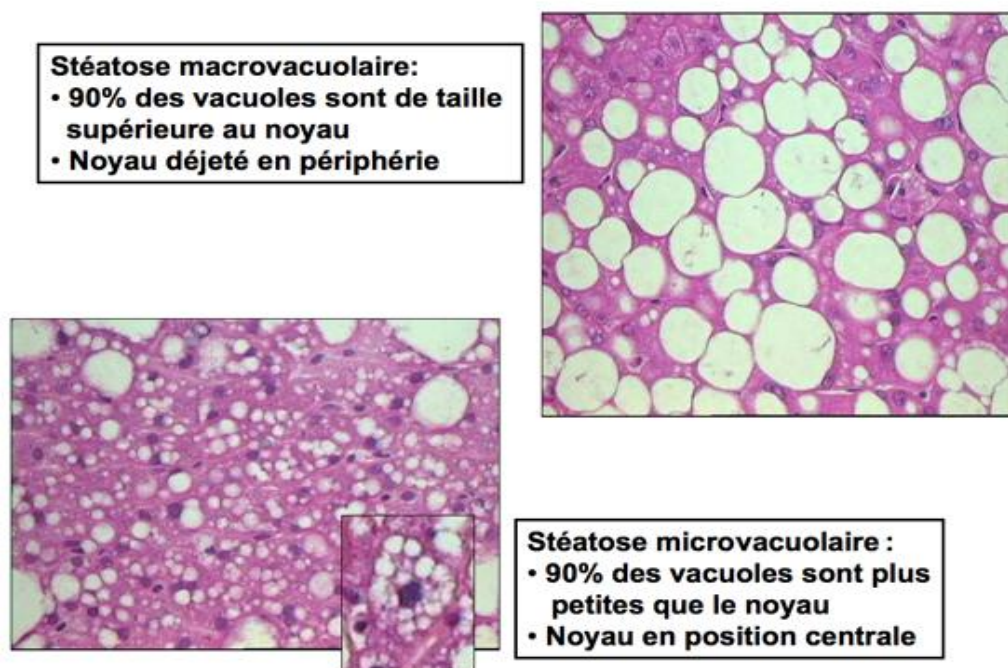


Figure 11. Deux types de NAFLD : *stéatose microvacuolaire* et *stéatose macrovacuolaire* (Lemoine et Serfaty, 2012).

Selon la concentration des gouttelettes lipidiques par rapport au noyau de l'hépatocyte, on distingue deux types de NAFLD : (i) une *stéatose microvacuolaire*, où les gouttelettes ne modifient pas la position du noyau ; (ii) une *stéatose macrovacuolaire*, où les gouttelettes repoussent le noyau en périphérie de la cellule. Le plus souvent, la stéatose commence par être microvacuolaire puis devient macrovacuolaire ou peut être également mixte (**Figure 11**). A ce stade, la NAFLD se complique en NASH (**Lemoine et Serfaty, 2012**). On distingue plusieurs grades de stéatose qui sont déterminés par l'analyse histologique du foie. On parle de stéatose de grade I quand on observe des vésicules lipidiques dans 5 à 25% des hépatocytes ; de grade II lorsque 25% à 50% des hépatocytes sont stéatosés ; de grade III lorsque le taux atteint 50% à 75% des cellules et de grade IV quand la stéatose touche 75% des hépatocytes.

2. Facteurs de risque de la NAFLD

2.1. Age : La prévalence de la NAFLD augmente avec l'âge, cette augmentation pourrait être liée à la résistance à l'insuline et à l'incidence du syndrome métabolique avec l'âge (**Fan et al, 2005 ; Duseja et al, 2007**).

2.2. Sexe : Une large étude effectuée à Hong-Kong a retrouvé une augmentation significative de la prévalence de la NAFLD chez les femmes de plus de 50 ans (**Wong et al, 2009**). Ces résultats pourraient suggérer un rôle des hormones sexuelles dans la pathogenèse de la maladie.

2.3. Ethnie : L'origine ethnique influe sur la prévalence de la NAFLD, même avec un degré d'obésité moins élevé, les Hispaniques et les Asiatiques sont plus à risque que les Afro-Américains (**Puri et Sanyal, 2012**).

2.4. Obésité et les facteurs de risque métabolique

De nombreuses études ont démontrés que les caractéristiques du syndrome métabolique (obésité, insulino-résistance, diabète de type 2, dyslipidémie et hypertension) sont fortement associées à la présence d'une NAFLD (**Falck-Yetter et al, 2001 ; Bedogni et al, 2005 ; Oh et al, 2006**). La résistance à l'insuline a un rôle majeur dans la pathogenèse de la NAFLD et explique les liens étroits entre la NAFLD, le syndrome métabolique et ses composantes, particulièrement l'obésité et le diabète. Le surpoids ou l'obésité est un facteur de risque

important pour le développement de la NAFLD. Des études ont montré que la prévalence de la NAFLD augmente linéairement avec l'augmentation de l'IMC (**Ajay et Naga, 2013**). L'obésité centrale, une mesure de l'adiposité viscérale, est plus étroitement associée à la résistance à l'insuline et à la NAFLD. Ces différents éléments laissent à penser que la NAFLD représenterait la manifestation hépatique du syndrome métabolique (**Marchesini et al, 2003**).

2.5. Hérité

Un lien de parenté direct avec un patient atteint de stéatose hépatique constitue également un facteur de risque, indépendant de l'âge et de l'index de masse corporelle (IMC) (**Schwimmer et al, 2009**).

2.6. Autres facteurs de risque

La NAFLD peut avoir d'autres origines. Parmi celles-ci on peut citer les origines médicamenteuses (**Labbe et al, 2008**) ; virale comme l'hépatite C (**Basaranoglu et Basaranoglu, 2011**) ; les troubles endocriniens tels que le syndrome des ovaires polykystiques ; une insuffisance hypophysaire et une hypothyroïdie (**Cerda et al, 2007 ; Loria et al, 2009**).

3. Physiopathologie de la NAFLD

La NAFLD est le résultat d'une dérégulation d'un certain nombre de voies du métabolisme lipidique qui est à l'origine d'un déséquilibre entre le captage/ la synthèse hépatocytaire et l'export/ l'oxydation des acides gras. Elle correspond donc à une accumulation de lipides au niveau des hépatocytes. La pathogenèse de la NAFLD est un processus complexe qui implique l'interaction entre des mécanismes multiples : l'afflux important d'acides gras par l'alimentation, la lipolyse des tissus graisseux, l'excès de la lipogenèse hépatique, et un défaut d'oxydation des acides gras ou un défaut de sécrétion des lipoprotéines (VLDL).

3.1. NAFLD et Apport alimentaire

Une mauvaise alimentation joue un rôle dans le développement et la progression de la NAFLD (**Gerber et al, 2012**). 15% des acides gras présents dans le foie stéatosique proviennent de l'alimentation (**Donnelly et al, 2005**), ils sont transportés jusqu'au foie via les chylomicrons. Un régime alimentaire hypercalorique, un excès en graisses (saturées), une consommation de glucides raffinés et de boissons sucrées, une alimentation avec une forte

teneur en fructose et une alimentation occidentale ont été tous associés à une prise de poids et à une obésité, et plus récemment à la NAFLD (Chiu *et al*, 2014).

3.2. NAFLD et Lipolyse du tissu adipeux

L'insulinorésistance peut jouer un rôle essentiel dans la pathogenèse et la progression de la NAFLD (Jeffrey *et al*, 2010). Le tissu adipeux joue un rôle important dans l'homéostasie systémique des lipides et du glucose. Dans les états insulino-résistants, les cellules adipeuses oxydent préférentiellement les lipides, par conséquent, la lipolyse n'est plus efficacement inhibée en raison de la résistance à l'action anti-lipolytique de l'insuline (de Almeida *et al*, 2002) entraînant une augmentation des concentrations d'acides gras libres dans la circulation sanguine (Jeffrey *et al*, 2010 ; Leclercq et Sempoux, 2006, Lewis et Mohanty, 2010). Le tissu adipeux estérifie les acides gras provenant de la circulation sanguine et les stocke au sein des adipocytes. Dès que cette capacité est dépassée (en cas d'un apport alimentaire riche en graisses et sucres et en cas d'insulinorésistance), les acides gras libres sont captés par le foie entraînant une stéatose (Jeffrey *et al*, 2010 ; Lewis *et al*, 2002 ; Eehalt *et al*, 2006). De plus, l'expression des transporteurs des AG (CD36, FABP4, FATP5) est augmentée dans le foie de patients atteints de NAFLD (Greco *et al*, 2008 ; Mitsuyoshi *et al*, 2009).

3.3. NAFLD et Lipogenèse hépatique

Parallèlement à la lipolyse adipocytaire, l'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie induites par l'insulinorésistance périphérique entraînent la synthèse de novo d'acides gras par la voie de la lipogenèse hépatique. La lipogenèse contribue au développement de la stéatose hépatique (Nakamuta *et al*, 2005 ; Postic et Girard, 2008). Selon une étude, les TG synthétisés à partir des acides gras issus de la lipogenèse hépatique représentent 30% des triglycérides hépatique (Donnelly *et al*, 2005).

La lipogenèse est régulée par des facteurs de transcription clés dont l'activation est dépendante de l'état nutritionnel et/ ou hormonal. Un des facteurs impliqués dans l'augmentation de la lipogenèse hépatique est le SREBP-1c (*Sterol Regulatory Element Binding Protein 1c*). En effet, l'hyperinsulinémie réactionnelle à l'insulinorésistance périphérique stimule la synthèse de novo des acides gras hépatiques via l'activation du facteur SREBP-1c, responsable de la transcription des gènes codant pour des enzymes impliquées dans la lipogenèse (Bjorkegren *et al*, 2002 ; Kohjima *et al*, 2007) telles que l'Acétyl-CoA

Carboxylase (ACC) et la Fatty Acid Synthase (FAS) (**Gonzalez-Baro et al, 2007 ; Dentin et al, 2005**).

Une autre résultante de la résistance périphérique à l'insuline, l'hyperglycémie, semble jouer un rôle dans l'augmentation de la lipogenèse hépatique (**Figure 12**). L'hyperglycémie entraîne l'activation du facteur de transcription ChREBP (*Carbohydrate response element binding protein*), un facteur clé de l'induction des gènes intervenant dans la synthèse *de novo* d'acides gras en réponse au glucose (**Benhamed et al, 2013**). Le ChREBP active la transcription du gène codant pour la pyruvate kinase hépatique (L-PK : liver pyruvate kinase) et agit en partie en synergie avec SREBP-1c et augmente l'expression des gènes codant pour les enzymes lipogéniques telles que l'ACC et la FAS (**Mitro et al, 2007; Larter, 2006**). Les récepteurs nucléaires LXR (*Liver X receptors*) jouent un rôle primordial dans la régulation du métabolisme lipidique hépatique. Une augmentation de l'expression de ces facteurs peut être observée (**Lima-Cabello et al, 2011**). En effet, les récepteurs LXR régulent l'expression de gènes lipogéniques tels que FAS, ACC (**Schultz et al, 2000 ; Liang et al, 2002 ; Chu et al, 2006**), et participe également à la transcription des facteurs SREBP-1c (**Repa et al, 2000**) et ChREBP (**Chen et al, 2004 ; Cha et Repa, 2007**).

Certains récepteurs nucléaires comme le PPAR γ (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptors gamma*) représentent les principaux régulateurs du métabolisme des lipides dans le foie. Des études ont suggéré que les récepteurs PPAR γ peuvent participer au développement de la stéatose hépatique en intervenant dans l'activation des gènes lipogéniques (**Matsusue et al, 2003 ; Gavrilova et al, 2003**), une expression accrue de PPAR γ ayant été constatée dans le foie stéatosique (**Rahimian et al, 2001 ; Inoue et al, 2005**). Néanmoins, plusieurs études ont montré que la surexpression de PPAR γ pourrait prévenir la progression de la stéatose hépatique en diminuant la libération des AGL du tissu adipeux (**Staels et al, 2013**) et la synthèse *de novo* hépatique (**Canbay et al, 2007 ; Patel et Sanyal, 2014**). Les effets protecteurs de PPAR γ pourraient être due à l'augmentation de la sensibilité à l'insuline dans le tissu adipeux et le muscle squelettique (**Pfutzner et al, 2005**), entraînant une diminution du dépôt d'AGL dans le foie (**Yue Ye Huang et al, 2013**).

3.4. NAFLD et β oxydation mitochondriale

Les acides gras libres en excès sont dégradés par bêta-oxydation mitochondriale ou réestérifiés en TG et ensuite éliminés sous forme de VLDL. La stéatose hépatique non alcoolique est fortement associée à une altération de la β -oxydation mitochondriale des acides gras (Wei et al, 2008). La diminution de la β -oxydation est due à l'inhibition de la CPT-1 (*Carnitine Palmitoyl transférase-1*), d'une part, par l'insulinorésistance (Kei Nakajima, 2012) et d'autres part, par la surproduction de malonyl-CoA formé lors de la lipogénèse qui permet ainsi l'inhibition concomitante de l'entrée des AG dans la mitochondrie et donc de leur oxydation (Utzschneider et Kahn, 2006 ; Akkaoui et al, 2009). Un excès de graisse alimentaire ou d'acides gras provenant du tissu adipeux et dépassant les possibilités de catabolisme par la β -oxydation mitochondriale peut donc aboutir à un « engorgement » hépatique en triglycérides.

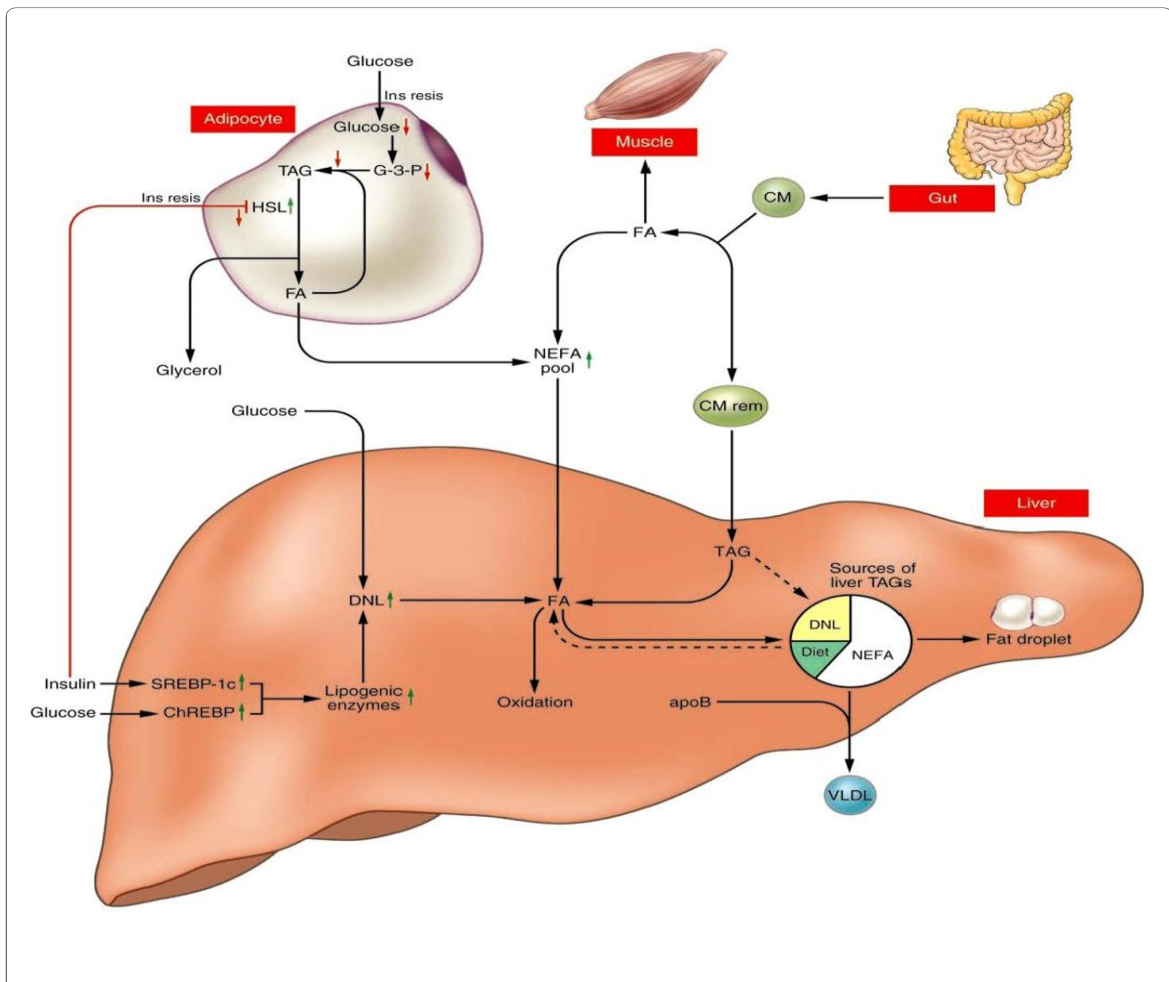


Figure 12. Sources d'acides gras stockés dans le foie et sécrétés via les lipoprotéines chez les patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique (Kerry et al, 2005).

CM : Chylomicron ; FA ; Fatty acids ; NEFA : nonesterified fatty acids ; TAG : Triacylglycerol ; DNL : de novo lipogenesis ; G-3-P : glycéraldéhyde-3-phosphate ; HSL : Hormone-sensitive lipase ; apoB : Apolipoprotein B ; SREBP-1c : Sterol regulatory element-binding transcription factor 1 ; ChREBP : Carbohydrate responsive element binding protein.

3.5. NAFLD et lipoprotéines VLDL

Les triglycérides hépatiques sont sécrétés dans le sang via les lipoprotéines VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*). Le défaut de synthèse et d'excétion des VLDL peut participer au développement de la stéatose hépatique (**Fujita et al, 2009**). En effet, des études ont suggéré que la diminution de la sécrétion des VLDL pourrait être due à une diminution de la quantité d'apolipoprotéines B (ApoB48 ; ApoB100) hépatique nécessaire à leur reconnaissance par les tissus utilisateurs (**Charlton et al, 2002 ; Musso et al, 2003**). Dans les conditions physiologiques, l'insuline diminue la synthèse et la stabilité des ApoB. L'hyperinsulinémie induite par l'insulinorésistance périphérique pourrait expliquer la diminution de synthèse d'ApoB aboutissant à une accumulation de TG et une stéatose (**Taghibiglou et al, 2002 ; Charlton et al, 2002**).

V – ADIPO-CYTOKINES

1. ADIPOKINES

Le terme d'adipokine a initialement été utilisé pour désigner les molécules synthétisées et sécrétées par les adipocytes. Par extension, il est souvent utilisé pour désigner les molécules sécrétées par le tissu adipeux en générale (**Trayhurm, 2004**). Plusieurs dizaines d'adipokines sont connues actuellement. Dans ce travail, nous nous intéressons plus particulièrement à la leptine, l'adiponectine et la résistine.

1.1. Leptine

1.1.1. Structure et sécrétion

La leptine, du terme grec « *leptos* » qui signifie maigre, est une protéine produite par les adipocytes différenciés, à partir du gène ob (**Baudin, 2000**). La leptine est majoritairement sécrétée par le tissu adipeux blanc sous-cutané (**Maffei et al, 1995**). Elle est aussi produite secondairement par d'autres tissus : estomac (**Bado et al, 1998 ; Cinti et al, 2000**), placenta (**Cervero et al, 2006**), glandes mammaires (**Smith-Kirwin et al, 1998**), glandes surrénales (**Glasow et Bornstein, 2000**), muscles squelettiques (**Wang et al, 1998**) et tissu nerveux (hypothalamus, cervelet, cortex, hypophyse) (**Jimerson et al, 2000 ; Morash et al, 1999 ; Green et al, 1995**). Les concentrations circulantes de leptine sont proportionnelles à l'IMC et à la masse adipeuse (**Trayhurm, 2014**). Il y'a donc une variation des niveaux en fonction de la

composition corporelle, et selon le sexe, elles sont 75% plus élevées chez les femmes que chez les hommes probablement en raison de la présence de graisse sous-cutanée plus abondante chez les femmes (**Maffei et al, 1995**), et d'un effet probablement inhibiteur des androgènes et stimulateur des œstrogènes (**Baudin, 2000**). Chez les sujets obèses, on observe de hauts niveaux de leptine circulante, et ce, malgré les actions positives sur la sensibilité à l'insuline et l'activation de la β -oxydation de la leptine (**Minokoshi et al, 2002 ; Minokoshi et al, 2012**). Des recherches ont alors, suggérer qu'il y'a un phénomène de résistance à la leptine similaire à celui de l'insulinorésistance (**Antuna-Puente et al, 2008**).

1.1.2. Récepteurs à la leptine

Les récepteurs à la leptine issus des gènes *lepr* font partie de la famille des récepteurs aux cytokines de classe 1. Il existe diverses isoformes du récepteur à la leptine, de distribution ubiquitaire (**Tartaglia et al, 1995**), et témoignant des multiples effets de cette protéines sur l'organisme (**Lafontan, 2003 ; Baudin, 2000**). Ils sont présents dans différents organes parmi lesquels le foie, le muscle squelettique, le cœur, le pancréas et le poumon. Ces récepteurs possèdent un domaine extracellulaire de liaison au ligand, un domaine transmembranaire simple et un domaine de signalisation cytoplasmique.

1.1.3. Voie de signalisation de la leptine

La fixation de la leptine à son récepteur induit un changement de conformation de ce dernier (**Biener et al, 2005**) permettant l'activation des protéines janus kinase-2 (JAK2) par trans-phosphorylation, une fois activées, les JAK2 phosphorylent trois résidus tyrosine sur la partie intracellulaire du récepteur de la leptine (Tyr985, Tyr1077, Tyr1138), induisant ainsi le recrutement et l'activation de protéines STAT3 (*Signal Transducer and Activator of Transcription*), les STAT3 se dissocient du récepteur de la leptine et sont dimérisées (**Figure 13**). Les dimères formés transloquent ensuite dans le noyau, se fixent à l'ADN via leur domaine de liaison et régulent ainsi la transcription de gènes cibles (**Fruhbeck, 2006**). La voie de signalisation STAT3 induit également l'expression de SOCS3 (*Suppressor of Cytokine Signaling*), protéine à action négative sur la voie JAK/STAT (**Figure 13**). SOCS-3, peut atténuer les signaux des récepteurs à la leptine et à l'insuline.

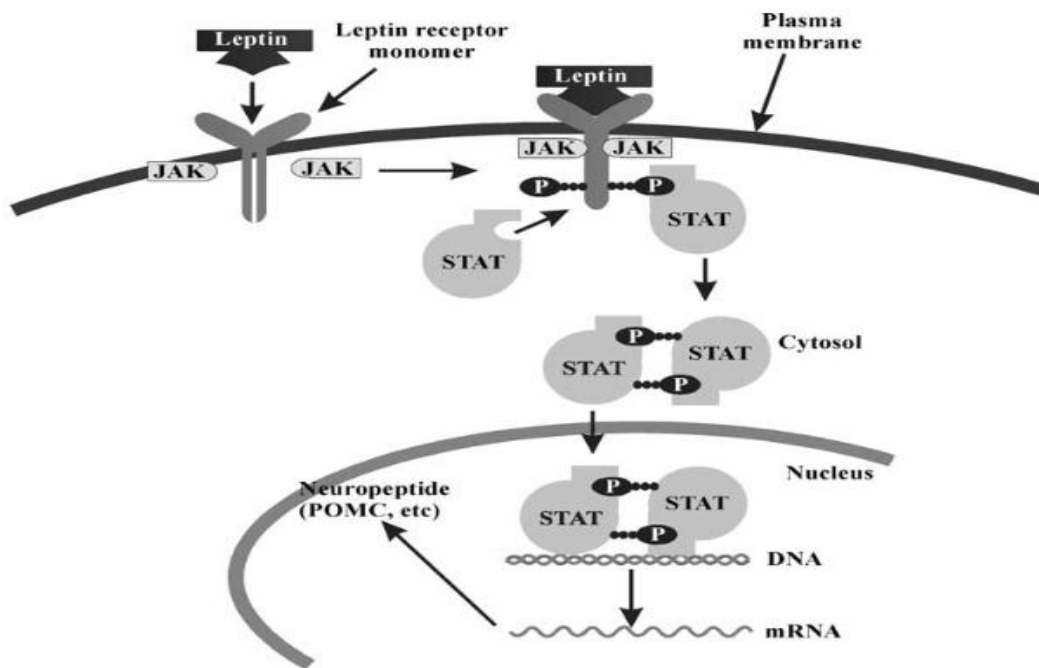


Figure 13. Signalisation de la leptine (Sotirios *et al*, 2006)
JAK : Janus kinases ; STAT : signal transducer and activator of transcription

1.1.4. Effets centraux physiologiques de la leptine

La leptine agit soit directement au niveau périphérique, soit par l'activation de centres spécifiques au niveau du système nerveux central sur la diminution de la consommation de nourriture, sur l'augmentation de la dépense d'énergie, sur le métabolisme du glucose et des lipides et sur des fonctions endocriniennes (Sainz *et al*, 2015). La leptine se comporte comme une hormone de la satiété, agissant par rétro-contrôle au niveau de l'hypothalamus afin de réguler l'appétit en fonction de la masse de TA créant ainsi une boucle régulatrice de la prise alimentaire. En cas d'augmentation des réserves de matières grasses, les adipocytes produisent la leptine qui informe le cerveau pour permettre l'arrêt de la prise alimentaire et l'augmentation de la dépense énergétique. En revanche, à l'état de jeune, il y'a une diminution de la leptine s'accompagnant d'une augmentation de la prise alimentaire et d'une réduction des dépenses énergétiques (Baudin, 2000 ; Ahima *et al*, 1996 ; Morton *et al*, 2006 ; Schwartz *et al*, 2000). Par conséquent, la leptine intervient dans le contrôle de la balance énergétique pour lutter contre le développement de l'obésité et de ses conséquences telles que le diabète de type2, l'hépatostéatose et les maladies cardiovasculaire (Moon *et al*, 2013). La leptine semble jouer un rôle important dans la régulation de l'homéostasie du glucose, indépendamment de ces actions sur la consommation alimentaire, la dépense

énergétique ou le poids corporel, en favorisant la production hépatique de glucose (Robertson, 2008). De plus, elle altère la signalisation de l'insuline dans les adipocytes murins (Müller *et al*, 1997 ; Pérez *et al*, 2004), induisant la lipolyse (Wang *et al*, 1999 ; Zeng *et al*, 2015).

1.1.5 Effets périphériques physiologiques de la leptine

Au niveau périphérique, la leptine permet l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, (Minokoshi *et al*, 2002) via l'activation de l'AMPK (AMP-activated protein kinase), qui phosphoryle l'acétyl Coa carboxylase (ACC), qui, à son tour, inhibe la transformation de l'acétylCoenzyme A en malonyl-Coenzyme A (Figure 14). La diminution de malonyl-CoA s'accompagne par une diminution de la lipogénèse (Friedman et Halaas, 1998) et une augmentation de la β -oxydation des acides gras par désinhibition de la carnitine palmitoyltransferase 1(CPT1) (Zhang, 2010 ; Muoio, 1999 ; Hardie, 2007 ; Yoshimatsu, 2009).

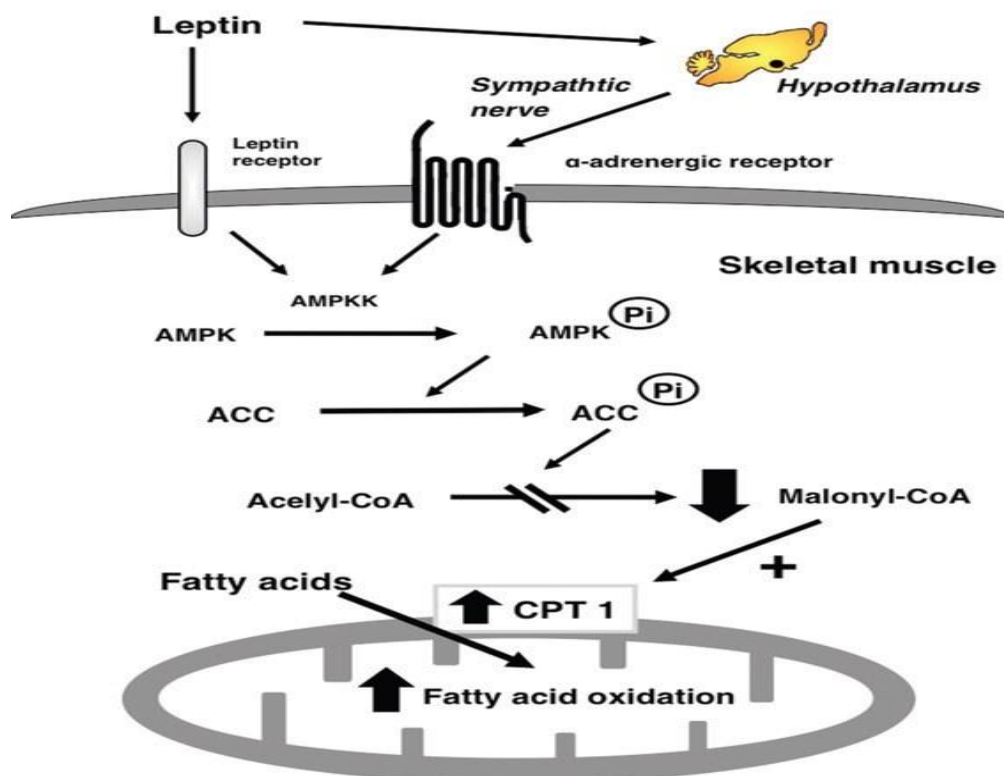


Figure 14. L'action de la leptine sur le métabolisme des lipides intramyocellulaires (Minokoshi *et al*, 2012).
ACC : Acétyl-CoA carboxylase ; CPT1 : carnitine palmitoyl transférase-1

De plus, la leptine module la sécrétion et les effets de l'insuline en stimulant la gluconéogenèse et le métabolisme du glucose dans les tissus non-adipeux (Pelleymounter *et*

al, 1995 ; Friedman et Halaas, 1998). Dans le foie, la leptine inhibe la glycolyse et favorise la synthèse du glycogène en phosphorylant la glycogène synthase kinase3 (GSK3) (Szanto et Kahn, 2000). Dans les adipocytes, la leptine inhibe la synthèse d'ACC, qui permet la conversion des carbohydrates en acides gras à chaîne longue et est impliquée dans la synthèse des triglycérides. Elle réduit également l'effet lipogénique de l'insuline (Bai, 1996 ; Walder, 1997). Inversement, elle a un effet stimulateur sur l'oxydation des acides gras (Minokoshi, 2002) et la captation du glucose (Maury, 2010). De plus, la leptine inhibe également l'expression du « Sterol response element binding protein-1c » (SREB-1c) dans le foie, le pancréas et le tissu adipeux, inhibant de la sorte la lipogénèse dans ces tissus (Kakuma et al, 2000). Enfin, la leptine a également une action au niveau de l'immunité, jouant un rôle pro-inflammatoire par la stimulation de la production de TNF- α (Sainz et al, 2015).

2.2. Adiponectine

1.2.1. Structure et synthèse

L'adiponectine a été découverte simultanément par quatre équipes de recherche indépendantes durant les années 1990 (Scherer et al, 1995 ; Maeda et al, 1996 ; Hu et al, 1996 ; Nakano et al, 1996). L'adiponectine est une protéine composée de 247 acides aminés, avec un poids moléculaire de 28 kDa codé par le gène apM1. Elle est composée d'une extrémité C-terminal globulaire et une extrémité N-terminal possédant un domaine collagène. La quantité d'adiponectine circulante est mille fois supérieure à celle d'autres hormones (Kadowaki et al, 2006). Elle est retrouvée sous différentes formes : trimères de faible poids moléculaire (LMW), hexamères de poids moléculaire intermédiaire et une troisième forme de haut poids moléculaire (HMW) (12 à 18 protomères). Une forme globulaire est également détectée dans le plasma en faible quantité (Galic, 2010). La forme de haut poids moléculaire est la forme circulante dominante et elle est également impliquée dans les rôles physiologiques protecteurs (Aso et al, 2006 ; Simpson et Whitehead, 2010).

1.2.2. Régulation de la sécrétion de l'adiponectine

L'adiponectine est majoritairement produite et sécrétée par les adipocytes du tissu sous-cutané (Scherer et al, 1995 ; Meyer et al, 2013), récemment, il a été montré que cette hormone peut aussi être sécrétée par les cardiomyocytes et les muscles squelettiques (Brochu-Gaudreau et al, 2010) de même que par l'hypothalamus et l'antéhypophyse

(**Wilkinson et al, 2007**). La sécrétion de l'adiponectine est régulée par plusieurs facteurs et mécanismes faisant intervenir d'autres molécules. L'insuline stimule la synthèse d'adiponectine par la voie dépendante de la 3'inositol-phosphatidyl kinase (**Blüner et al, 2008**), de même, le PPAR gamma augmente la production d'adiponectine (**Combs et al, 2002**), à l'inverse, l'*interleukine-6* (IL-6) et le *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α) la diminuent en répriment la synthèse de l'ARN messager de la molécule (**Bruun et al, 2003**). Contrairement à la leptine, les concentrations circulantes d'adiponectine diminuent avec le degré d'obésité et l'IMC (**Fève et al, 2006**). De plus, les valeurs de l'adiponectine circulantes varient en fonction du sexe, la testostérone inhibe la synthèse d'adiponectine, ce qui explique l'élévation des concentrations d'adiponectine chez les femmes par rapport aux hommes (**Wang et al, 2008**). Enfin, l'adiponectinémie est abaissée chez les patients insulino-résistants, diabétique de type 2 et chez les patients présentant une insuffisance coronarienne (**Fève et al, 2006 ; Antuna-Puente et al, 2008 ; Gil-Campos et al, 2004**).

1.2.3. Récepteurs de l'adiponectine

Il existe deux types de récepteurs à l'adiponectine : AdipoR1 et AdipoR2. Ce sont des récepteurs de sept domaines transmembranaires, avec une région N-terminale interne et une région C-terminale externe, exprimés dans plusieurs tissus (**Figure 15**). Ils sont retrouvés dans le cerveau (**Yamauchi et al, 2003**), le cœur (**Ding et al, 2007**), les cellules β -pancréatiques (**Kharroubi et al, 2003**), l'hypothalamus (**Kos et al, 2007**), au niveau des cardiomyocytes (**Ding et al, 2007**) ainsi qu'au niveau du tissu adipeux (**Fasshauer et al, 2004**), cet expression est diminuée en cas d'obésité (**Gómez-Abellán et al, 2010**). AdipoR1 est ubiquitaire, mais avec une forte prédominance musculaire, et jouant un rôle dans la promotion de l'insulino-sensibilité via l'activation de la voie de la kinase l'AMPK, conduisant à une inhibition de l'acétyl CoA carboxylase (**Yamauchi et al, 2002**). AdipoR2 est principalement exprimé dans le foie et lié à l'activation de la voie du récepteur α activé par les proliférations de peroxysomes (PPAR- α) (**Yamauchi et al, 2003**).

1.2.4. Voie de signalisation induite par l'adiponectine

Au niveau périphérique, la fixation de l'adiponectine à son récepteur permet le recrutement de l'APPL1 (*adaptator protein containing pleckstrin homology domain, phosphotyrosin binding domain and leucine zipper motif*), cette dernière, se fixe sur le récepteur (**Mao et al, 2006**) et sert d'intermédiaire pour l'activation de plusieurs voies de

signalisation. La protéine adaptatrice peut se lier à une petite hydrolase du GTP (GTPase), Rab5. Celle-ci active la translocation du transporteur de glucose GLUT4 qui active la capture du glucose dans les muscles (Mao et al, 2006). L'APPL1 active deux autres enzymes qui par la translocation de GLUT4 à la membrane vont augmenter la capture du glucose: la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK) SP28 (Kadowaki, 2006) et l'adénosine monophosphate (AMP) kinase (AMPK) (Deepa, 2009).

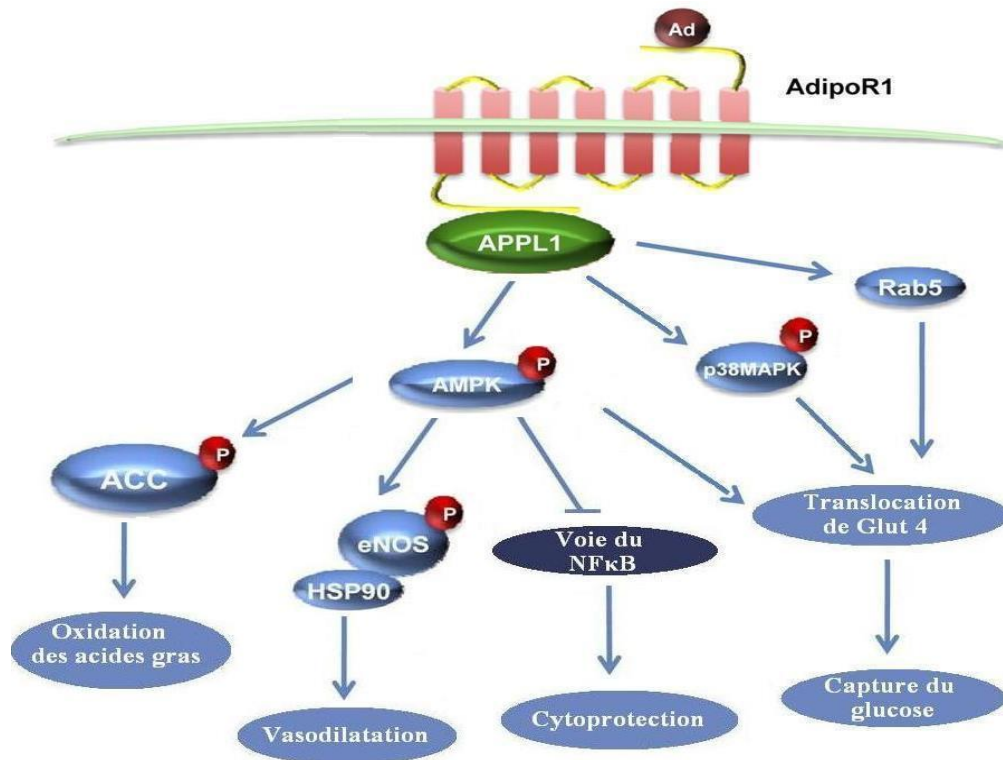


Figure 15: Principales voies de signalisation de l'adiponectine (Deepa, 2009).

1.2.5. Effets physiologiques de l'adiponectine

L'adiponectine joue un rôle essentiel dans la sensibilité à l'insuline, la régulation du métabolisme du glucose et les lipides et également dans l'inflammation (Maury et al, 2010 ; Robinson et al, 2011). Au niveau hépatique, l'adiponectine augmente la phosphorylation en tyrosine du récepteur à l'insuline et l'oxydation des acides gras, et diminue la gluconéogenèse. Dans le muscle squelettique, l'adiponectine active plusieurs cascades de signalisation intracellulaire, entraînant l'activation de l'AMPK (AMP-activated protein kinase), ceci conduit à la phosphorylation et donc l'inactivation de l'acétyl-CoA carboxylase (ACC) (Kahn et al, 2005), ce qui a pour conséquence l'inhibition de la formation de malonyl-CoA à partir d'acétyl-CoA. La diminution de cet inhibiteur du transporteur de la

carnitine palmitoyl transfere-1 (CPT-1) stimule alors l'entrée des acides gras dans les mitochondries et leur β -oxydation (**Lafontan, 2006**).

Dans ce tissu, la phosphorylation de l'AMPK active également la MAP kinase p38 favorisant la translocation du transporteur du glucose GLUT4 (Glucose Transporter 4) et ainsi l'entrée du glucose (**Somwar et al, 2001 ; Tomas, 2002 ; Yamauchi, 2002**). Dans les cellules endothéliales, l'activation de l'AMPK (**Figure 16**) permet la phosphorylation de l'eNOS qui, par la production de NO, entraîne la vasodilatation des vaisseaux. Dans ces cellules, l'AMPK activée cause les effets cytoprotecteurs de l'adiponectine en inhibant la voie du NF κ B (**Deepa, 2009**). De plus, des études ont montrés que l'adiponectine joue un rôle important dans l'amélioration de l'insulino-sensibilité (**Bluher, 2007**). Ces effets sont dépendants de la protéine adaptatrice APPL1. En effet, l'APPL1 se lie avec Akt et la sous-unité catalytique de la PI3 kinase et rapproche ces molécules pour faciliter l'activation de l'Akt par la PI3 kinase (**Mitsuuchi, 1999**). L'adiponectine ne peut pas engendrer la phosphorylation de l'Akt mais augmente la stimulation par l'insuline de l'Akt. Une fois phosphorylée, l'Akt active la translocation de Glut4 et augmente la capture du glucose (**Mao et al, 2006**). D'autre part, l'activation de l'AMPK par l'adiponectine induit l'expression du facteur de transcription PPAR- α , l'activation de ce dernier, diminue le contenu en TG des tissus périphériques, notamment, le foie et le muscle squelettique (**Kadowaki et Yamauchi, 2005**), diminue la néoglucogenèse hépatique, augmente la consommation de glucose par le muscle et par conséquent, une diminution de la glycémie (**Gil-Campos et al, 2004**).

En outre, dans les adipocytes, l'adiponectine améliore l'insulino-sensibilité (**Nawrocki, 2006**) et favorise leur accumulation de triglycérides (**Fu et al, 2005**). Sur les cellules bêta du pancréas, l'adiponectine exerce des effets anti-apoptotiques, stimule la sécrétion d'insuline en augmentant l'expression de son gène et en favorisant son exocytose (**Okamoto et al, 2008 ; Lee et al, 2011**). L'adiponectine agit également au niveau du système nerveux central en augmentant la dépense énergétique et par conséquent, une perte de poids (**Turer et Scherer, 2012**).

Finalement, des études réalisées in vitro ont montré que l'adiponectine est capable d'augmenter la production de cytokines anti-inflammatoires et diminuer celle des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α et L'IL-6 via l'inhibition de NF κ B (**Ouchi, 2000**).

suggérant les propriétés anti-inflammatoires de cette hormone (**Kumada et al, 2004 ; Yokota et al, 2000**).

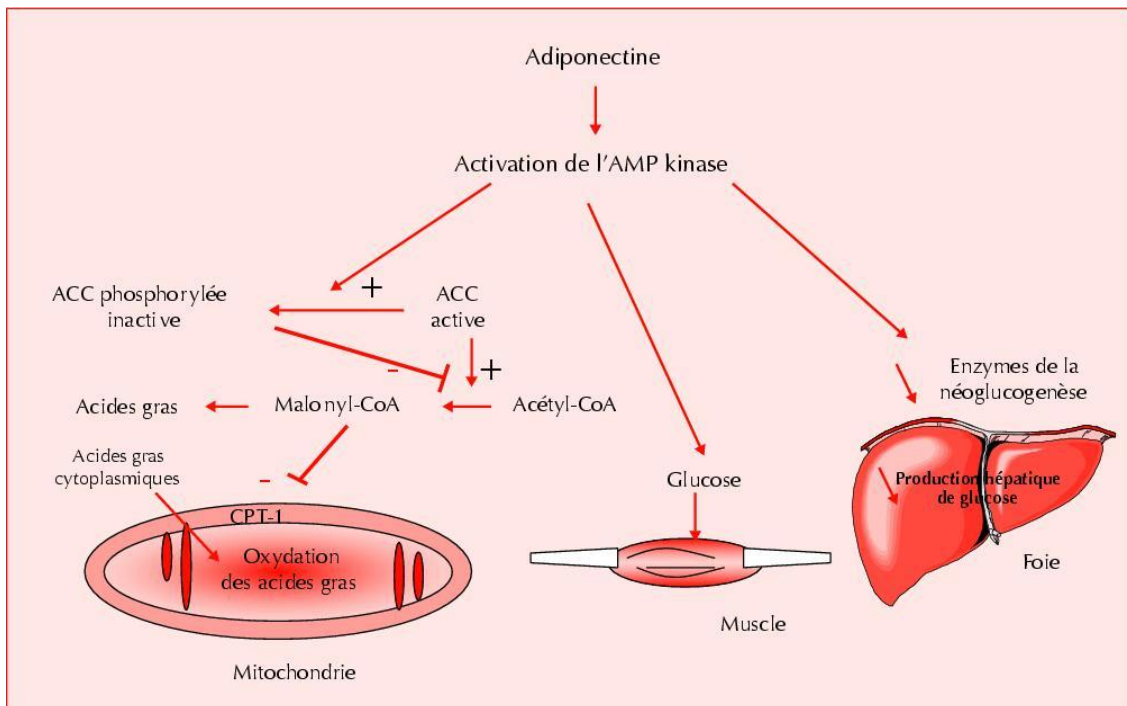


Figure 16. Conséquences de l'activation de l'AMP kinase par l'adiponectine (**Fève et Bastard, 2007**).

ACC : acétyl-CoA carboxylase ; CPT1 : Carnitine-palmitoyl transférase 1

1.3. Résistine

1.3.1. Structure et sécrétion de la résistine

Chez l'homme, la résistine est une protéine de 12,5 kDa, et est constituée de 108 acides aminés, découverte par Stepan (**Stepan et al, 2001**). Elle appartient à la famille des protéines possédant un taux élevé de cystéines qui sont important pour l'oligomérisation de cette protéine (**Raghu et al, 2004**), l'oligomérisation joue un rôle important dans la médiation de ses effets pro-inflammatoires, plus son niveau est important plus ses effets pro-inflammatoires sont augmentées (**Aruna et al, 2008**). La résistine de la souris et celle de l'homme n'ont que 54% de similarité de séquence en acides aminés. Chez la souris, elle est principalement exprimée par le tissu adipeux blanc et ses niveaux circulants sont influencés par la masse adipeuse viscérale (**Stepan et al, 2001**). De plus, il a été suggéré que la résistine est impliquée dans la résistance à l'insuline et contribue à la diminution de la sensibilité à l'insuline dans l'obésité (**Stepan et al, 2001**). En revanche, chez l'homme, des études ont montré qu'aucune corrélation n'a été trouvée entre le poids corporel, l'adiposité,

l'insulino-résistance et le taux d'ARNm codant pour la résistine chez les sujets obèses (Savage et al, 2001 ; Janke et al, 2002). De plus, l'ARNm n'est pas présent dans les adipocytes (Banerjee et Lazar, 2003), par contre, il est exprimé dans les monocytes (Savage et al, 2001 ; Janke et al, 2002). En effet, cette protéine est principalement sécrétée par les monocytes suite à une réponse inflammatoire (Patel et al, 2003 ; Verma et al, 2003). Cependant, cette protéine semble être plutôt impliquée dans le processus de l'inflammation chronique associée à l'obésité et l'insulino-résistance (Gómez-Ambrosi et Frhbeck, 2001 ; Carey et al, 2006 ; Lehrke et al, 2004). L'importance du rôle de la résistine chez l'homme reste par conséquent incertaine.

1.3.2. Récepteurs et voies de signalisation de la résistine

Le CAP1 (adenylyl cyclase associated protein 1) est le récepteur fonctionnel de la résistine humaine au niveau des monocytes (Lee et al, 2014). La fixation de la résistine sur son récepteur CAP1 conduit à l'augmentation de la concentration en AMPc intracellulaire ce qui induit l'activation de la PKA (protéine kinase A), NFkB et la transcription de gènes des cytokines pro-inflammatoires IL-6 et TNF- α dans les monocytes humains (Figure 17). Un autre récepteur TLR4 (Toll-like receptor-4) a été identifié comme un récepteur fonctionnel de la résistine humaine, et qui permet de mieux expliquer les rôles multi-fonctionnels de la résistine au niveau de l'inflammation, l'installation de l'obésité et l'insulino-résistance (Benomar et al, 2013a ; Hsieh et al, 2014 ; Pirvulescu et al, 2014). La liaison de la résistine avec son récepteur recrute un ensemble de protéines adaptatrices via ses domaines TIR, ce qui aboutit à l'activation de deux voies de signalisation, une de ces deux voies, la voie MyD88 dépendante, aboutit à la production des facteurs pro-inflammatoires (Pålsson-McDermott et O'Neill, 2004).

2. CYTOKINES PRO-INFLAMMATOIRES

2.1. Facteur de nécrose tumorale α ou TNF- α

2.1.1. Synthèse et sécrétion du TNF- α

Le TNF- α (*Tumor necrosis factor-alpha*) est une cytokine pro-inflammatoire synthétisée sous forme d'un précurseur inactif, une protéine transmembranaire (tmTNF) de 26kDa, qui sera clivée par la métalloprotéase TACE (matric metalloprotease TNF alpha converting enzyme) pour donner une forme biologiquement active de 17kDa. Le TNF- α est sécrété par plusieurs types de cellules inflammatoires, y compris les monocytes /

macrophages, les neutrophiles et les lymphocytes T, mais également par de nombreux autres tissus, tels que l'endothélium, le tissu adipeux ou le tissu neuronal. Dans le foie, le TNF- α est sécrété directement par les hépatocytes et les cellules de Kupffer ou indirectement par la graisse abdominale (Montecucco et Mach, 2008).

2.1.2. Récepteur et voie de signalisation du TNF- α

Il existe deux formes de récepteurs au TNF- α , TNF-R1 et TNF-R2. Le TNF- α agit principalement via le récepteur TNF-R1 (tumor necrosis factor receptor 1) en activant 2 voies de signalisation pro-inflammatoires impliquées dans l'obésité et l'insulino-résistance : la voie IKK β /NF κ B (effet inflammatoire et anti-apoptotique) et la voie des MAP kinases JNK (effet pro-apoptotique via JNK) (Maury et Brichard, 2010).

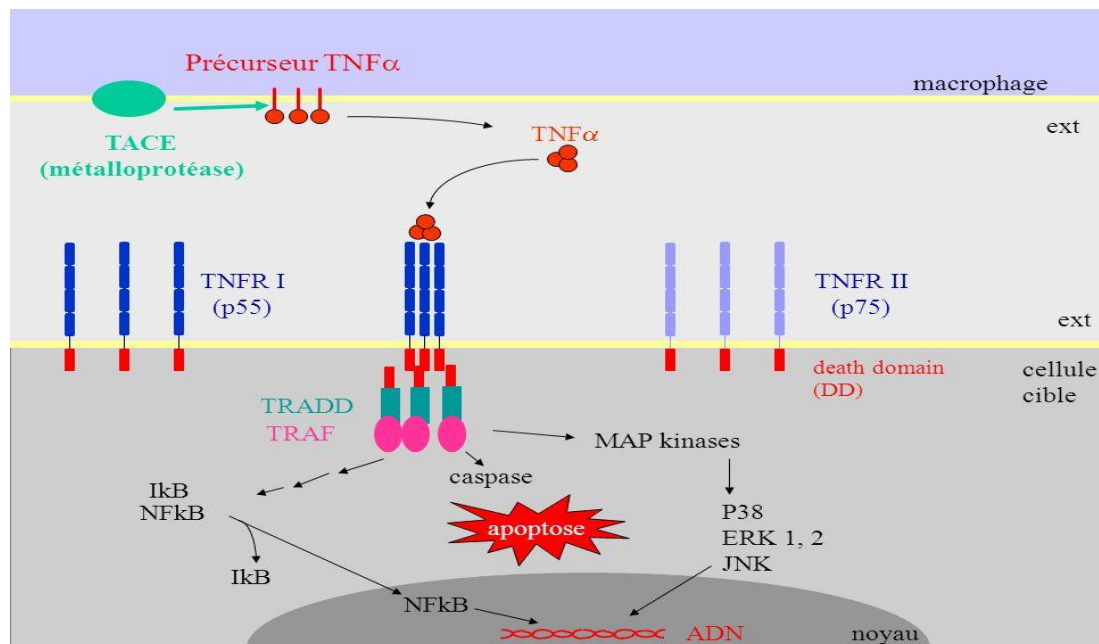


Figure 17. Voies de signalisation de TNF- α (Maury et Brichard, 2010).

2.2. Interleukine-6 (IL-6)

2.2.1. Synthèse et sécrétion de l'IL-6

L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire de 22 à 27 kDa, synthétisée sous forme d'un précurseur, puis clivée et libérée par des protéases encore inconnues (Scheller et al, 2006). Elle est produites par de nombreuses cellules (fibroblastes, cellules endothéliales, monocytes), et également par la fraction stroma-vasculaire du tissu adipeux (Poitout et Clément, 2007 ; Stryjecki et Mutch, 2011). Environ 30% du total circulant provient du tissu

adipeux, surtout viscéral (**Bastard et al, 2005**). Le TNF- α et l'IL-6 stimulent la sécrétion d'IL-6 in vitro (**Eder et al, 2009**).

2.2.2. Récepteur et voie de signalisation de l'IL-6

L'IL-6 agit en se fixant à un récepteur spécifique IL-6R (*Interleukin 6 receptor*) et forme un complexe avec une glycoprotéine transmembranaire (**Figure 17**). La voie de signalisation de l'IL-6 fait intervenir l'activation des JAK (*Janus Kinase*), entraînant la phosphorylation des facteurs de transcription STATs (*Signal transducer and activator of transcription*) pour modifier l'expression de gènes cibles (**Duhe et al, 1998 ; Ihle et Kerr, 1995**).

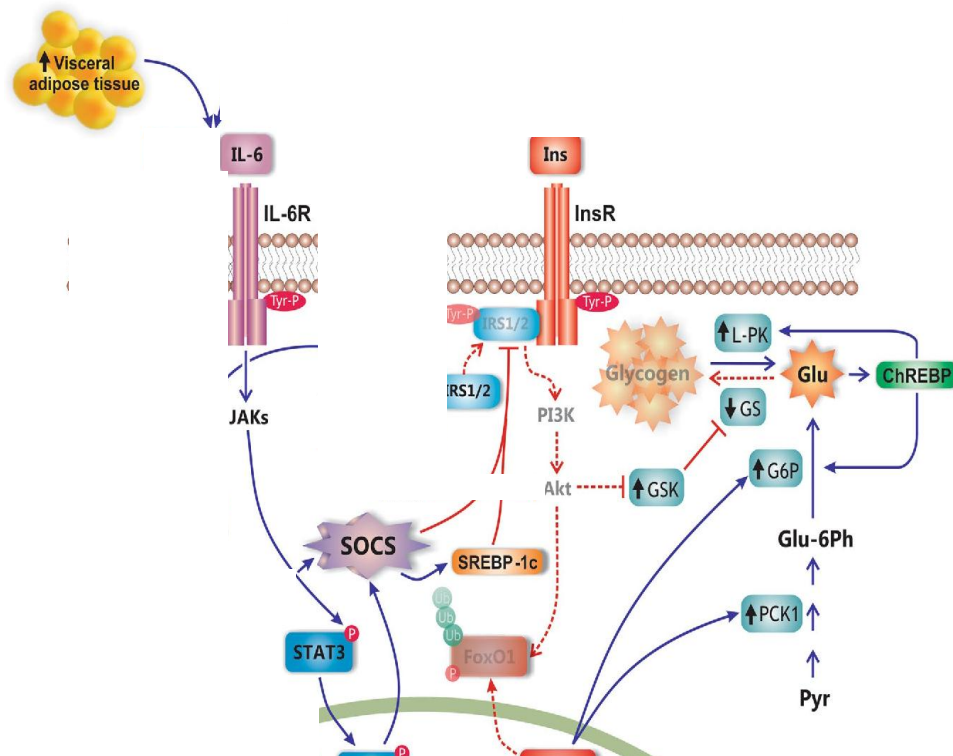


Figure 18. Activation de la voie de signalisation STAT3 par l'IL6 (**Nishimoto et al, 2006**).

MATERIEL ET METHODES

1. CONTEXTE CLINIQUE

1.1. Patients et méthodes

Ce travail de thèse a été réalisé à partir d'une étude prospective, transversale, multicentrique, cas témoins. L'investigation a été menée sur une cohorte de 320 sujets adultes, âgés entre 35 et 60 ans, dont 212 hommes et 108 femmes. Les sujets de l'étude ont été inclus principalement dans le service de diabétologie du CHU Mustapha Bacha d'Alger, mais d'autres services médicaux ont été aussi impliqués. Toute l'étude a été menée sur quatre groupes de sujets appariés selon l'âge et le sexe conformément au protocole d'investigation : 74 sujets stéatosiques sans diabète (groupe NAFLD) ; 102 patients diabétiques (groupe DT2) sans stéatose ; 54 patients diabétiques avec stéatose (groupe NAFLD+DT2) et 90 sujets témoins sains, volontaires, indemnes de toute pathologie, ne consommant pas d'alcool et non-fumeurs. Tous les sujets ont été recrutés séparément.

1.2. Critères d'inclusion

Dans ce travail, nous avons inclus des sujets adultes diabétiques de type 2 atteints ou non de stéatose non alcoolique ou NAFLD,

1.3. Critères d'exclusion

Nous avons exclu tous les sujets diabétiques de type 1, DT2 traités aux sulfonylurées (Glibenclamide[®] ou Glinide[®]), consommateurs d'alcool, atteints d'hépatites virales, porteurs d'un kyste hydatique, atteints de NASH et de cirrhose, d'hépatocarcinome, d'hémochromatose, de maladie de Wilson, d'ictère, déficit en α -1 antitrypsine et les sujets présentant une endocrinopathie. De même, ont été exclus les sujets traités aux anti-inflammatoires stéroïdiens, antidépresseurs, les femmes enceintes et sous œstro-progestatifs. Les patients DT2 de l'étude étaient traités par metformine (Glucophage[®]) à raison de 400 ± 32 mg/24h, en 1 à 3 prises/jour. Les doses médicamenteuses étaient stables durant toute l'étude. Aucun patient diabétique n'était insulino-requérant. L'ancienneté du diabète était variable, entre 6 et 11 ans. Les sujets stéatosiques sans DT2 n'étaient soumis à aucun traitement médicamenteux.

1.4. Fiches de renseignements et bilan clinique

Le recrutement des sujets de l'étude a été effectué en hôpital de jour lors des consultations de diabétologie-gastroentérologie. La consultation avait pour but (*i*) de procéder à un interrogatoire nutritionnel à l'aide d'un questionnaire de fréquence de consommation des

aliments ; (ii) de réaliser les mesures anthropométriques (poids corporel, tour de taille, tour de hanche) ; (iii) réaliser une mesure tensionnelle ; (iv) de pratiquer une échographie abdominale pour le diagnostic de la stéatose et recherche d'hépatomégalie, (v) de déceler l'existence de pathologies sous-jacentes pour trier les sujets selon les critères d'exclusion. Un formulaire de consentement éclairé a été signé par l'ensemble de la cohorte. Le protocole clinique a été accepté par le comité d'éthique du ministère de la santé publique Algérienne selon la déclaration d'Helsinki, tel que révisée à Edimbourg en 2000 (www.icmje.org).

1.5. Diagnostic radiologique de la NAFLD

La NAFLD a été confirmée par l'échographie abdominale, l'examen histologique des biopsies hépatiques et par le profil biochimique de la fonction hépatique associée ou non à une hépatomégalie (**Chalasani et al, 2018**). Tous les sujets de l'étude ont été diagnostiqués pour la recherche d'une NAFLD selon le protocole radiologique décrit par Saadeh et al (**Saadeh et al, 2002**). Les échographies ont été effectuées après un jeûne de 12 h dans un centre d'imagerie médicale par un seul médecin radiologue comme opérateur. Un transducteur de 3,5 MHz (Toosbee, Toshiba, Japan) est fixé à un Fibroscan, utilisé pour obtenir une vue sagittale du lobe droit du foie par rapport au rein droit. La sévérité de la stéatose a été évaluée à l'aide d'une échelle de test à 4 grades (**Tapper et al, 2016**). *Grade 0* : Echogénicité normale; *Grade 1* : légère augmentation diffuse des échos fins dans le parenchyme hépatique avec visualisation normale du diaphragme; *Grade 2* : augmentation diffuse moyenne à modérée des échos avec visualisation légèrement altérée du système vasculaire intra-hépatique et celui du diaphragme; et *Grade 3* : augmentation marquée des échos fins avec mauvaise bordure du lobe postérieur droit ou non-visualisation de la vascularisation intra-hépatique et celle du diaphragme.

1.6. Diagnostique histo-pathologique de la NAFLD

En complément de l'examen radiologique, les sujets de l'étude ont été soumis à une ponction-biopsie hépatique afin de distinguer la NAFLD de la NASH (stéatohépatite non alcoolique). Les lames histologiques étaient colorées à l'hématoxyline / éosine et au trichrome de Masson. La stéatose a été évaluée de manière semi quantitative par rapport au pourcentage d'hépatocytes contenant des gouttelettes lipidiques selon la classification de Kleiner. La chronicité de la NAFLD a été classée en score : absence de stéatose (<5% des hépatocytes affectés), stéatose inaugurale (5% à 33%), stéatose modérée (33% à 66%) et stéatose sévère (> 66%) (**Kleiner et al, 2005**).

1.7. Dépistage des facteurs de risques cardiovasculaires du SCM

Parmi les critères qui caractérisent le SCM, nous avons adopté la définition de la NCEP/ATPIII (*National Cholesterol Education Program Third Adult Treatment Panel*) (NCEP, 2001).

Selon cette définition, un sujet est atteint d'un SCM si trois FRCV sont diagnostiqués parmi les cinq. Il s'agit (i) d'une hypertriglycémie $\geq 1,50$ g/L (1,69 mmol/L); (ii) d'une diminution du HDL-cholestérol : $< 0,40$ g/L (1,04 mmol/L) chez l'homme et $< 0,50$ g/L chez la femme (1,29 mmol/L); (iii) de l'augmentation de la pression artérielle systolique ≥ 130 mmHg et diastolique ≥ 85 mmHg ; (iv) d'une intolérance au glucose pour une glycémie à jeun $\geq 1,10$ g/L (6,1 mmol/L); (v) d'une adiposité abdominale, exprimée par le tour de taille (> 102 cm chez l'homme et > 88 cm chez la femme).

L'IMC a été calculé selon la formule de Quételet : $IMC = \text{poids (kg)}/\text{taille}^2 \text{ (m}^2\text{)}$. Le rapport (RTH) = tour de taille (TT) / tour de hanche (TH) permet d'identifier la nature de l'obésité (androïde ou gynoïde), dont les normes sont fixées à 0,90 pour l'homme et à 0,85 pour la femme (WHO, 2008).

Le pourcentage de la masse grasse corporelle (MGC) a été calculé selon la formule : % de MGC = $(1,2 \times IMC) + (0,23 \times \text{âge}) - (10,8 \times S) - 5,4$ où S représente le facteur de correction lié au sexe (Deurenberg, 1991).

1.8. Calcul de l'index de HOMA

L'insulinorésistance a été évaluée par le model (HOMA) « *Homeostasis Model AssesSCMent* », appelé index HOMA-IR d'insulinorésistance (*Homeostasis Model AssesSCMent of Insuline Sensitivity*). Il est calculé selon la formule : $HOMA-IR = \text{insulinémie (mUI/l)} \times \text{glycémie à jeun (mmol/l)}/22,5$ (Matthews, 1985). Les normes de cet index sont fixées entre 0,744 et 2,259 (Bonora, 2000). Cet index a été choisi pour sa plus grande facilité d'évaluation par rapport à la méthode de référence qui est le clamp euglycémique hyperinsulinémique. Par contre, l'index HOMA-IS d'insulinosécrétion (*homeostasis model assesSCMent of insuline sensibility*) reflète la fonction des cellules β pancréatiques. Il est calculé selon la relation : $HOMA-IS = \text{insulinémie (mUI/l)} \times 20/\text{glycémie à jeun (mmol/l)} - 3,5$.

2. CONTEXTE BIOLOGIQUE

2.1. Analyses des paramètres biochimiques et méthodes de dosage

Les prélèvements sanguins ont été réalisés entre 8h et 9h du matin après un jeûne de 12 h. Les paramètres sériques suivants : glucose, triglycérides, cholestérol total, HDL-cholestérol (HDLc), LDL-cholestérol (LDLc), fer, ferritine et marqueurs de la fonction hépatique (ALAT (*alanine aminotransferase*); ASAT (*aspartate aminotransferase*); GGT (*gamma-glutamyltranspeptidase*); PA (*Phosphatase alcaline*) et la bilirubine totale (BT)) ont été déterminés sur automate Cobas® (Roche Diagnostics, Meylan, France). L'insuline plasmatique a été dosée par ECL (électrochimiluminescence) sur Elecsys 2010. L'HbA1c a été déterminée par immunoturbidimétrie sur analyseur Labonacar HbA1C et la CRP sur analyseur Synchron LX®20 PRO. Les adipokines : leptine, adiponectine et résistine ont été dosées par méthode immuno-enzymatique sur lecteur Elisa human - Biotek ELX 800. Les kits Elisa ont été fournis par IBL International GmbH (Germany). La sensibilité du dosage était donnée à 0,5 ng/mL pour la leptine, 0,012ng/ml pour la résistine et 0,185 µg/ml pour l'adiponectine. Les cytokines pro inflammatoires plasmatiques : TNF α (*Tumor necrosis factor – alpha*) et l'interleukine IL-6 ont été mesurées sur tube EDTA par méthode Elisa, avec une sensibilité de 2 et 1 pg/mL, respectivement.

2.1.1. Glucose

Nous avons utilisé l'analyseur automatique Système *SYNCHRON CX*. C'est une méthode enzymatique colorimétrique qui utilise la réaction à l'héxokinase et la glucose 6Pdehydrogenase (G6PDH). Au cours de la réaction, l'hexokinase catalyse le transfert d'un groupe de phosphates de l'ATP au glucose pour former l'ADP et le glucose-6-phosphate. Le glucose-6-phosphate est alors oxydé en 6-phosphogluconate avec réduction du NAD en NADH par l'action catalytique de la G6PDH. Le Système *SYNCHRON CX* distribue automatiquement les volumes d'échantillon et de réactif appropriés dans une cuvette. Le rapport utilisé est un volume d'échantillon pour 100 volumes de réactif. Le système contrôle le changement d'absorbance à 340 nanomètres. Ce changement d'absorbance est directement proportionnel à la concentration de glucose dans l'échantillon et est utilisé par le système pour calculer et exprimer la concentration de glucose. *Valeurs normales : 0,70 et 1,10 g/l.*

2.1.2. Hémoglobine glyquée (HbA1c)

Le dosage a été fait à partir du sang total hémolysé sur l'analyseur *COBAS INTEGRA 400*. Le dosage de HbA1c est un dosage immunoturbidimétrique de type TINIA (Turbidimetric

Inhibition ImmunoAssay). Le TTAB (bromure de tétra décyltriméthyl ammonium) réactif hémolytique ne provoquant pas la lyse des leucocytes est utilisé comme détergent. Ainsi les interférences dues aux leucocytes sont éliminées, et le traitement préalable des échantillons pour l'élimination de l'hémoglobine A1c instable n'est pas nécessaire.

Valeurs normales : 4,8 et 6 %.

2.1.3. Insuline

L'insuline plasmatique a été dosée sur l'analyseur automatique Système AxSYM. Cette dernière mesure la concentration de l'insuline grâce à la méthode immunoenzymatique microparticulaire (MEIA : *Microparticle Ezyme Immunoassay*) qui utilise le principe de liaison par compétition.

Valeurs normales : 2 – 17 µU/ml

2.1.4. Triglycérides

La détermination des triglycérides sériques a été faite sur analyseur automatique *COBAS INTEGRA 400*. C'est une méthode enzymatique colorimétrique. Cette méthode de dosage repose sur l'hydrolyse des triglycérides en glycérol et acides gras sous l'action d'une lipoprotéine-lipase. Le glycérol formé est ensuite transformé en glycérol-3-phosphate, puis oxydé en dihydroxyacétone-phosphate avec formation d'eau oxygénée. En présence de peroxydase l'eau oxygénée formée réagit, dans une réaction selon TRINDER, avec l' amino-4 phénazone et le chloro-4 phénol avec formation d'un dérivé coloré rouge. L'intensité de la coloration rouge développée est directement proportionnelle à la concentration en triglycérides et est mesurée par photométrie. L'analyseur automatique *COBAS INTEGRA 400*, calcule automatiquement la concentration analysée de chaque échantillon.

Valeurs normales : 0,60 – 1,30 g/l

2.1.5. Cholestérol total

La détermination du cholestérol total sérique a été faite sur analyseur automatique *COBAS INTEGRA 400*. C'est une méthode enzymatique colorimétrique. La cholestérol-estérase hydrolyse les esters du cholestérol pour former du cholestérol libre et des acides gras. Dans une réaction ultérieure catalysée par la cholestérol-oxydase le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène, en cholestène-4 one-3 avec formation d'eau oxygénée. En présence de peroxydase, l'eau oxygénée formée réagit avec l' amino-4 phénazone (4-AAP) et le phénol avec formation d'un dérivé coloré rouge. Cette dernière réaction est mesurée à l'aide d'une réaction de TRINDER. L'intensité de la coloration développée est directement

proportionnelle à la concentration en cholestérol. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 512 nm. L'analyseur automatique *COBAS INTEGRA 400*, calcule automatiquement la concentration analysée de chaque échantillon.

Valeurs normales : 1,60 – 2 g/l.

2.1.6. Cholestérol-HDL

La détermination du cholestérol HDL sérique a été faite sur analyseur automatique *COBAS INTEGRA 400*. C'est une méthode enzymatique colorimétrique. En présence d'ions magnésium et de sulfate de dextran. Il se forme des complexes hydrosolubles avec les LDL, les VLDL et les Chylomicrons. Ces complexes sont résistants vis-à-vis d'enzymes modifiées par du PEG. La concentration en cholestérol HDL est déterminée par voie enzymatique à l'aide de cholestérol-estérase et de cholestérol-oxydase modifiées par du PEG (env. 40% des groupes aminés de ces enzymes sont couplés à du PEG). Sous l'action de la cholestérol-estérase, les esters du cholestérol sont scindés en cholestérol libre et en acides gras. Dans une réaction ultérieure catalysée par la cholestérol-oxydase modifiée par le PEG, le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène, en Δ^4 -cholesténone avec formation d'eau oxygénée. L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol HDL. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 583 nm. L'analyseur automatique *COBAS INTEGRA 400*, calcule automatiquement la concentration analysée de chaque échantillon.

Valeurs normales : 0,40 – 0,50 g/l (H); 0,50 – 0,70 g/l (F)

2.1.7. Calcul du cholestérol-LDL

Le taux du Cholestérol-LDL est déterminé à partir de la formule de Friedwald si les taux de triglycérides sont < 4g/l. Selon la formule : $LDLc (g/l) = CT - (TG/5 + CT - HDLc)$. Dans le cas contraire, le LDL-cholestérol est dosé.

Valeurs normales : 0,39 – 1,54 g/l

2.1.8. Aspartate aminotransférase (ASAT)

La détermination de l'ASAT sérique a été faite sur analyseur automatique du Système *SYNCHRON CX*. Ce dernier détermine la concentration de l'ASAT plaSCMatique par une méthode enzymatique. Au cours du dosage, l'ASAT catalyse la transamination réversible de la L-aspartate et de l'alpha-cétoglutarate en oxaloacétate et en L-glutamate. L'oxaloacétate est alors réduit en malate en présence du malate déshydrogénase (MDH) avec l'oxydation concomitante de la β -nicotinamide-adénine-dinucléotide (forme réduite) (NADH) en β -

nicotinamide adénine dinucléotide (NAD). Le système contrôle le changement d'absorbance à 340 nanomètres pendant un intervalle déterminé. Ce changement d'absorbance est directement proportionnel à la concentration de l'activité de l'AST dans l'échantillon et est utilisé par le Système *SYNCHRON CX* pour calculer et exprimer l'activité de l'ASAT. *Valeurs normales : 10 – 50 UI/l (H) ; 10 – 35 UI/l (F)*

2.1.9. Alanine aminotransférase (ALAT)

La détermination de l'ALAT sérique a été faite sur analyseur automatique du Système *SYNCHRON CX*. Ce dernier détermine la concentration de l'ALAT plasmatique par une méthode enzymatique cinétique. Au cours du dosage, l'ALAT catalyse la transamination réversible de la L-alanine et de l'alpha-cétoglutarate en pyruvate et en L-glutamate. Le pyruvate est alors réduit en lactate en présence de la lactico-déshydrogénase (LDH) avec l'oxydation concomitante de la β -nicotinamide-adénine-dinucléotide (forme réduite) (NADH) en β -nicotinamide adénine dinucléotide (NAD). Le système contrôle le taux de changement d'absorbance à 340 nanomètres pendant un intervalle de temps fixe. Ce taux de changement d'absorbance est directement proportionnel à l'activité ALAT dans l'échantillon et est utilisé par le système pour calculer et exprimer l'activité ALAT.

Valeurs normales : 10 – 50 UI/l (H) ; 10 – 35 UI/l (F)

2.1.10. Fer

La détermination du Fer sérique a été faite sur analyseur automatique du Système *SYNCHRON CX*. Ce dernier détermine la concentration Fer plasmatique par une méthode colorimétrique. Au cours de la réaction, le fer est libéré de la transferrine grâce à l'acide acétique et est réduit à l'état ferreux par l'hydroxylamine et la thioglycolate. L'ion ferreux forme immédiatement un complexe avec le réactif fer Ferro Zine. Le système contrôle le changement d'absorbance à 560 nanomètres. Ce changement d'absorbance est directement proportionnel à la concentration de Fe dans l'échantillon et est utilisé par le système pour calculer et exprimer la concentration de Fe. *Valeurs normales : 59-158 μ g/dl (H) ; 37-145 μ g/dl (F)*

2.1.11. Ferritine

La ferritine est une métalloprotéine ayant pour groupement prosthétique, le $\text{Fe}(\text{OH})_3$, d'un PM de 440 kD. Son dosage sérique est un indicateur de la mise en réserve du fer au niveau du foie et de la rate (réserve cellulaire). Par contre, la sidérophiline ou transferrine est

le reflet du transport du fer dans le sang. La ferritine est composée d'une enveloppe protéique (apoferritine) de 24 sous-unités et d'un noyau contenant en moyenne 2500 ions ferriques (Fe^{+++}). Lorsque les taux de ferritine sont $< 12 \text{ ng/ml}$ de plaSCMa, une carence en fer est incontestée. La valeur seuil utile est de 20 ng/ml . En revanche, des concentrations élevées en ferritine, indiquent plutôt une nécrose cellulaire, un blocage de l'érythropoïèse et parfois de cellules tumorales hépatiques. Nous avons utilisé pour le dosage de la ferritine l'analyseur automatique Système AxSYME. Ce dernier mesure la concentration de la ferritine grâce à la méthode immunoenzymatique microparticulaire (MEIA : *Microparticle Ezyme Immunoassay*) qui utilise le principe de liaison par compétition. L'appareil utilise calcul automatiquement la concentration en ferritine de chaque échantillon.

Valeurs normales : 30 - 400 ng/ml (H) et 13 - 150 ng/ml (F)

2.1.12. Protéine C-Réactive ultra-sensible (CRPus)

La CRP est une protéine sécrétée par le foie, elle a pour rôle de mobiliser les défenses immunitaires de l'organisme avec des mécanismes encore mal connus. Le dosage de la CRPus a été effectué par immunoturbidimétrie sur l'analyseur COBAS INTEGRA. Ce dernier détermine la concentration de la CRPus par un test immunologique immunoturbidimétrique sur particules de latex. La CRPus s'agglutine sur les particules de latex recouvertes d'anticorps anti-CRP. Le précipité est mesuré par turbidimétrie à 552 nm . L'analyseur COBAS INTEGRA calcule automatiquement la concentration de chaque échantillon.

Valeurs normales sont $< 5 \text{ mg/l}$.

2.1.13. Phosphatase alcaline

Nous avons utilisé pour ce dosage l'analyseur automatique COBAS INTEGRA 400. La phosphatase alcaline (ALP) hydrolyse le 4-nitrophényl-phosphate ester incolore (4-NPP) en 4-nitrophénoxyde et en phosphate. Le 4-nitrophénoxyde produit par l'hydrolyse enzymatique a une couleur jaune au pH de la réaction. Le 2-amino-2-méthyl-1-propanol (AMP) joue le rôle d'accepteur de phosphate et de tampon. La vitesse de formation du 4-nitrophénoxyde est directement proportionnelle à l'activité catalytique de l'ALP. On la mesure par l'augmentation de l'absorbance à 409 nm .

Valeurs normales : 25 et 80 UI/l

2.1.14. Gama-Glutamyl transférase (γ GT)

Nous avons utilisé pour ce dosage l'analyseur automatique COBAS INTEGRA 400. Le réactif COBAS INTEGRA utilise la L-g-glutamyl carboxy-3 nitro-4 anilide comme substrat donneur et la glycylglycine comme substrat accepteur. La réaction suivante utilise ces deux substrats et est catalysée par la γ GT. La vitesse de libération du 5-amino-2-nitrobenzoate coloré en jaune est directement proportionnelle à l'activité de la γ GT dans l'échantillon et se mesure avec l'augmentation de l'absorbance à 409 nm.

Valeurs normales : < 55 UI/l

2.1.15. Bilirubine totale

La bilirubine totale a été mesurée par des tests utilisant l'acide sulfanilique diazoté. En plus de l'utilisation du test, l'échantillon pouvant être testé immédiatement après avoir été prélevé spécifiquement de la bilirubine totale. Dans la procédure enzymatique, la bilirubine est oxydée par l'oxydase de biliverdine Bilirubine + O₂ Biliverdine + H₂O. La bilirubine est quantifiée comme étant la différence d'absorbance entre 467nm et 550nm. La quantité de bilirubine dans l'échantillon est proportionnelle à la différence entre les mesures de l'absorbance initiale et finale. Les valeurs normales chez l'adulte : *Bilirubine totale 3 à 10 mg/l ou 5 à 17 μ mol/l, Bilirubine libre (indirecte) : 2 à 7 mg/l ou 3 à 12 μ mol/l, Bilirubine conjuguée (directe) : 1 à 3 mg/l ou 2 à 5 μ mol/l.*

2.2. Détermination du Glucagon-like peptide-1(GLP-1)

Le GLP-1 plasmatique a été dosé à jeun, mais également en post prandial (état nourri) quand la sécrétion des incrétines est maximale. Nous avons opté pour une stimulation nutritionnelle qui s'approche le plus du profil de sécrétion physiologique du GLP-1, par rapport au test oral au glucose. D'une part, plusieurs auteurs ne trouvent pas de différences entre les deux tests, et d'autre part, la charge glucosée peut aggraver l'hyperglycémie post-prandiale du sujet diabétique et en conséquence influencer l'incrétino-sécrétion. Etant donné que la sécrétion du GLP-1 est biphasique (2 pics de sécrétion, comme pour l'insuline), il a été dosé après 15 et 60 minutes de digestion d'une prise alimentaire de 820 kcalories renfermant glucides, lipides et protéines. Ce repas test standard est composé de 2 œufs, un verre de lait demi écrémé (250 ml), 2 biscottes, 50 g de confiture et 1 verre de jus d'orange (250 ml). Le test est pratiqué après un jeûne de 12 heures et une abstention de traitement médicamenteux durant 24 heures.

Les échantillons de sang ont été recueillis sur tubes EDTA contenant un inhibiteur de la DPP-IV pour une concentration finale de 0,01 mmol/L de tampon (Novo Nordisk A/S, Bagsværd, Denmark). Dans notre étude, nous avons opté pour le dosage du GLP-1 total renfermant les fragments les plus insulinothropes, particulièrement les fragments 7-36, 7-37 et 9-36 et très peu les fragments 1-36 et 1-37. Pour les calculs, nous avons retenu une valeur moyenne des mesures obtenues à 15 et à 60 minutes, exprimée en Δ GLP-1. Le GLP-1 a été mesuré par une méthode Elisa (avec une sensibilité de 0,6 pmol/L) selon les instructions du fournisseur (ALPCO Diagnostics, USA, <https://www.alpco.com/store/total-glp-1-elisa-7-36-and-9-36.html>).

2.3. Adipokines

2.3.1. Leptine

Le dosage de la leptine a été réalisé par méthode immuno-enzymatique (basé sur le principe sandwich) à l'aide du kit DRG leptin Elisa, qui contient une phase solide liée à une enzyme. Les puits de la microplaque sont revêtus avec un anticorps monoclonal dirigé vers un site antigénique de leptine. La leptine contenue dans le sérum est incubée dans la microplaque, avec un anticorps anti leptine monoclonal, un complexe sandwich est formé. Après incubation une étape de lavage fait suite et l'enzyme Streptavidin peroxidase est ajoutée pour détecter la leptine liée. Après avoir ajouté la solution de substrat, l'intensité de la couleur développée est proportionnelle à la concentration de leptine dans le sérum. L'absorbance est mesurée à 450nm, par le lecteur Biotek ELX 800.

Valeurs normales attendues : Hommes 2,05 à 5,63 ng/ml ; Femmes 3,63 ± 11,09 ng/ml

2.3.2. Adiponectine

Le dosage de l'adiponectine a été réalisé par méthode immuno-enzymatique par ELISA. Adiponectine ELISA est une phase solide conçue pour la mesure quantitative de l'adiponectine totale dans le sérum. Un anticorps spécifique pour l'adiponectine humaine est fixé sur les puits de la microplaque, l'adiponectine présente dans le sérum est captée par l'anticorps immobilisé dans les puits et par le détecteur d'anticorps biotinylé spécifique de l'adiponectine. Après lavage, la streptavidine conjuguée à HRP est rajoutée, les puits sont lavés à nouveau. Après la deuxième étape de lavage, une solution de substrat TMB est ajoutée dans les puits, ce qui entraîne le développement de couleur en fonction de l'adiponectine liée. La solution stop change la couleur du bleu au jaune et l'intensité de la couleur est mesurée à 450 nm, par lecture sur Biotek ELX 800. Les valeurs normales de l'adiponectine ne sont pas

fixent, mais en moyenne elles varient entre 5 et 30 $\mu\text{g/mL}$, plus élevée chez la femme que chez l'homme.

2.3.3. Résistine

Le dosage de la résistine a été réalisé par méthode immuno-enzymatique (basé sur le principe sandwich) à l'aide du kit DRG Resistin Elisa, les sérums, standards et contrôles sont incubés dans la microplaque contenant un anticorps polyclonal anti résistine fixé aux puits, Après incubation et lavage un second anticorps polyclonal anti résistine marqué à la biotine est rajouté et incubé avec la résistine capturée. Après un autre lavage la Streptavidine- HRP conjuguée est ajoutée. Après incubation et lavage, le conjugué restant réagit avec la solution substrat (TMB). La réaction est stoppée par l'addition d'une solution acide et l'absorbance du produit résultant jaune est mesurée, elle est proportionnelle à la concentration en résistine. Une courbe standard est construite en rapportant les valeurs d'absorbances contre les concentrations des standards, et les concentrations des échantillons sont déterminés par l'utilisation de la courbe standard. L'absorbance est mesurée à 450nm, par le lecteur Biotek ELX 800. Les valeurs normales de la résistine ne sont pas fixent, mais certaines études décrivent une résistinémie variant entre 7,3 et 21,3 ng/ml , sans distinction entre femme et homme.

2.4. Cytokines pro-inflammatoires

2.4.1. Dosage du TNF α (*Tumor necrosis factor – alpha*)

Le dosage du TNF- α a été réalisé par méthode immuno-enzymatique, reposant sur le même principe que les adipokines, c'est-à-dire par la technique ELISA. Le dosage se fait sur des phases solides enzymatiques immuno-sensitives performées en microplaque. Chaque essai utilise un anticorps monoclonal directement contre un epitope distinct de TNF- α . Les standards et sérums réagissent avec l'anticorps fixé sur les micro-puits (Mab1) et avec l'anticorps (Mab2) de l'HRP peroxidase. Après incubation il y'a formation de sandwich : Mab1 fixé- TNF- α humain- Mab2- HRP (ou Mab1 fixé- IL-6 humain- Mab2- HRP). La microplaque est lavée pour éliminer les anticorps fixés non liés. L'enzyme liée à l'anticorps est mesurée à travers une réaction chromogène. La solution chromogène est rajoutée et incubée. La réaction est stoppée par l'addition d'une solution stop. La lecture est déterminée en mesurant l'absorbance par colorimétrie. L'absorbance est proportionnelle à la concentration en TNF- α .

2.4.2. Dosage de l'Interleukine – 6 (IL-6)

Comme pour le dosage du TNF- α , l'évaluation de l'interleukine IL6 a été effectuée par méthode immuno-enzymatique, reposant sur le principe de la technique ELISA. L'absorbance est proportionnelle à la concentration en l'IL-6.

2.5. Mesure de la pression artérielle

Un relevé des chiffres tensionnels au niveau des deux bras a été réalisé. La pression artérielle (PA) a été mesurée en position couchée, à trois reprises et à deux minutes d'intervalles après cinq minutes de repos en utilisant un tensiomètre électronique validé de type Omron 705 CP (*Omron Healthcare Europe BV, Amsterdam, Pays-Bas*) (O'Brien, 1996). Les valeurs des PAS et PAD retenues, est la moyenne des PA au niveau des deux bras.

3. ANALYSE STATISTIQUE

Les résultats ont été exprimés en moyenne \pm erreur standard (SEM) avec un seuil de significativité $p < 0,05$. Le test Anova a été utilisé pour la comparaison des moyennes entre les groupes NAFLD, DT2 et NAFLD+DT2 *versus* sujets témoins. Le coefficient de corrélation (r) de Spearman a été appliqué pour quantifier les associations entre le GLP-1 et les clusters du syndrome métabolique, les adipokines (leptine, adiponectine, résistine) et les marqueurs de l'inflammation (TNF-alpha, IL-6) dans les différents groupes. Les résultats ont été considérés significatifs (* $p < 0,05$), très significatifs (** $p < 0,01$) ou hautement significatifs (** $p < 0,001$). Le logiciel Statistica, version 10 a été utilisé pour l'analyse statistique.

RESULTATS

On rappelle que ce travail de thèse a fait l'objet d'une étude à caractère prospectif, cas témoins, multicentrique. Elle a pour but d'étudier la relation entre les facteurs de risque du syndrome cardiométabolique et le profil de sécrétion des incrétines, représentées par le GLP-1 chez des sujets diabétiques de type 2 atteints ou non de stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD).

1. Caractéristiques générales de la cohorte de l'étude

Sur les 320 sujets explorés, on note une prédominance masculine dans les groupes NAFLD et NAFLD + DT2. En revanche, le rapport H/F s'inverse dans le groupe DT2 (**tableau XII**). Les patients des groupes DT2 et NAFLD+DT2 présentent une stéatose modérée, de grade 2, micro vésiculaire dont 45% des hépatocytes sont surchargés en lipides, sans signes de fibrose (données non mentionnées).

2. Profils anthropométrique, métabolique et hémodynamique selon la NCEP

2.1. Profil anthropométrique

Si on stratifie les sujets de l'étude sur la base de l'IMC, on remarque que les femmes stéatosiques sont obèses, alors que les hommes sont uniquement en surpoids (groupes NAFLD +/- DT2, **tableau XII**). Par contre, si on se réfère au TT, le degré d'obésité persiste le même entre les deux sexes où l'adiposité se caractérise par un phénotype central (TT>90cm) dans les différents groupes versus groupe témoin (** $p<0,001$; **tableau XII**). Les valeurs du TT et du RTH, consignées dans le **tableau XII**, confirment que les sujets des groupes DT2 et NAFLD+DT2 présentent une adiposité abdominale de type androïde chez les hommes (RTH >1), et de type gynoïde chez les femmes (RTH <1). De même, le % de la MGC indique que l'hypertrophie du tissu adipeux est exacerbée dans les groupes NAFLD+DT2 et dans une moindre mesure dans le groupe DT2. L'insulinémie est augmentée de 61%, 78% et 87% versus témoin (** $p<0,01$), dans les groupes NAFLD, DT2 et NAFLD+DT2, respectivement (**tableau XIII**). De manière similaire, l'index Homa-IR évolue dans le même sens que l'hyperinsulinisme. Ce dépôt graisseux est étroitement associé à l'hyperinsulinisme et à l'insulinorésistance (HOMA-IR).

Tableau XII. Profil anthropométrique des patients NAFLD, DT2 et NAFLD + DT2

P/G	Témoins (N=90)	NAFLD (N=74)	DT2 (N=102)	NAFLD+ DT2 (N=54)
H/F	59/31	49/25	35/67	35/19
Age (ans)	38 ± 3 ^(H) 35 ± 4 ^(F)	48 ± 1 ^(H) 45 ± 2 ^(F)	52 ± 3 ^(H) 50 ± 1 ^(F)	57 ± 1 ^(H) 50 ± 1 ^(F)
IMC (kg/m ²)	21 ± 2 ^(H) 22 ± 2 ^(F)	29 ± 1 ^(H) 30 ± 1 ^{(F)**}	28 ± 3 ^(H) 31 ± 1 ^{(F)**}	29 ± 1 ^(H) 33 ± 1 ^{(F)***}
TT (cm)	85 ± 1 ^(H) 77 ± 2 ^(F)	99 ± 2 ^{(H)***} 97 ± 1 ^{(F)***}	102 ± 3 ^{(H)***} 106 ± 1 ^{(F)***}	103 ± 4 ^{(H)***} 106 ± 2 ^{(F)***}
RTH	0,86 ± 0,05 ^(H) 0,83 ± 0,03 ^(F)	1,05 ± 0,06 ^{(H)***} 0,91 ± 0,01 ^{(F)***}	1,06 ± 0,02 ^{(H)***} 0,89 ± 0,07 ^{(F)***}	1,07 ± 0,04 ^{(H)***} 0,93 ± 0,01 ^{(F)***}
MGC (%)	2,22 ± 0,60 ^(H) 12,0 ± 0,41 ^(F)	30,7 ± 1,81 ^{(H)***} 42,0 ± 1,66 ^{(F)***}	16,5 ± 1,91 ^{(H)***} 18,7 ± 1,25 ^{(F)***}	32,2 ± 1,65 ^{(H)***} 44,1 ± 1,19 ^{(F)***}

P : paramètres. G : groupe. H : homme. F : femme. TT : Tour de taille. N : effectif. IMC : indice de masse corporelle. RTH : Rapport tour de taille/tour de hanche. % MGC : Pourcentage de masse grasse corporelle. NAFLD : Non-alcoholic Fatty Liver Disease (stéatose hépatique non alcoolique). DT2: Diabète de Type 2. Les valeurs moyennes sont affectées de l'erreur standard à la moyenne (X±ESM). Le degré de significativité est calculé pour un risque d'erreur $\alpha=5\%$. La comparaison de moyenne est établie entre les groupes NAFLD, DT2 et NAFLD +DT2 versus groupe témoin. *** $p<0,001$.

Si on se base sur l'utilisation du Homa-test comme outil de screening pour dépister une NAFLD chez un sujet diabétique (**Gutierrez-Buey et al, 2017**), l'état d'insulinorésistance est plus important dans le groupe NAFLD+DT2 (+ 93% vs témoins, *** $p<0,001$). Il en est de même, pour les groupes DT2 et NAFLD (+ 88% et +70%, respectivement vs sujet témoin). Une corrélation a été trouvée entre le Homa-IR et les paramètres anthropométriques : TT et le % MGC dans les groupes NAFLD et NAFLD+DT2 ($r= +0,66$ et $r=+0,65$, respectivement). Cependant, cette association n'a pas été retrouvée avec l'IMC pour les deux groupes précédemment cités.

2.2. Intolérance au glucose

En se référant au dernier consensus de l'IDF (*International Diabetes Federation*) (**Czupryniak et al, 2009**), les sujets du groupe NAFLD manifestent une intolérance au glucose et les patients des groupes DT2 et NAFLD+DT2, se caractérisant par une hyperglycémie patente > à 7 mmol/L, mais sans que l'HbA1c soit > à 7% (**tableau XIII**), ce qui indique leur bon équilibre glycémique. Nous avons trouvé une corrélation inverse entre GLP-1 et glycémie et entre GLP-1 et insulinémie dans le groupe NAFLD+DT2 ($r=-0,99$, $r=-0,85$, respectivement, *** $p<0,001$).

Tableau XIII. Profil métabolique des patients NAFLD, DT2 et NAFLD + DT2

P/G	Témoins	NAFLD	DT2	NAFLD+DT2
GLP-1 (pmole/L)	11,7 ± 1,71 ^(J) 34,5 ± 3,81 ^(PP)	9,50 ± 2,52 ^{(J)*} 20,7 ± 4,18 ^{(PP)*}	8,80 ± 1,52 ^{(J)***} 14,6 ± 2,25 ^{(PP)***}	6,62 ± 1,6 ^{(J)***} 10,9 ± 2,70 ^{(PP)***}
Glycémie (g/L)	0,84 ± 0,07	1,12 ± 0,06 ^{**}	1,56 ± 0,09 ^{***}	1,65 ± 0,07 ^{***}
HbA1c (%)	5,53 ± 0,80	5,62 ± 0,70 ^{***}	6,17 ± 0,18 ^{***}	6,39 ± 0,11 ^{***}
Insulinémie (UI/L)	9,07 ± 0,49	23 ± 0,81 ^{***}	43 ± 3 ^{***}	73 ± 5 ^{***}
Index Homa-IR	1,98 ± 0,10	6,65 ± 0,26 ^{***}	17,06 ± 1,54 ^{***}	30,62 ± 2,48 ^{***}
Triglycérides (g/L)	0,63 ± 0,049	1,32 ± 0,193 ^{**}	1,55 ± 0,10 ^{***}	1,96 ± 0,14 ^{***}
Chol. Total (g/L)	1,53 ± 0,22	1,94 ± 0,40 ^{***}	1,88 ± 0,57 ^{***}	2,13 ± 0,93 ^{***}
HDL- Chol (g/L)	0,47 ± 0,04 ^(H) 0,60 ± 0,08 ^(F)	0,42 ± 0,05 ^(H) 0,47 ± 0,05 ^(F)	0,40 ± 0,03 ^(H) 0,44 ± 0,06 ^(F)	0,38 ± 0,04 ^(H) 0,40 ± 0,02 ^(F)
LDL- Chol (g/L)	0,96 ± 0,02	1,23 ± 0,15	1,34 ± 0,12 ^{***}	1,65 ± 0,06 ^{***}
PAS (mm Hg)	125 ± 15	126 ± 16	129 ± 13	135 ± 17
PAD (mm Hg)	80,3 ± 3,81	79,8 ± 5,7	80,7 ± 6,3	81,3 ± 7,4
Bili. T (mg/dL)	0,57 ± 0,08	0,66 ± 0,07	0,65 ± 0,06	0,70 ± 0,04
ASAT (UI/L)	21,7 ± 1,20	30,6 ± 2,61	26,4 ± 1,82	41,0 ± 4,68 ^{***}
ALAT (UI/L)	26,8 ± 1,09	76,3 ± 5,90 ^{***}	29,1 ± 1,58	82,1 ± 5,98 ^{***}
ASAT/ALAT	0,81 ± 0,06	0,66 ± 0,04 ^{***}	0,90 ± 0,05	0,63 ± 0,08 ^{***}
GGT (UI/L)	21,9 ± 2,20	70,4 ± 4,42 ^{***}	52,4 ± 3,66 ^{***}	83,7 ± 5,24 ^{***}
PA (UI/L)	79,3 ± 3,37	91,4 ± 5,11	86,5 ± 4,64	98,0 ± 6,92 ^{***}
Fer (g/L)	1,28 ± 0,05	1,33 ± 0,02	1,55 ± 0,07 [*]	1,95 ± 0,07 [*]
Ferritine (ng/mL)	65 ± 1	90 ± 3 ^{***}	76 ± 5	137 ± 4 ^{***}
CRP us (mg/L)	3,5 ± 1,2	7,70 ± 0,6 ^{***}	5,61 ± 0,1 ^{**}	9,44 ± 0,8 ^{***}

GLP1: Glucagon-Like Peptide-1. J : Etat de jeûne. PP : Post-prandial ou état nourri. Δ GLP-1: moyenne des valeurs à 15 et 60 minutes. Homa-IR: Homeostasis Model Assessment-Insulinresistance. Chol : Cholestérol. HDL/LDL-C: high-density/low-density lipoprotein cholesterol. PAS: Pression artérielle systolique. PAD: Pression artérielle diastolique. Bili. T : Bilirubine totale. ASAT: aspartate aminotransferase. ALAT: alanine aminotransferase. GGT: gamma-glutamyltranspeptidase. PA: phosphatase alcaline. CRP : Protéine C réactive ultrasensible. Les valeurs moyennes sont affectées de l'erreur standard à la moyenne (X±ESM). Le degré de significativité est calculé pour un risque d'erreur α=5%. La comparaison de moyenne est établie entre les groupes NAFLD, DT2 et NAFLD +DT2 versus groupe témoin. ***p<0,001, **p<0,01.

2.3. Dyslipidémies

Une dyslipidémie mixte associant une hypertriglycéridémie et une hypercholestérolémie avec élévation du LDL-c et diminution du HDL-c a été observée dans tous les groupes (**tableau XIII**). La corrélation est très positive entre l'hypertriglycéridémie et le % MGC dans le groupe NAFLD+DT2 ($r=+0,87$, $^{***}p<0,001$). Par contre, la corrélation est négative entre l'hypertriglycéridémie et les concentrations de GLP-1 dans ce même groupe ($r=-0,91$, $^{***}p<0,001$). Aucune corrélation n'a été observée entre le GLP-1 et l'hypercholestérolémie.

2.4. Troubles métaboliques de la fonction hépatique

Les données présentées dans le **tableau XIII** montre que la fonction hépatique est fortement altérée dans le groupe NAFLD+DT2 où les concentrations sériques en ALAT, ASAT et GGT sont élevées de 3 à 4 fois la valeur normale. L'hypertriglycéridémie observée dans les groupes NAFLD et NAFLD+DT2 est corrélée positivement à l'ALAT comme signe de nécrose du foie ($r=+0,66$, $r=+0,58$, respectivement, $^{***}p<0,001$). Ceci se confirme également par le ratio ASAT/ALAT qui est effondré dans les groupes NAFLD et NAFLD+DT2 et normal dans le groupe DT2.

En outre, dans le groupe NAFLD+DT2, on note qu'il existe un état inflammatoire aigu, objectivé par des concentrations de CRP-us et de ferritine élevées (**tableau XIII**). Une corrélation est trouvée entre les concentrations d'ALAT et les marqueurs du syndrome métabolique chez les sujets NAFLD+DT2 : adiposité viscérale (TT), insulino-résistance (Homa-IR) et l'hypertriglycéridémie ($r=+0,88$, $r=+0,97$, $r=+0,96$, respectivement, $^{***}p<0,001$).

2.5. Trouble tensionnel

Aucun sujet de l'étude n'était hypertendu (**tableau XIII**); néanmoins si on considère les critères de la NCEP-ATP III (PAS> 130 mm Hg), un trouble tensionnel semble s'installer dans le groupe NAFLD+DT2.

3. Profil plasmatique du GLP-1

La sécrétion du GLP-1 est nettement augmentée à l'état postprandial (PP) par rapport à l'état de jeûne (J) chez l'ensemble des groupes de l'étude (**tableau XIII, Figure 19**). Cependant, si on considère chacun des états nutritionnels séparément, on constate que la production de GLP-1 diminue à la fois chez les sujets du groupe NAFLD et les patients du groupe DT2 par rapport aux sujets témoins (40 à 19% de diminution respectivement, *** $p < 0,001$). Cette déplétion en GLP-1 s'accroît lorsque la stéatose se greffe au diabète dans le groupe NAFLD+DT2 (concentrations de GLP-1 réduites de 43 et 68%, respectivement à l'état de jeûne et en post-prandial). Dans le groupe NAFLD+DT2, nous avons retrouvé une corrélation négative entre les concentrations de GLP-1 et celles de l'HbA1c ($r = - 0,86$), du Homa-IR ($r = - 0,99$), de l'hypertriglycémie ($r = - 0,91$), du TT ($r = - 0,95$) et de la CRP-us ($r = - 0,49$).

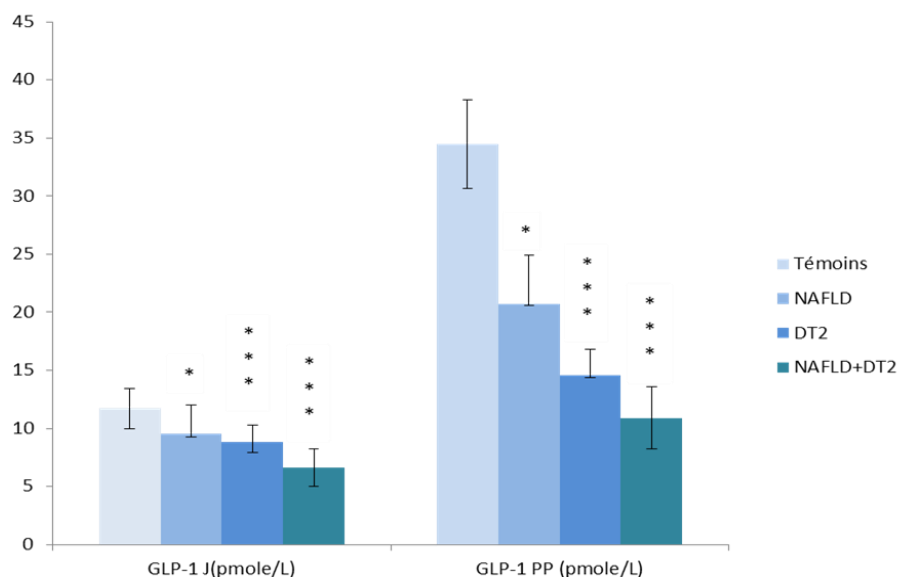


Figure 19. Variation des taux de GLP-1 à jeun et postprandial chez les sujets NAFLD, DT2 et NAFLD+DT2.

4. Profil sérique des adipokines

4. 1. Leptine

La leptinémie est élevée dans tous les groupes, associée à la fois à la stéatose et au diabète. Cette observation est notée aussi bien chez les femmes (leptinémie plus importante) que chez les hommes dans le groupe NAFLD et DT2 *versus* sujet témoin. Nous avons remarqué que les taux de leptine augmentent en fonction de l'accumulation du tissu adipeux, représenté par le % de MGC. Elle devient fortement augmentée lorsque la stéatose se greffe au diabète (groupe NAFLD+DT2). Elle augmente en moyenne de 45%, 55% et 71% entre femmes et hommes, respectivement, pour les groupes cités (**tableau XIV, figure 20**).

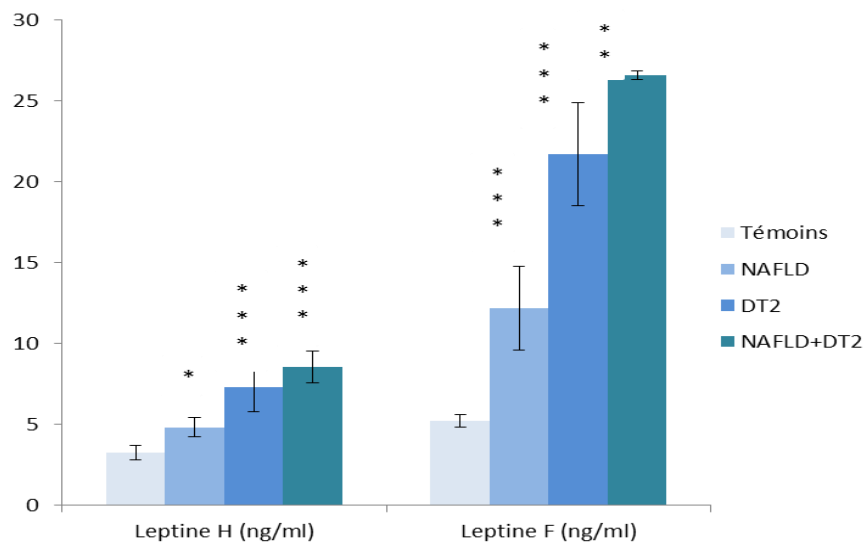


Figure 20. Variations des taux de leptine chez les sujets NAFLD, DT2 et NAFLD+DT2

Il existe une corrélation positive entre la leptinémie et le % de MGC dans les trois groupes NAFLD, DT2 et NAFLD+DT2 ($r=+0,77$; $r=+0,95$; $r=+0,68$, respectivement, $***p<0,001$). De même, la corrélation est positive entre la leptinémie et le Homa-IR dans les trois groupes ($r=+0,88$; $r=+0,91$; $r=+0,99$, respectivement, $***p<0,001$). En revanche, nous avons trouvé une corrélation inverse entre la leptinémie et les concentrations de GLP-1, particulièrement dans les groupes NAFLD et NAFLD+DT2 ($r=-0,77$, $r=-0,69$, respectivement, $***p<0,001$).

4. 2. Adiponectine

A l'opposé de la leptine, les concentrations sériques d'adiponectine sont effondrées chez l'ensemble des sujets NAFLD, DT2 et NAFLD+DT2, ce qui se répercute sur le ratio leptine/adiponectine (L/A) qui devient élevé (**tableau XIV, figure 21**). En outre, nous avons observé que la déplétion en adiponectinémie est associée à l'effondrement des concentrations en GLP-1. Une corrélation positive existe entre les concentrations circulantes d'adiponectine et celles du GLP-1 dans le groupe NAFLD+DT2 ($r=+0,95$, $***p<0,001$). Cette corrélation est modérée dans les groupes NAFLD et DT2 ($r=+0,57$, $r=+0,55$, respectivement, $**p<0,01$). En revanche, la corrélation est négative entre les concentrations d'adiponectine et le TT, l'insulinémie, l'hypertriglycémie et le Homa-IR dans les groupes de DT2 ($r=-0,45$, $r=-0,39$, $r=-0,51$, $r=-0,69$, respectivement, $***p<0,001$) et de NAFLD+DT2 ($r=-0,44$, $r=-0,38$, $r=-0,50$, $r=-0,68$, respectivement, $***p<0,001$).

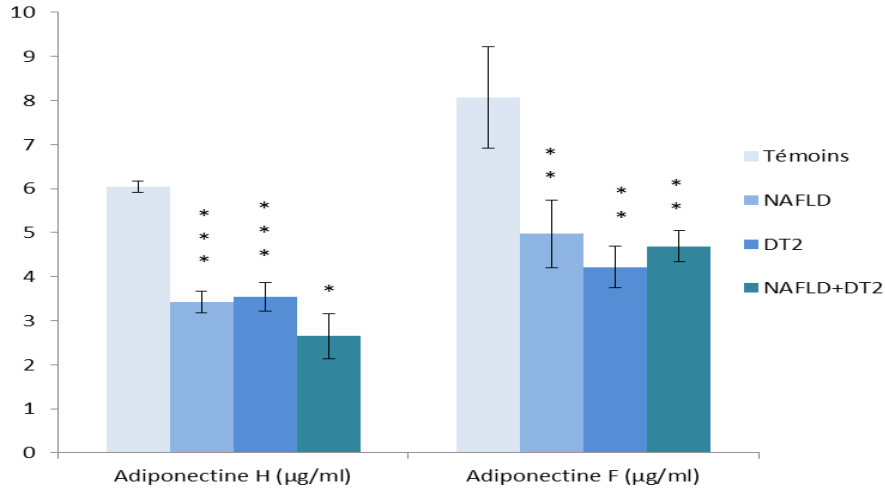


Figure 21. Variations des taux de l'adiponectine chez les sujets NAFLD, DT2 et NAFLD+DT2

4. 3. Résistine

Les données consignées dans les **tableaux XIV**, montrent que la résistininémie ne dépend pas du sexe, comme nous l'avons observé pour la leptine et l'adiponectine. Les concentrations circulantes de résistine sont rehaussées chez l'ensemble des sujets diabétiques avec ou sans stéatose. La différence est très significative ($^{***} p < 0,001$) pour les groupes NAFLD, DT2 et NAFLD+DT2 (**figure 22**).

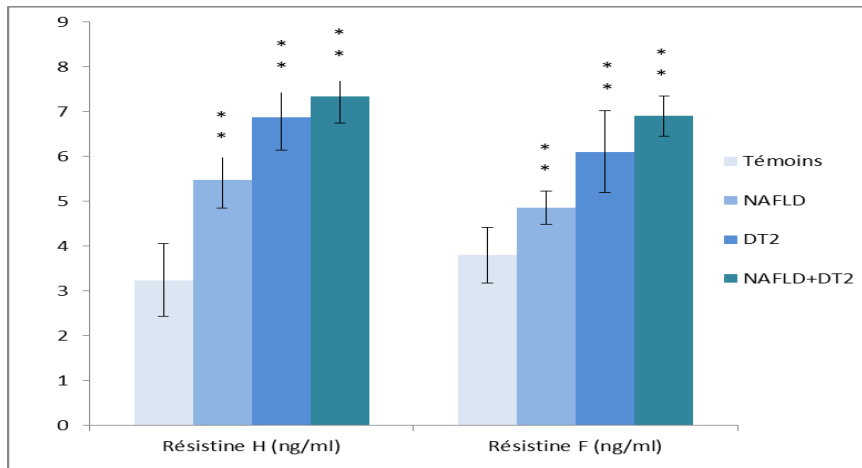


Figure 22. Variations des taux de la résistine chez les sujets NAFLD, DT2 et NAFLD+DT2

La résistininémie évolue dans le même sens que l'insulinorésistance (Homa-IR) avec une corrélation fortement positive ($r = +0,98$, $^{***} p < 0,001$). Fait intéressant, les concentrations de GLP-1 sont inversement corrélées aux concentrations de résistine dans les groupes NAFLD, DT2 et NAFLD+DT2 ($r = -0,85$, $r = -0,92$, $r = -0,95$, respectivement, $^{***} p < 0,001$).

Tableau XIV. Profil des adipokines chez les patients NAFLD, DT2 et NAFLD + DT2

P/G	Témoins	NAFLD	DT2	NAFLD+DT2
Leptine (ng/ml)	3,25 ± 0,43 ^(H) 5,22 ± 0,40 ^(F)	4,84 ± 0,6 ^{(H)*} 12,2 ± 2,6 ^{(F)***}	7,34 ± 1,57 ^{(H)***} 21,7 ± 3,18 ^{(F)***}	8,57 ± 0,99 ^{(H)***} 26,6 ± 0,28 ^{(F)**}
Adiponectine (µg/ml)	6,04 ± 0,12 ^(H) 8,07 ± 1,15 ^(F)	3,42 ± 0,24 ^{(H)***} 4,97 ± 0,76 ^{(F)**}	3,54 ± 0,33 ^{(H)***} 4,22 ± 0,48 ^{(F)**}	2,65 ± 0,51 ^{(H)*} 4,69 ± 0,36 ^{(F)**}
Résistine (ng/ml)	3,24 ± 0,81 ^(H) 3,80 ± 0,62 ^(F)	5,47 ± 0,63 ^{(H)**} 4,85 ± 0,37 ^{(F)**}	6,87 ± 0,73 ^{(H)**} 6,10 ± 0,91 ^{(F)**}	7,33 ± 0,58 ^{(H)**} 6,90 ± 0,45 ^{(F)**}
L/A	(0,53±0,04)x10 ^{-3(H)} (0,64±0,05)x10 ^{-3(F)}	(1,41±0,01)x10 ^{-3(H)*} (2,54±0,02)x10 ^{-3(F)*}	(2,07±0,03)x10 ^{-3(H)***} (5,14±0,04)x10 ^{-3(F)***}	(3,23±0,01)x10 ^{-3(H)**} (5,67±0,02)x10 ^{-3(F)**}

Les valeurs moyennes sont affectées de l'erreur standard à la moyenne (X±ESM). P : paramètres. G : groupe. H : homme. F : femme. L/A : rapport Leptine/Adiponectine. La comparaison de moyenne est établie entre les groupes NAFLD, DT2 et NAFLD +DT2 versus groupe témoin. *: p<0,05 ; **: p<0,01 ; *** : p<0,001.

5. Profil sérique des Cytokines pro-inflammatoires

Les concentrations sériques du TNFα et de l'IL-6 révèlent deux profils distincts (**tableau XV, figure 23**). Le TNFα est rehaussé uniquement dans les groupes NAFLD et NAFLD+DT2 (32% et 20%, respectivement). En revanche, les concentrations en interleukine IL-6 tendent à s'accroître à la fois chez les sujets NAFLD, les patients NAFLD+DT2 et les patients DT2. Nous avons enregistré une augmentation de 34% ; 26% et 21%, respectivement.

Tableau XV. Profil des cytokines pro inflammatoires chez les patients NAFLD, DT2 et NAFLD + DT2

P/G	Témoins	NAFLD	DT2	NAFLD+DT2
TNF-α (pg/ml)	6,06 ± 0,33	7,77 ± 0,15 ^{**}	6,50 ± 0,23	8,92 ± 1,57 ^{***}
IL-6 (pg/ml)	7,62 ± 1,43	11,6 ± 0,23 ^{***}	9,66 ± 0,85 [*]	10,3 ± 0,56 ^{***}

TNF-α: *Tumor necrosis factor – alpha*. IL-6 : Interleukine-6. Les valeurs moyennes sont affectées de l'erreur standard à la moyenne (X±ESM). La comparaison de moyenne est établie entre les groupes NAFLD, DT2 et NAFLD +DT2 versus groupe témoin. *: p<0,05 ; ** : p<0,01 ; *** : p<0,001.

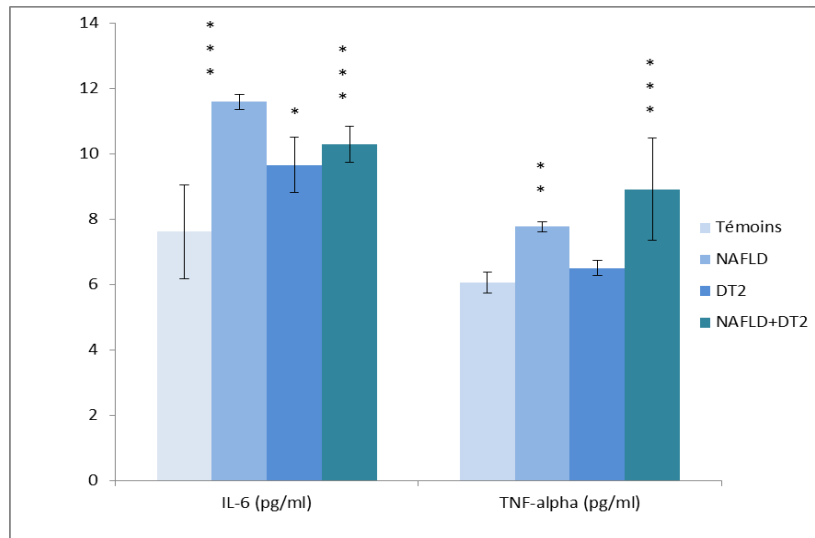


Figure 23. Variations des cytokines pro-inflammatoires chez les sujets NAFLD, DT2 et NAFLD+DT2

En outre, il existe une corrélation positive entre les concentrations de CRP-us et celles du TNF α et de l'IL-6 dans le groupe NAFLD+DT2 ($r=+0,98$ et $r=+0,97$, respectivement, $***p<0,001$). Dans le même sens, la corrélation est très positive entre le TNF α et l'IL-6 et le %MGC chez les sujets NAFLD ($r=+0,66$, $r=+0,47$, respectivement, $***p<0,001$) et NAFLD+DT2 ($r=+0,67$, $r=+0,49$, respectivement, $***p<0,001$). En revanche, le GLP-1 est inversement corrélé aux concentrations de TNF α ($r=-0,77$, $r=-0,59$, $***p<0,001$) et l'IL-6 ($r=-0,79$, $r=-0,60$, $***p<0,001$) chez les patients des groupes DT2 et NAFLD+DT2, respectivement.

DISCUSSION GENERALE

La discussion de ce travail de thèse a été séquencée par rapport aux objectifs fixés et les résultats attendus en termes de corrélations entre la triade : pathogénie diabétique de type 2, la stéatose hépatique non alcoolique et l'effet incrétine, représenté par le GLP-1 chez le sujet diabétique Algérien. De ce fait, nous allons aborder cette discussion par 03 chapitres selon la chronologie du sommaire de la thèse.

CHAPITRE I :

Interaction entre le GLP-1 et la stéatose hépatique non alcoolique intégrée aux facteurs de risque cardiovasculaires du syndrome métabolique

Avant d'aborder le premier volet de ce travail de thèse en rapport avec le syndrome cardiométabolique, qui est l'une des manifestations cliniques de la NAFLD et du DT2 ; Il est important de souligner l'augmentation dramatique de la prévalence de cette stéatose au niveau mondial qui touche aussi bien les pays occidentaux (pays dits « riches ») que les pays en voie de développement. Elle est estimée à 25,2 %, en moyenne 2 milliards de sujets (**Younossi ZM, 2019**).

Ce trouble hépatique majeur constituera probablement l'une des pathologies dominantes du XXI^{ème} siècle associée au DT2 et aux pathologies cardiovasculaires, devenant une vraie pandémie. L'augmentation de la prévalence de la NAFLD et ses facteurs de risques associés au DT2 tels que l'obésité, l'hypertension artérielle et les dyslipidémies, ne fait qu'augmenter le nombre de sujets atteints et qui ne cesse de progresser, évoluant souvent vers la NASH (Stéatohépatite non-alcoolique) et la Cirrhose si elle n'est pas prise en charge. A partir d'une méta-analyse récente publiée, il ressort que la prévalence de la NAFLD évolue proportionnellement à celle de l'obésité, comme si les deux pathologies sont liées. On retrouve 20-30% en Europe, 15-20% en Chine et Japon, 16-32% en Inde et 30-35% aux USA (**Milić et al, 2014**).

Le risque de décès par insuffisance cardiaque était deux fois plus élevé chez les patients atteints de NAFLD/NASH que dans la population générale (**Targher et al, 2008**). La plus grande étude menée sur la prévalence de la NAFLD sur 1 918 diabétiques a montré que 73 % des patients sont atteints de stéatose hépatique non alcoolique et que 18 % d'entre eux évoluent vers la cirrhose. Dans cette étude, les auteurs montrent également que le taux

d'enzyme d'ALAT et d'ASAT n'est pas un bon paramètre de suivi de la NAFLD, car 47 % des patients atteints de stéatose et 33 % des patients atteints par une complication type fibrose montrent un niveau normal de deux enzymes (**Prasetya et al, 2017**). L'épidémie de la NAFLD est révélatrice d'un problème croissant de santé publique, liée à des conditions principalement environnementales, où les habitudes alimentaires occupent une place prépondérante. La prévention nutritionnelle de la NAFLD est, en conséquence, un objectif majeur, dont l'identification des facteurs nutritionnels susceptibles de corriger les troubles métaboliques devient un enjeu socio-économique important en santé.

Dans la première partie de ce travail nous avons montré que les concentrations plasmatiques en GLP-1 sont significativement altérées au cours de la NAFLD, du DT2 et dans l'association de ces deux pathologies. Le profil de sa sécrétion révèle une diminution graduelle, pouvant être classée en trois stades : modérée dans la NAFLD sans diabète, sévère dans le DT2 sans stéatose et morbide dans la NAFLD diabétique. Le seuil de passage du stade sévère à morbide est reconnu lorsque la NAFLD est associée à des signes précoces de fibrose hépatique. Les facteurs qui peuvent influencer sa sécrétion ou sa biodisponibilité sont expliqués par trois mécanismes: Insulinorésistance et dysfonction hépatique, hyperactivité du tissu adipeux viscéral et production des adipokines, inflammation et cytokines pro inflammatoires.

Les données de ce travail confirment que l'effet incrétine du GLP-1 est inhibé en présence d'un état d'insulinorésistance (Homa-IR), retrouvé le long de l'étude. L'insulinorésistance observée au cours de la stéatose sans diabète (groupe NAFLD) est une insulinorésistance hépatique due à une lipogenèse fortement active, marquée par l'augmentation de la synthèse *de novo* des acides gras (voie du malonyl coA), ce qui stimule une surproduction de lipoprotéines VLDL (**Lucero et al, 2017**). L'insulinorésistance hépatique est due également à une augmentation exacerbée de la lipolyse adipocytaire, conduisant à une infiltration lipidique intra-hépatocytaire (**Mu et al, 2019**). Progressivement, cette infiltration graisseuse affecte le muscle squelettique lorsque la stéatose se complique en diabète (groupe NAFLD+DT2).

A ce stade, l'insulinorésistance devient hépato-musculaire, et on assiste à une altération de la voie de signalisation insulinique via l'activation de la voie protein kinase C epsilon (**Jornayvaz et al, 2012**). Ceci est expliqué par l'implication du tissu adipeux via la dyslipidémie à triglycérides que nous avons retrouvée dans les groupes stéatosiques avec et

sans diabète. En effet, la lipolyse du tissu adipeux viscéral (TAV), fortement hypertrophié (TT, RTH, % MGC), riche en récepteurs β adrénergiques (**Ibrahim, 2010**), libère un flux excessif de triglycérides à l'origine d'un pool important d'acides gras libres non estérifiés (AGNE) qui entretient l'insulinorésistance (**Samuel et al, 2010**). En outre, l'hyperactivité de la Triglycéride lipase adipocytaire et l'inhibition de l'oxydation des AGNE expliquent en partie l'intolérance au glucose du sujet stéatosique (groupe NAFLD) et l'hyperglycémie du diabétique (groupe DT2) (**Xu et al, 2011**).

Le trouble de la glycorégulation observé dans les groupes NAFLD et DT2 n'est plus médié par les incrétines, vu l'absence d'effet du GLP-1, qui est un puissant inhibiteur de la sécrétion de glucagon. Le GLP-1 agit par des effets paracrines en augmentant les concentrations de somatostatine et d'insuline (**Sandoval et al, 2015**). Récemment, il a été prouvé qu'une libération élevée d'acides gras libres induite par un régime hyper-gras, particulièrement en AG saturés, mais pas en AG insaturés, conduit à une lipotoxicité duodénale qui inhibe la synthèse du GLP-1 (**Martchenko et al, 2018**). En effet, les travaux de ces études démontrent que la nature des acides gras alimentaires dans le régime altère le puls de sécrétion du GLP-1 durant le nyctémère, selon un cycle circadien des prises alimentaires. Il s'agit principalement des acides gras saturés, tel que l'acide palmitique. Le trouble de sécrétion qui modifie le profil du GLP-1, affecte également la tolérance glucidique et en conséquence l'homéostasie glycémique. Ces données expliquent l'hypoincrétinémie en GLP-1 dans la NAFLD (**Bernsmeier et al, 2014**) et devient effondrée dans le DT2 (**Astiarraga et al, 2018**).

Certains travaux rapportent que cette déplétion est due également à la diminution de la densité des récepteurs du GLP-1, via les protéines G transmembranaires, particulièrement les GPR40, GPR119 et GPR120 dans l'intestin, le foie et le pancréas. Il est décrit aussi que l'expression du GLP-1R est peu détectable (faible concentration d'ARNm) dans les hépatocytes provenant de biopsies hépatiques de sujets porteurs de NAFLD, et devient indécélable dans la NASH (**Svegliati-Baroni et al, 2011**).

Il est très important de revenir aux règles hygiéno-diététiques pour comprendre l'émergence épidémique de la NAFLD associée au diabète en Algérie. En effet, au environ des années 1980, nous avons tous à constater autour de nous, une déviation progressive puis radicale du mode de vie de la population Algérienne dans toutes ses régions, passant des habitudes alimentaires structurées, familiales de nos ancêtres, autour d'un culinaire de type

méditerranéen (*régions de la Mitidja, de la Kabylie, des Aurès, de l'Atlas Tellien, de la Dahra et du Sahara*) vers une restauration rapide de type *fast-foodien* (modèle Américain, appelé aussi *Coca civilisation*). Ce changement s'est balancé vers une alimentation délétère, caractérisée par un régime cafétéria et une malbouffe généralisée. Le tout associé à une moindre activité physique. En somme, les nouvelles conditions socio-économiques de notre pays ont favorisé davantage ce nouveau style de vie (*plusieurs anciennes librairies ont été transformées en fast-foods ou en pizzerias, passant de la consommation de la connaissance à la consommation des calories*).

Dans ce modèle fast-foodien, la consommation alimentaire excessive de fructose (*High-fructose corn syrup* ou HFCS 90) a été mise en cause dans l'apparition des NAFLD. En effet, le fructose synthétique, appelé aussi sirop de maïs ou sirop de glucose, est de plus en plus utilisé comme additif alimentaire dans un grand nombre de produits alimentaires, notamment les boissons de type soda, les pâtisseries et comme agent édulcorant au niveau des distributeurs automatiques. Ce fructose synthétique a été incriminé dans diverses pathologies, dont la NAFLD, le diabète de type 2 (**Forshee et al, 2007**); et les maladies cardiovasculaires (**Basciano et al, 2005**). Sur le plan biochimique, la consommation en excès du fructose agro-industriel se transforme en dihydroxyacétone, servant comme précurseur au glycérol pour la synthèse des triglycérides, ce qui explique le dysfonctionnement hépatique de la lipogenèse de novo et en conséquence l'accumulation des triglycérides dans le foie. Cette situation a conduit à la montée progressive de l'obésité, particulièrement chez les jeunes enfants Algériens consommant du fructose incorporé dans différents aliments industriels dont les boissons sucrées sous forme de jus (**Taleb et Agli, 2009**). Les seuls travaux effectués en Algérie, ont montré que les sujets obèses présentent des troubles du comportement alimentaire (TCA) associés aux principaux facteurs de risque du syndrome métabolique (**Koceir et al, 2009**). Ces travaux ont mis en exergue la relation entre sécrétion hormonales (*cortisol, hormone de croissance, hormones thyroïdiennes*) et TCA (**Koceir et al, 2009**). Récemment nous avons montré que chez le patient diabétique Algérien, les TCA sont associés également à un désordre du métabolisme du manganèse et du chrome, en sus du syndrome métabolique (**Harani et al, 2012**).

CHAPITRE II :

Interaction entre le GLP-1 et le profil des Adipokines Chez les sujets stéatosiques, diabétiques et stéatosiques diabétiques

Le second point important de ce travail de thèse est relatif au profil des adipokines. Dans les deux groupes de diabétiques avec ou sans stéatose, nous avons mis en évidence une hypoadiponectinémie concomitante à une déplétion marquée des concentrations plasmatiques en GLP-1, avec augmentation de leptine et de résistine. Des preuves récentes impliquent la leptine non seulement dans la régulation du bilan énergétique (Prise alimentaire) mais également dans l'homéostasie du glucose (Glycémie). Elle inhibe la biosynthèse et la sécrétion de l'insuline par les cellules bêta du pancréas (Emilsson *et al*, 1997 ; Rossetti *et al*, 1997), augmente la captation du glucose et active la β -oxydation des lipides dans le muscle squelettique. L'hyperleptinémie ne semble pas être due uniquement à une hyperproduction de leptine par le tissu adipeux (Figure 24), car l'insulinorésistance fait augmenter les concentrations circulantes de leptine (Moonishaa *et al*, 2017), mais particulièrement à une situation de résistance à l'action de la leptine favorisée par les chutes de concentrations du GLP-1.

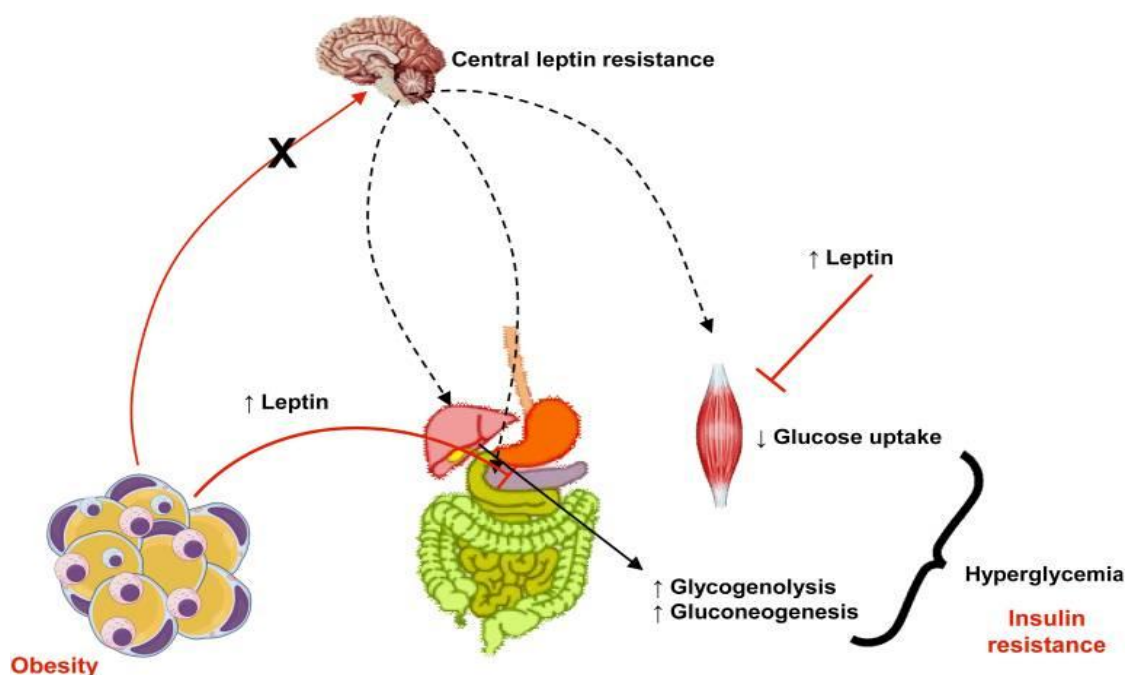


Figure 24. Résistance à la leptine et l'insulino-résistance (Amitani *et al*, 2013)

En effet, l'hyperleptinémie observée chez le sujet obèse suggère un état de résistance centrale à la leptine (**Myers, 2008**), qui tend à aggraver la carence insulinique conduisant à l'apoptose des cellules β (**Eldor et Raz, 2006 ; Caro et al, 1996 ; El-Haschimi et al, 2000**) et donc à l'installation de l'état diabétique. Dans le muscle squelettique, l'hyperleptinémie peut altérer la translocation GLUT4, ce qui contribue à la résistance à l'insuline (**Thorp et Schlaich, 2015**).

D'autre part, la leptine semble jouer un rôle crucial dans le développement et la progression de la NAFLD. Les patients atteints de stéatose hépatique présentent des taux sériques de leptine élevés par rapport aux sujets sains (**Wong et al, 2010 ; Zelber-Sagi et al, 2012**). Ces concentrations élevées sont associées à la sévérité de la NAFLD (**Polyzos et al, 2014**). Il a été suggéré que la leptine peut induire une stéatose hépatique. Ceci est dû à la résistance périphérique à la leptine (**Huang et al, 2008**). Dans la NAFLD, Il existe une association inverse entre l'expression des récepteurs de la leptine et la leptinémie (**Huang et al, 2008**). Les récepteurs de la leptine deviennent résistants à son effet, entraînant une hyperleptinémie qui altère la signalisation de l'insuline dans les hépatocytes, favorisant ainsi l'insulino-résistance, l'accumulation intracellulaire d'acides gras et la stéatose hépatique (**Chalasan et al, 2003 ; Ge et al, 2010**). La fixation de la leptine sur son récepteur entraîne une autophosphorylation et une activation de la voie de Janus kinase (JAK) 2 / transducteur de signal et activateur de transcription (STAT) 3. Par la suite, les dimères de STAT3 se transloquent dans le noyau et entraînent une augmentation de la transcription et de l'expression des suppresseurs de la signalisation par les cytokines non inflammatoires SOCS-3 (*Suppressor of cytokine signalling*) qui, agit comme un retour négatif, protégeant ainsi la sur-activation de la signalisation de la leptine dans des conditions normales. La signalisation par LepRb entraîne également l'activation de la phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K). Cependant, la surexpression de SOCS-3, altère la signalisation de la leptine, jouant ainsi un rôle crucial dans la résistance à la leptine (**Myers et al, 2008**). L'expression de SOCS3 peut également être induite par l'insuline. Inversement, la surexpression de SOCS3 dans l'hépatocyte provoque une résistance à l'insuline en altérant l'action de l'IRS (**Stergios et al, 2015**).

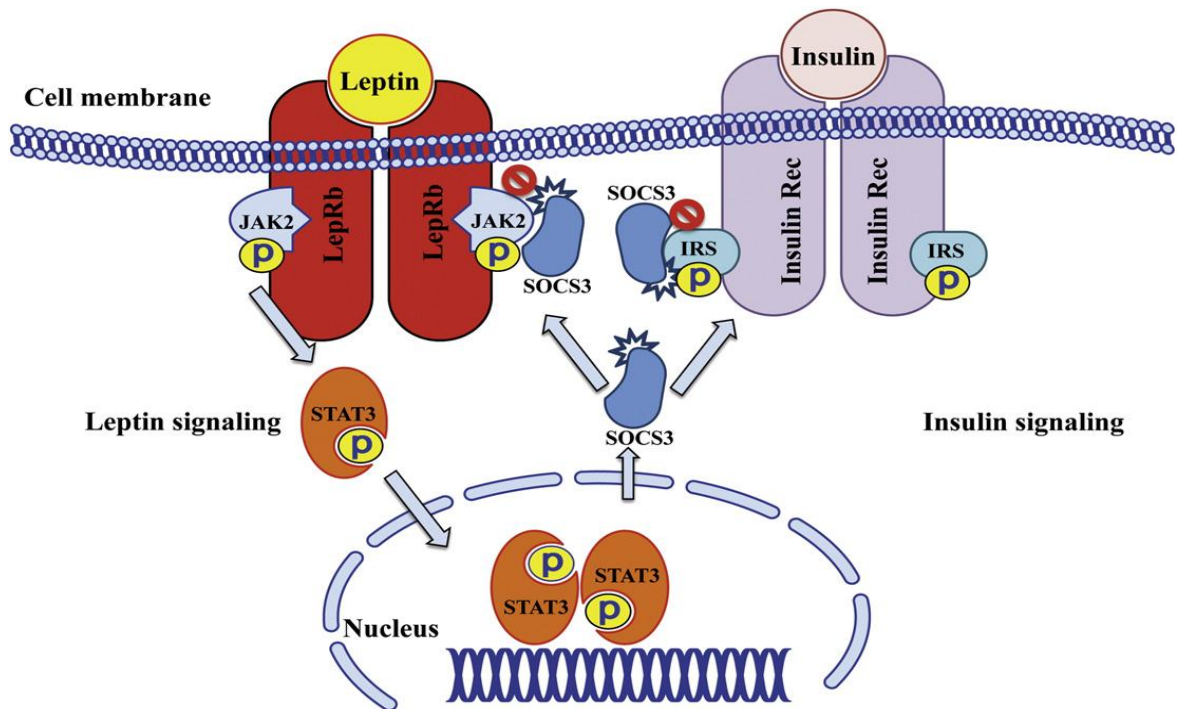


Figure 25. SOCS3 en tant que supprimeur potentiel de la signalisation de la leptine hépatique et de l'insuline (Stergios *et al*, 2015)
 SOCS : Suppressor of cytokine signalling ; JAK : Janus kinase ; STAT : Signal transducer and activator of transcription ; IRS : Insulin receptor substrat

Sur le plan génétique (**Figure 25**), il a été rapporté que certains polymorphisme de gènes codant pour la leptine et les récepteurs de la leptine pourraient conduire à une prédisposition à la NAFLD (Un BQ, 2016 ; Swellan et Hamdy, 2012 ; Aller *et al*, 2012). De plus, à un stade ultérieur, la leptine pourrait transformer la stéatose hépatique en stéato-hépatite en amplifiant certaines réponses proinflammatoires (Kaplan, 1998).

Concernant la relation avec le GLP-1, il est décrit qu'il maintient un état de satiété après une prise alimentaire en régulant la sécrétion de leptine et de ghréline via le nerf vague (Ronveaux *et al*, 2015). Ceci est en faveur d'interactions majeures au niveau cérébral entre le GLP-1 et la leptine, car c'est au niveau des zones hypothalamiques (noyaux arqués et du tractus solitaire) que les récepteurs du GLP-1 (Glp-1R) et de la leptine sont répartis. Par ce biais, le GLP-1 et la leptine exercent leur effet satiétogène. Dans notre étude, il semble que le manque de GLP-1 entraîne une accumulation de la leptine dans le liquide céphalorachidien (LCR) qui inhibe son passage du sang vers le cerveau via la barrière hémato-encéphalique (HE). En effet, la leptine, transportée dans le LCR, accède au cerveau, plus précisément dans l'hypothalamus au niveau du noyau arqué, où elle sera reconnue par des récepteurs spécifiques (Lep-Rb) puis internalisée dans les neurones. Au niveau de l'hypothalamus, la

fonction de sélectivité de la barrière HE est reprise par des cellules gliales, appelées tanocytes, irriguées par des vaisseaux sanguins fenêtrés (capillaires perforés). C'est au niveau de ces tanocytes que se fixe la leptine, puis accède aux neurones du noyau arqué.

Nous avons émis l'hypothèse d'un état de résistance à la pénétration de la leptine dans le cerveau (noyau arqué) où la leptine reste piégée dans les tanocytes, ce qui va induire son accumulation dans le LCR. Par conséquence, elle s'accumulerait également dans le sang, ce qui expliquerait nos résultats. L'originalité de notre travail serait que la déficience en GLP-1 peut être également associée à cette forme de résistance à la leptine (**Hagan et al, 1999**). Cet ensemble d'événements va représenter un frein sur les voies de signalisation de la leptine au niveau hypothalamique via l'inhibition de la voie de signalisation JAK-STAT3 (*Janus activated kinase- Signal transducer and activator of transcription 3*) (**Bouret et al, 2007**).

Le GLP-1 peut traverser la barrière hémato-encéphalique mais comme étant dégradé très rapidement, il est peu probable que le flux de GLP-1 périphérique sous sa forme active puisse atteindre le cerveau. Dans les conditions physiologiques et en raison de la courte demi-vie plasmatique du GLP-1, il agit probablement dans le tractus gastrointestinal au niveau des villosités intestinales, et de ce fait il peut influencer le contrôle de la prise alimentaire. Par ailleurs, les neurones afférents du nerf vague sont un site principal d'action pour les signaux anorexigènes dérivés de l'intestin et qui font relais vers le cerveau. La littérature est controversée à ce sujet en ce qui concerne le rôle du GLP-1 natif, périphérique, dans ce contrôle.

La plupart des études n'utilisent pas le GLP-1 sécrété par les cellules intestinales, mais beaucoup plus des analogues du GLP-1 qui échappent à la dégradation de la DPP-4 et peuvent ainsi facilement atteindre les récepteurs centraux. D'autres travaux ont été menés en administrant de façon prolongée le GLP-1 natif en perfusion intraveineuse. Au total, le GLP-1 issu de la sécrétion périphérique (provenant de l'intestin) nécessite un temps représentant l'état postprandial pour induire la satiété ; car cet effet n'a été observé que chez des sujets à jeun puis re-nourris avant l'injection du GLP-1. Les effets rassasiant du GLP-1 sont modulés par la ghréline, qui est une entérohormone oréxigène, de telle manière que les sécrétions sont asynchrones entre GLP-1 et Ghréline, mais aussi avec l'insuline. En revanche, les sécrétions de leptine et de GLP-1 sont synergiques.

Dans ce sens, certains travaux ont montré que les concentrations physiologiques de ghréline infusée de manière exogène réduisent la sécrétion d'insuline sans affecter l'insulinosensibilité chez l'homme sain (**Tong et al ; 2013**). Les injections intracérébroventriculaires de ghréline dans le troisième ventricule stimulent la prise alimentaire via l'activation du noyau arqué. Des données immunohistochimiques ont révélé la présence de neurones exprimant la ghréline dans plusieurs régions de l'hypothalamus où les niveaux d'ARNm d'AgRP et de NPY augmentent en réponse à une injection de ghréline dans le troisième ventricule où la ghréline franchisse la barrière hémato-encéphalique, ce qui conforte l'idée que la ghréline peut agir à la fois sur les sites périphériques et centraux (**Kamegai et al, 2001**).

Les données obtenues dans notre travail en relation avec l'adiponectine sont concomitantes à la déplétion du GLP-1, en rapport avec un état d'insulinorésistance. En effet, contrairement à la leptine, l'adiponectine semble avoir un effet anti-insulino-résistant. Les taux sériques d'adiponectine sont corrélés négativement avec l'obésité et le diabète de type 2 (**Ouchi et Walsh, 2007**). Cependant, la diminution des taux d'adiponectine semble précéder l'apparition de l'insulino-résistance (**Gil-Campos et al, 2004**), et prédit la progression vers le diabète de type 2 (**Stefan et al, 2002 ; Lindsay et al, 2002 ; Spranger et al, 2003**). Le rôle protecteur de l'adiponectine vis-à-vis de l'insulino-résistance est expliqué d'une part par la diminution de l'expression de deux enzymes de la néoglucogenèse, la phosphoénolpyruvate décarboxylase et la glucose-6-phosphatase, entraînant une diminution de la production hépatique de glucose (**Fève et al, 2006 ; Gil-Campos et al, 2004**) et diminue également la glycogénèse hépatique (**Yamauchi et al, 2001**). Ces travaux suggèrent que la baisse de la glycémie est associée à la baisse de la production hépatique de glucose et non pas à une augmentation du niveau d'insuline plasmatique (**Berg et al, 2001**). D'autres part, l'adiponectine active l'AMPK qui inhibe l'acétylCoA carboxylase, ayant pour effet une diminution du malonylCoA intracellulaire, et par conséquent, une diminution de la lipogénèse et une augmentation de la β -oxydation des acides gras (**Yamauchi et al, 2002**).

En outre, une hypo adiponectinémie est associée à un dysfonctionnement des îlots chez les individus obèses. Ceci explique l'effet protecteur de l'adiponectine sur la fonction des cellules β -pancréatique. De plus, l'adiponectine augmente l'activité tyrosine kinase du récepteur à l'insuline, indispensable à son activité (**Gil-Campos et al, 2004**). Des travaux récents indiquent que l'adiponectine possède également des propriétés anti-athérogènes, elle est inversement corrélée avec les autres facteurs de risque cardiovasculaires habituels, telle

que la pression artérielle, les niveaux plasmatiques de LDL- cholestérol et de triglycérides. Inversement, il existe une relation positive avec le niveau de HDL-cholestérol (**Kadowaki, Yamauchi, 2005**).

Plusieurs méta-analyses confirment que l'hypoadiponectinémie s'associe le plus souvent à la NAFLD et contribue à l'apparition du DT2 chez un sujet stéatosique (**Wang et al, 2008**). En effet, l'adiponectine a un effet protecteur contre le développement de la NAFLD (**Mendez-Sanchez et al, 2005 ; Zou et al, 2005**). Plusieurs études confirment l'association entre l'hypoadiponectinémie et la NAFLD (**Tsochatzis et al, 2009 ; Yoon et al, 2005 ; Mirza, 2011 ; Bugianesi et al, 2005 ; Jarrar et al, 2008 ; Vuppalanchi et al, 2005**). Contrairement aux autres adipokines, l'adiponectine semble être le seul prédicteur indépendant de la NAFLD. Des études chez la souris ont montré que l'état d'hyperinsulinémie entraîne une altération des récepteurs de l'adiponectine, entraînant une résistance à l'adiponectine. D'autres études ont toutefois montré que l'hypoadiponectinémie est davantage liée au dépôt adipeux intra-hépatique qu'au degré de lésion hépatique (**Bugianesi et al, 2005**).

En outre, il a été suggéré que des polymorphismes mononucléotidiques (SNP) du gène de l'adiponectine (**Figure 26**) augmentaient la progression de la NAFLD (**Zhou et al, 2015**), la sous-expression du récepteur hépatique de l'adiponectine pourrait jouer aussi un rôle important dans la progression clinique de la stéatose hépatique ou NASH (**Yoshihiro et al, 2008**). De plus, les taux plasmatiques d'adiponectine étaient inversement corrélés aux deux marqueurs de l'atteinte hépatique, l'alanine aminotransférase (ALT) et la gamma-glutamyltranspeptidase (GGT) (**Xu et al, 2003 ; López-Bermejo et al, 2004**). Enfin, une hypoadiponectinémie pourrait exacerber la stéatose hépatique (**Yoshihiro et al, 2008**) par la stimulation de l'accumulation de graisses dans le foie en diminuant l'oxydation des acides gras (**Hui et al, 2013**) et en augmentant la production d'acides gras libres de novo au sein des hépatocytes (**Fruebis et al, 2005 ; Xu et al, 2003**). En outre, l'hypoadiponectinémie a pour conséquence l'augmentation de la production de TNF- α induisant ainsi des lésions hépatiques.

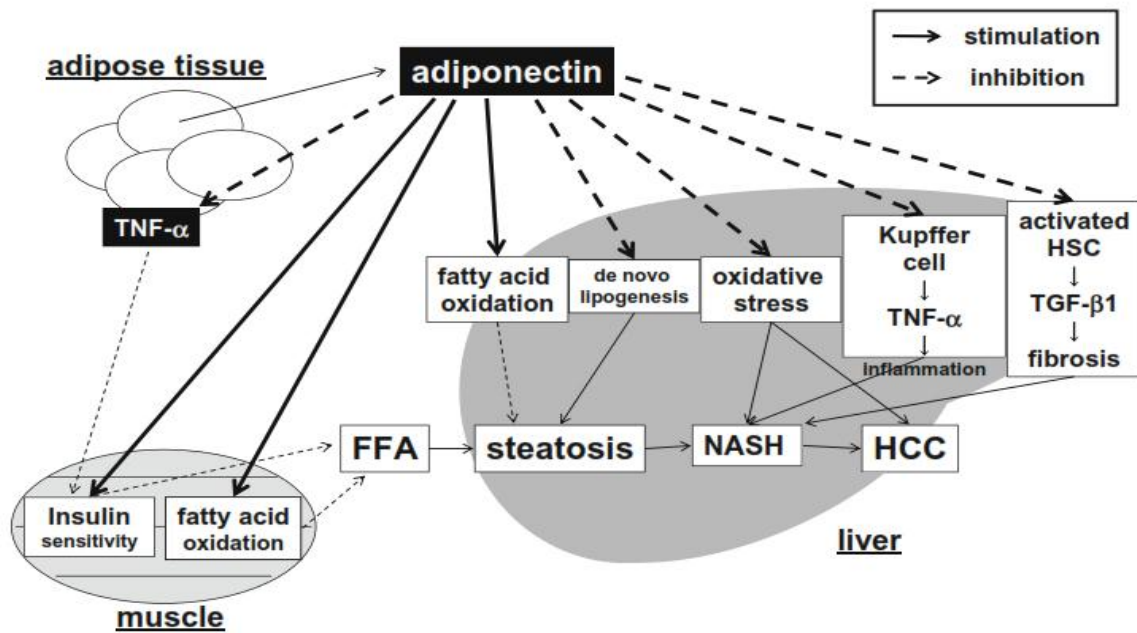


Figure 26. Rôle de l'adiponectine dans le développement de la NASH (Yoshihiro *et al*, 2008).

FFA : Free fatty acid; HSC: hepatic stellate cell ; TGF: transforming growth factor ; HCC: hepatocellular carcinoma

L'administration d'un traitement mimétique du GLP-1 (Exanatide) corrige ce trouble en augmentant les concentrations sériques d'adiponectine (Savidou *et al*, 2016). L'un des arguments qui explique l'hypoadiponectinémie est lié à l'altération des voies de signalisation qui affectent les mêmes voies que celle de l'insuline, l'adiponectine et le GLP-1 (Ben-Shlomo *et al*, 2011). Ces voies sont médiées par l'activation de l'AMPK (5'-AMP activated protein kinase) et du PPARα (peroxisome proliferator-activated receptor α).

Concernant la résistine, à notre connaissance très peu d'études ont fait l'objet des effets du GLP-1 sur les sécrétions de résistine ou inversement. Les résultats que nous avons obtenus vont dans le même sens que le Homa-IR et à l'opposé de celui du GLP-1. La littérature rapporte des faits controversés sur la résistine, car certains auteurs ne la considèrent pas comme une adipokine, mais plutôt comme une cytokine proinflammatoire, vu qu'elle est synergique au TNFα et que son rôle est plutôt corrélé au risque cardio-vasculaire qu'à l'insulinorésistance (Reilly *et al*, 2005).

Sur le plan métabolique, Il est décrit que les taux de résistine sont augmentés au cours de l'obésité et du diabète de type 2 (Aquilante *et al*, 2008 ; Berghoff *et al*, 2016 ; Norata *et al*, 2007). La résistine pourrait également participer à l'insulino-résistance via la production de TNF-a et IL-6 (Fève *et al*, 2006). La résistine altère à la fois le métabolisme glucidique et

lipidique : (i) diminue l'expression des enzymes gluconéogéniques hépatiques. Les souris dépourvues de résistine présentent de faibles taux de glucose après le jeûne en raison d'une production de glucose hépatique limitée. De plus, elle inhibe la phosphorylation du récepteur à l'inuline et diminue son expression dans les adipocytes (Steppan et al, 2005), le foie, le muscle et le tissu adipeux (Benomar et al, 2013), mais aussi dans les cellules bêta pancréatiques (Brown et al, 2007); (ii) Il a été établi que la résistinémie est corrélée négativement aux taux de cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL-c) (Chen et al, 2005). De plus, le traitement des hépatocytes humains avec de la résistine, augmente la sécrétion d'ApoB en stimulant la lipogénèse de novo via les voies SREBP1 et SREBP-2 (Costandi et al, 2011). Ces données suggèrent que l'hyperrésistinémie, généralement observé dans le cas d'obésité, pourrait contribuer au développement de la stéatose hépatique par ses effets dyslipidémiques (Ancha Baranova et al, 2014).

La relation entre résistine et NAFLD n'est pas clairement expliquée par la littérature, car les travaux réalisés sur la contribution de la résistine dans le développement et la progression de la NAFLD sont contradictoires jusqu'à présent. Certains auteurs ont montré que les concentrations sériques de résistine sont plus élevées chez les patients atteints de NAFLD par rapport aux témoins (Adolph et al, 2017 ; Senates et al, 2012). Cependant, dans d'autres études, aucune différence n'a été trouvée (Argentou et al, 2009).

Il a été rapporté, une association positive entre l'expression de l'ARNm de la résistine hépatique et la stéatose, l'inflammation et la fibrose hépatiques (Shen et al, 2014). En effet, l'association de la fibrose à l'augmentation des taux sériques de résistine, suggère que la résistine pourrait probablement refléter une adipokine pro-inflammatoire profibrogénique dans la NAFLD (Jamali et al, 2016). En fin, Les taux élevés de résistine sont en corrélation avec la gravité histologique de la maladie du foie mais pas avec la résistance à l'insuline (Pagano et al, 2006).

Malgré tous ces travaux, les voies de signalisation de la résistine ne sont pas clairement élucidées. Il semble que la résistine utilise la voie du NF-kB (*Nuclear factor-kB*) dans le foie, ce qui explique son niveau paroxystique chez les sujets NAFLD dans notre étude (Qi et al, 2012). Il est intéressant de noter que le traitement par un agoniste du GLP-1 (Liraglutide) fait rehausser les concentrations sériques d'adiponectine et diminue ceux de la résistine, comparativement au traitement classique par les sulfonylurées (Glibenclamide) (Li et al, 2015).

CHAPITRE III :

Interaction entre le GLP-1 et le profil des cytokines pro-inflammatoires Chez les sujets stéatosiques, diabétiques et stéatosiques diabétiques

Le dernier point pertinent de ce travail de thèse est relatif à l'interaction entre le flux de production du GLP-1 et le profil des cytokines pro inflammatoires, en particulier pour les concentrations sériques de TNF α et d'IL-6. Dans notre étude, nous avons retrouvé une augmentation importante de ces deux cytokines dans les groupes diabétiques avec ou sans NAFLD.

Le TNF- α semble jouer un rôle crucial dans le développement de l'insulino-résistance (Uysal et al, 1997). Au niveau hépatique, le TNF- α abolit complètement la synthèse du glycogène induite par l'insuline (Gupta, 2004). Le TNF- α est capable d'induire une insulino-résistance (Figure 21), notamment en favorisant l'activation des Sérine/Thréonine kinases JNK et IKK β qui inhibent les IRS (insulin receptor substrate)-1 en les phosphorylant sur un résidu sérine, empêchant ainsi son interaction avec le récepteur de l'insuline (Bastard, 2004), et par conséquent, inhibition de la signalisation de l'insuline (Hotamisligil et al, 1993 ; Gao et al, 2002 ; Cheatham et Kahn, 1995 ; Gao et al, 2002 ; Hotamisligil, 2003). L'effet inhibiteur du TNF- α sur l'action de l'insuline va également influencer la lipogenèse adipocytaire et stimule la lipolyse entraînant une augmentation des niveaux d'acides gras libres (Zhang et al, 2002 ; Eckel, 1992), induisant ainsi une dyslipidémie athérogène (Rosenson et al, 2004).

Le TNF- α inhibe l'expression de gènes codant pour des protéines qui contrôlent la captation des acides gras en particulier le peroxydase Proliferator-Activated Receptor gamma (PPAR- γ) qui est impliqué dans la lipogenèse (Figure 27). Il a été montré aussi que le TNF- α inhibe la différenciation adipocytaire (Stryjecki et Mutch, 2011 ; Tchernof et Despres, 2013 ; Gustafson et al, 2007) et par conséquent la suppression de gènes codant pour le transporteur du glucose insulino-sensible GLUT4. Il est intéressant de noter qu'une baisse de l'indice de masse corporelle et un régime peu calorique chez les sujets diabétiques obèses, sont associés à une diminution non seulement de la masse grasseuse mais également une chute de l'expression des gènes des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6) dans les

adipocytes et une augmentation de l'expression des gènes, codant pour les gènes anti-inflammatoires tel que (IL-10) (Kopp *et al*, 2003 ; Esposito *et al*, 2003).

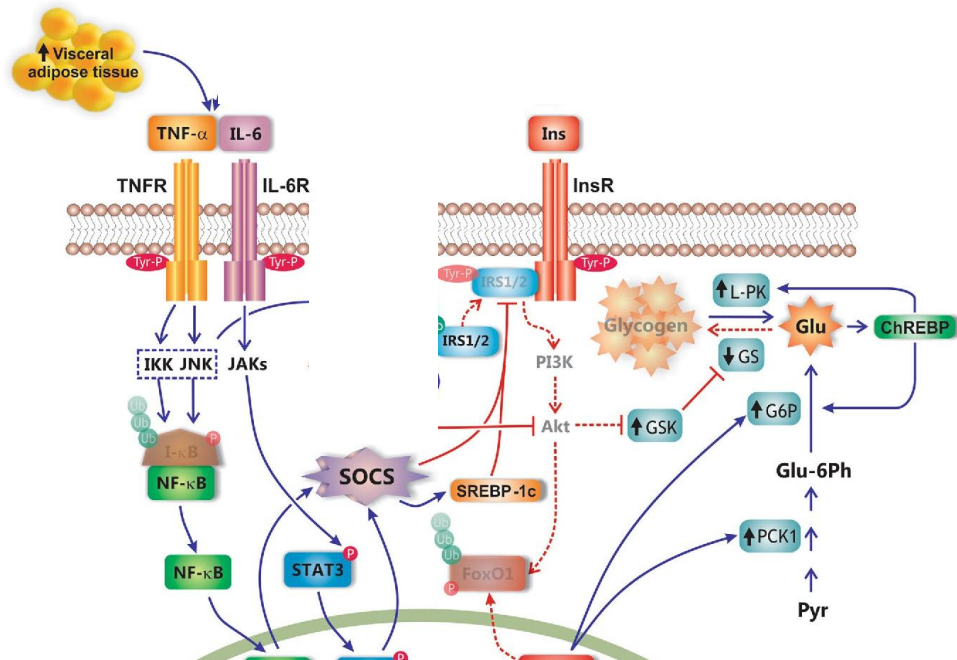


Figure 27. Activation de la voie de signalisation par l'IL6 et TNF-α (Nishimoto *et al*, 2006).

Le TNF-α est un facteur clé dans le développement de la NAFLD. Les taux de ce médiateur inflammatoire sont plus élevés chez les patients atteints de la NAFLD que les sujets en bonne santé (Diehl, 2004 ; Jarrar *et al*, 2008). La NAFLD est souvent associée à l'obésité, le diabète et la dyslipidémie (Falck-Ytter *et al*, 2001). Au cours de l'obésité, le tissu adipeux est caractérisé par une infiltration accrue des macrophages et des adipocytes hypertrophiés (Weisberg *et al*, 2003), ces derniers, libèrent une quantité importante d'acides gras libres via la lipolyse des adipocytes induite par les macrophages. Ces AGL augmentent donc à leur tour la production de TNF-α par la voie TRL4/NFκB (Yoshihiro *et al*, 2008). L'augmentation des quantités de TNF-α libérées par un excès de tissu adipeux peut contribuer au développement de la NAFLD liée à l'obésité (Ancha Baranova *et al*, 2014).

Dans le foie, le TNF-α stimule l'expression des gènes impliqués dans la synthèse de novo des AG et inhibe ceux responsable de leur oxydation (Ancha Baranova *et al*, 2014 ; Glosli *et al*, 2005), de même, que l'activité de la carnitine palmitoyltransférase-II (CPT-II) et de la HMG-CoA synthase mitochondriale (Glosli *et al*, 2005). De plus, il réduit le HDL-c, augmente le LDL-c et inhibe également l'élimination du cholestérol par les acides biliaires

(Fon et al, 2007). Le TNF- α stimule également la production de VLDL dans le foie (Qin et al, 2008) et inhibe l'activité et l'expression de l'ARNm de la lipoprotéine lipase dans les adipocytes (Ruan et al, 2002). Ces processus favorisent la lipolyse qui contribue au développement de l'hypertriglycéridémie dépendante du TNF- α associé à la NAFLD. Le TNF- α peut induire un stress oxydant mitochondrial et ainsi exacerber la NAFLD via la diminution de l'adiponectine et de PPAR- γ (Moschen et al, 2012), ce qui contribue à l'installation d'une fibrose qui peut évoluer en cirrhose (Braunersreuther et al, 2012 ; Tilg et Diehl, 2000). Le TNF- α active la voie de signalisation de c-Jun, qui entretient l'inflammation (Carter-Kent et al, 2008).

Concernant l'IL-6, nous rappelons que dans notre étude, nous avons observé une hyperproduction dans les groupes diabétiques avec ou sans NAFLD. Nos résultats concordent avec plusieurs travaux qui retrouvent un lien entre l'augmentation d'IL-6 produite par le tissu adipeux et l'obésité (Kern et al, 2001 ; Kwon et Pessin, 2013), mais également avec le développement de l'insulino-résistance (Kim et al, 2004 ; Gnacinska et al, 2009). Ce trouble est lié également au régime alimentaire lorsqu'il est riche en acides gras saturés (Sabio et al, 2008). La relation entre l'insulino-résistance et l'IL-6 est expliquée par l'augmentation de l'expression de protéines SOCs (suppressor of cytokine signalling), en particulier SOCs-3 dans les adipocytes (Figure 23). Ces protéines peuvent entraîner une diminution de l'action de l'insuline en se liant à la tyrosine du récepteur de l'insuline et, en empêchant l'interaction de IRS1 (Lukic et al, 2014 ; Serrano-Marco et al, 2012). De plus, l'IL-6 diminue l'expression de GLUT4, transporteur du glucose insulino-sensible (Lagathu et al, 2003). Des études ont montré que l'IL-6 possède une activité lipolytique des adipocytes et est un inhibiteur de l'adipogenèse (Morisset et al, 2008). Au niveau hépatique et musculaire, l'IL-6 exerce les mêmes effets retrouvés au niveau adipocytaire. Il diminue la synthèse du glycogène en inhibant la PI3K (Dou et al, 2013 ; Klover et al, 2003). En outre, L'IL-6 augmente la gluconéogenèse dans les cultures primaires d'hépatocytes et de cellules d'hépatome de rat (Blumberg et al, 1995 ; Fritsche et al, 2010) et l'expression hépatique de l'enzyme gluconéogénique phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK) (Buechler et Bauer, 2012).

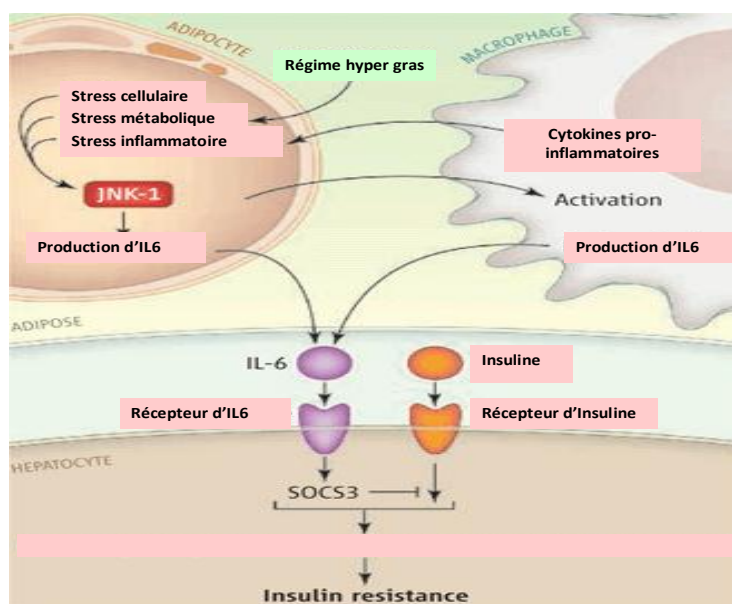


Figure 28. IL-6 et insulino-résistance **Lukic et al, 2014**

De plus, il a été suggéré que la stimulation par IL-6 au niveau musculaire conduit à une résistance à l'insuline (**Figure 28**) en induisant l'expression du récepteur TLR4 par l'intermédiaire de STAT3 (**Kim et al, 2013**). L'IL-6 pourrait stimuler la sécrétion hépatique de triglycérides-VLDL (**Nonogaki et al, 1995**). L'IL-6 stimule également la production hépatocytaire des protéines de la phase aigüe de l'inflammation : CRP (**Hillaire et Valla, 1996**). Certains des effets de l'IL-6 impliquent une inhibition de la production du TNF- α , sous la forme d'un rétro-contrôle négatif afin de limiter la réponse inflammatoire aigüe (**Wang et Peng, 2011**). Enfin, elle diminue l'expression de l'adiponectine (**Gnacinska et al, 2009**).

Le rôle de l'interleukine-6 (IL-6) dans la physiopathologie de la NAFLD est très complexe et son implication dans son développement, étroitement associé à l'obésité et à la résistance à l'insuline, reste controversée (**Kishimoto, 2010**). En effet, certains auteurs suggèrent que l'IL-6 semble avoir des effets hépatoprotecteurs (**Teoh et al, 2006**), En favorisant la régénération hépatique, réduisant le stress oxydant (**Cressman et al, 1996 ; El-Assal et al, 2004**). En outre, l'IL-6 stimule la libération hépatique de triglycérides, qui peut contribuer à réduire la stéatose hépatique, mais paradoxalement, elle favorise l'hypertriglycéridémie (**Nonogaki et al, 1995**) et peut contribuer en retour à la pathogenèse de la NAFLD (**Braunersreuther et al, 2012**). Des études ont montré que les taux sériques d'IL-

6 étaient plus élevés chez les patients atteints de NAFLD (**Braunersreuther et al, 2012 ; Neuman et al, 2014**) et qu'ils étaient corrélés positivement au stade de fibrose.

Il est important de revenir à la relation entre le flux de GLP-1 et les cytokines pro-inflammatoires. Nous avons observé que la chute des concentrations plasmatiques en GLP-1 a été associée à une production modérée, voire excessive de ces deux cytokines. Le peu de données de la littérature laisse penser que les conclusions données à ces travaux sont souvent controversées sur cette question. Certains auteurs montrent que l'élévation des cytokines, en particulier l'IL-6, fait augmenter les concentrations de GLP-1 (données expérimentales) (**Kahles et al, 2014**). D'autres études, plutôt cliniques comme la nôtre, montrent l'inverse, avec une production élevée de cytokines qui entraîne une déplétion en GLP-1 (**Lehrskov-Schmidt et al, 2015**). Par ailleurs, des essais cliniques ont montré que la perfusion à court terme de concentrations supra physiologiques de GLP-1 dans le DT2 entraîne la diminution des concentrations d'IL-6, (**Daousi et al, 2013**). Cependant, ceci n'exclut pas que les sujets NAFLD + DT2 comme dans notre étude peuvent développer insidieusement une NASH, comme il a été récemment décrit que la NAFLD évolue rapidement vers la NASH sans signes cliniques apparents et persiste asymptomatique dans le DT2 (**Radaelli et al, 2018**).

Il est important de noter que les effets du TNF α sur les cellules L étaient associés à des réductions des niveaux d'ARNm du proglucagon et / ou de la teneur en cellules du GLP-1 après un traitement aigu et chronique de la lignée cellulaire L intestinale humaine NCI-H716.

Il a été rapporté que l'exenatide, un agoniste du GLP-1 joue un rôle anti-inflammatoire dans les macrophages humains en culture (**Buldak et al, 2016**) en inhibant leur infiltration dans le tissu adipeux (**Lee et al, 2012**), le foie et la paroi vasculaire (**Wangg et al, 2014**) et en contribuant à la diminution de la sécrétion de cytokines inflammatoires, notamment le TNF- α , l'IL-6 par inactivation de la voie NF-KB de signalisation inflammatoire (**Guo et al, 2016**). Une autre étude a démontré que les principaux effets du GLP-1 sont régulés par l'activation de l'adénylate cyclase et la production de AMPc (**Brubaker et al, 2004**). La voie AMPc / PKA régule la réponse inflammatoire des macrophages en inhibant la production de cytokines pro-inflammatoires (**Aronoff et al, 2005 ; Mogi et al, 2009**).

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Ce travail de thèse multifocal semble montrer que la prévalence d'une NAFLD chez un sujet diabétique est statistiquement importante (groupe NAFLD+DT2), et que la femme est plus exposée à ce risque que l'homme. Les Facteurs de Risques CardioMétaboliques ne sont pas les seuls à incriminer dans la décompensation d'une NAFLD en DT2, mais également le profil de sécrétion des inctéines, dont le GLP-1.

Le changement du profil de sécrétion du GLP-1 est corrélé à un état d'insulinorésistance qui perturbe la fonction hépatique par une lipogenèse accrue et une infiltration lipidique intra-hépatocytaire, faisant le lit de la NAFLD. La dysfonction hépatique et l'hyperactivité du tissu adipeux viscéral modifient le profil des adipocytokines et altèrent la glycorégulation, ce qui explique la coexistence d'un DT2 avec la NAFLD. Ces interactions entretiennent l'insulinorésistance et minimisent l'action bénéfique des incrétines via les effets du GLP-1. Cette étude suggère que le GLP-1 plasmatique peut être considéré comme un véritable biomarqueur de transition et d'évolution entre la NAFLD et le DT2.

Le GLP-1 reflète fidèlement les statuts métaboliques et inflammatoires, à la fois chez des sujets seulement stéatosiques ou seulement diabétiques, avant le stade compliqué du diabète stéatosique. Enfin, une étude longitudinale sera souhaitable pour confirmer le rôle du GLP-1 comme véritable biomarqueur de transition entre la stéatose hépatique non alcoolique et l'intolérance au glucose du sujet diabétique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

A

- Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV Jr, Moe OW, Sakhaee K.** The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int* **2004**;65:386-92.
- Abello J, Ye F, Bosshard A, Bernard C, Cuber JC, Chayvialle JA.** Stimulation of glucagon-like peptide-1 secretion by muscarinic agonist in a murine intestinal endocrine cell line. *Endocrinology* **1994**;134:2011-2017.
- Acitores A, González N, Sancho V, Valverde I, Villanueva-Peñacarrillo ML.** Cell signalling of glucagon- like peptide-1 action in rat skeletal muscle. *J Endocrinol* **2004**;180:389–398.
- Adolph TE, Grander C, Grabherr F, Tilg H.** Adipokines et maladie du foie gras non alcoolique: Interactions multiples. *Int J Mol Sci* **2017**; 18 : pii: E1649.
- Ahima RS, Prabakaran D, et al.** Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* **1996**;382(6588):250-252.
- Ahima RS, Flier JS.** Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *Trends in Endocrinology and Metabolism* **2000**; 8: 327-332.
- Ahima RS, Flier JS.** Leptin. *Annu. Rev. Physiol.* 2000 ; 62:413–437.
- Ahmed M.** Non-alcoholic fatty liver disease in 2015. *World J Hepatol* **2015**; 7(11): 1450-1459.
- Ahren B.** Incretin dysfunction in type 2 diabetes: Clinical impact and future perspectives. *Diabetes Metab*, **2013**.
- Ailhaud G.** Adipose tissue as a secretory organ : from adipogenesis to the metabolic syndrome. *C R Biol* **2006**; 329 : 570-577.
- Ailhaud G.** Molecular Mechanisms of Adipocyte Differentiation. *Journal of Endocrinology* **1997**; 155: 201-202.
- Ailhaud G.** Autocrine/paracrine effectors of adipogenesis. *Ann Endocrinol* **2002**;63(2 Pt 1):83-5.
- Ailhaud G.** Adipose tissue as a secretory organ: from adipogenesis to the metabolic syndrome. *Comptes Rendus Biologies* **2006**; 329: 570-577.
- Ajay Duseja, Naga Chalasani,** Epidemiology and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Hepatol Int* **2013**; 7 (2): S755-S765.

Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham Coronary Heart Disease Risk Score. *Circulation* **2003**; 108: 161-165.

Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* **2009**;120:1640-5.

Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* **1998**;15:539-53.

Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group: The metabolic syndrome . A new worldwide definition. *Lancet*, **2005**; 366: 1059-1062.

Alcántara AI, Morales M, Delgado E, López-Delgado MI, Clemente F, Luque MA, Malaisse WJ, Valverde I, Villanueva-Peñacarrillo ML. Exendin-4 agonist and exendin(9–39)amide antagonist of the GLP-1(7–36)amide effects in liver and muscle. *Arch Biochem Biophys* **1997**; 341:1–7.

Aller R, De Luis DA, Izaola O, González Sagrado M, Conde R, Pacheco D, Velasco MC, Ovalle HF. Lys656Asn polymorphism of leptin receptor, leptin levels and insulin resistance in patients with non alcoholic fatty liver disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. **2012**;16(3):335–41.

Alvarez E, Martínez MD, Roncero I, et al. The expression of GLP-1 receptor mRNA and protein allows the effect of GLP-1 on glucose metabolism in the human hypothalamus and brainstem. *J Neurochem* **2005** ; 92(4) :798-806.

Alvarez E, Roncero I, Chowen JA, Thorens B, Blazquez E. Expression of the glucagon-like peptide-1 receptor gene in rat brain. *J Neurochem* **1996** ; 66:920-927.

Amitani M, Asakawa A, Amitani H, Inui A. The role of leptin in the control of insulin-glucose axis. *Front. Neurosci* **2013** ; 7:51. 10.3389/fnins.2013.00051

Ancha Baranova, Aybike Birerdinc, and Zobair M Younossi. Adipokines in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrition and Health* **2014**; 291-305.

Anini Y, Brubaker PL. Role of leptin in the regulation of glucagon-like peptide-1 secretion. *Diabète* **2003** ; 52 : 252 -259.

Anini Y, Hansotia T, Brubaker PL. Muscarinic receptors control postprandial release of glucagon-like peptide-1: in vivo and in vitro studies in rats. *Endocrinology* **2002**; 143 (6): 2420-2426.

Anderson N, Borlak J. Molecular mechanisms and therapeutic targets in steatosis and steatohepatitis. *Pharmacol. Rev* **2008**; 60: 311-357.

Andersen A, Lund A, Knop FK, Vilsbøll T. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* **2018**; 14:390-403.

Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab* **2008**; 34:2-11.

Aquilante CL, Kosmiski LA, Knutsen SD, Zineh I. Relation ship between plasma resistin concentrations, inflammatory chemokines, and components of the metabolic syndrome in adults. *Metabolism* **2008** ; 57,494-501.

Argentou M., DG Tiniakos, M. Karanikolas, M. Melachrinou, M. Makri, Kittas C. et al. Adipokine serum levels are related to liver histology in severely obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg* **2009**; 19 (9): 1313-1323.

Aruna B, Islam A, Ghosh S, Singh AK, Vijayalakshmi M, Ahmad F, Ehtesham NZ. Biophysical analyses of human resistin: oligomer formation suggests novel biological function. *Biochemistry (Mosc)* **2008**; 47: 12457-12466.

Armstrong MJ, Hull D, Guo K, Barton D, Hazlehurst JM, Gathercole LL, et al. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* **2016**; 64:399-408.

Arner P. Genetic variance and lipolysis regulation: implications for obesity. *Ann Med* **2001**; 33:542-6.

Aso Y, Yamamoto R, et al. Comparaison of serum high-molecular weight (HMW) adiponectin with total adiponectin concentrations in type 2 diabetic patients with coronary artery disease using a noval enzyme-linked immunosorbent assay to detect HMW adiponectin. *Diabetes* **2006**; 55(7): 1954-1960.

Astiarraga B, Chueire VB, Souza AL, Pereira-Moreira R, Monte Alegre S, Natali A, et al. Effects of acute NEFA manipulation on incretin-induced insulin secretion in participants with and without type 2 diabetes. *Diabetologia* **2018**; 61:1829-1837.

B

Bado, A., S. Levasseur, S. Attoub, S. Kermorgant, J.P. Laigneau, M. N. Bortoluzzi, L. Moizo, T. Lehy, M. Guerre-Millo, Y. le Marchand-Brustel et M. J. Lewin The stomach is a source of leptin. *Nature* **1998** ; 394(6695) :790-3.

Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins : GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* **2007**; 132 :2131-2157.

Baggio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptors in the brain: controlling food intake and body weight. *J Clin Invest* **2014**; 124:4223–4226

Bai, Y., S. Zhang, K.S. Kim, J.K. Lee, and K.H. Kim. Obese gene expression alters the ability of 30A5 preadipocytes to respond to lipogenic hormones. *J Biol Chem* **1996**; 271:13939-42.

Balks HJ, Jungermann K. Regulation of the peripheral insulin/glucagon ratio by the liver. *Eur J Biochem* **1984**; 141: 645-650.

Banerjee RR, Lazar MA. resistin: molecular history and prognosis. *J Mol Med.* **2003**; 81: 218-26.

Barthel A, Schmoll D. Novel concepts in insulin regulation of hepatic gluconeogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **2003**; 285: E685-92.

Bartness TJ, Song CK. Brain-adipose tissue neural crosstalk. *Physiol Behav* **2007**; 91:343-51.

Barzilay JI, Abraham L, Heckbert SR, Cushman M, Kuller LH, Resnick HE, Tracy RP. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes* **2001**; 50:2384-9.

Basciano H, Federico L, Adeli K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutrition & Metabolism* **2005** ; 2:1-14.

Bastard JP. Résistance à l'insuline et expression des gènes du tissu adipeux chez l'homme *Annales de Biologie Clinique* **2004** ; 62 (1) : 25-31.

Bastard JP, Lagathu C, Maachi M, Tran Van Nhieu, Caron M, Capeau J. Interleukine-6 et insulino-résistance dans l'obésité. *Medecine Nutr* **2005** ; 41: 57-62.

Bastard JP, Maachi M, Tran Van Nhieu J. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **2002**; 87: 2084-2089.

Baudin. La leptine. Description, rôle physiologique. Utilité diagnostique et thérapeutique. *Revue de l'ACOMEN* **2000** ; 6(1) :28-32.

Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*. Baltim. Md **2005**; 42: 44-52.

Bell GI, Sanchez-Pecador R, Laybourn PJ, Najarian RC. Exon duplication, and divergence in the human preproglucagon gene. *Nature* **1983**; 304: 368-371.

Benhamed Fadila, Poupeau Audrey et Catherine Postic. Le facteur de transcription ChREBP Un modulateur clé de la sensibilité à l'insuline ? The transcription factor ChREBP: a key modulator of insulin sensitivity? *Diabète : approches thérapeutiques émergentes* **2013** ; Volume 29, Number 8-9 : 765 – 771

Benomar Y, Gertler A, De Lacy P, Crépin D, Ould Hamouda H, Riffault L, Taouis M. central resistin overexposure induces insulin resistance through Toll-like receptor 4. *Diabetes* **2013**; 62: 102-114.

Ben-Shlomo S, Zvibel I, Shnell M, Shlomai A, Chepurko E, Halpern Z, et al. Glucagon-like peptide-1 reduces hepatic lipogenesis via activation of AMP-activated protein kinase. *J Hepatol* **2011**; 54: 1214-23.

Berg, A.H., T.P. Combs, X. Du, M. Brownlee and P.E. Scherer. The adipocyte secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* **2001**; 7(8): 947-53.

Berghoff M, Hochberg A, Schmid A, Schlegel J, Karrasch T, Kaps M, Schäffler A. Quantification and regulation of the adipokines resistin and progranulin in human cerebrospinal fluid (CSF). *Eur. J. Clin. Invest* **2016**; 46(1):15-26.

Bernsmeier C, Meyer-Gerspach AC, Blaser LS, Jeker L, Steinert RE, Heim MH, et al. Glucose-induced glucagon-like Peptide 1 secretion is deficient in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One* **2014**;9:e87488.

Biener E, Charlier M, Ramanujan VK, Daniel N, Eisenberg A, Bjorbaek C, Herman B, Gertler A, Djiane J. Quantitative FRET imaging of leptin receptor oligomerization kinetics in single cells. *Biol Cell* **2005**; 97: 905-19.

Birkenfeld AL, Shulman GI. Non Alcoholic Fatty Liver Disease, Hepatic Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Hepatology* **2014**; 59: 713–723.

Bischoff SC. The intestinal microbiome and metabolic diseases: From obesity to diabetes and nonalcoholic steatohepatitis. *Internist (Berl)* **2017**; 58:441-448.

Bluher, M., A.M. Brennan, T. Kelesidis, J. Kratzsch, M. Fasshauer, S. Kralisch, C.J. Williams, and C.S. Mantzoros. Total and high-molecular weight adiponectin in relation to metabolic variables at baseline and in response to an exercise treatment program: comparative evaluation of three assays. *Diabetes Care* **2007**; 30:280-5.

Blumberg D, Hochwald S, Brennan MF, Burt M. Interleukin-6 stimulates gluconeogenesis in primary cultures of rat hepatocytes. *Metabolism* **1995**; 44: 145-146

Blümer RME, van Roomen CP, Meijer AJ, Houben-Weerts JHPM, Sauerwein HP, Dubbelhuis PF. Regulation of adiponectin secretion by insulin and amino acids in 3T3-L1 adipocytes. *metabolism* **2008**; 57(12):1655-1662.

Bjorkegren J, Beigneux A, Bergo MO, et al. Blocking the secretion of hepatic very low density lipoproteins renders the liver more susceptible to toxin-induced injury. *J Biol Chem* **2002**; 277: 5476-83

Boden G, Chen X, Stein TP. Gluconeogenesis in moderately and severely hyperglycemic patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **2001**; 280: E23-30.

Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol* **2005** ; 174:5789-95.

Bonora E, Capaldo B, Perin PC, Del Prato S, De Mattia G, Frittitta L, Frontoni S, Leonetti F, Luzi L, Marchesini G, Marini MA, Natali A, Paolisso G, Piatti PM, Pujia A, Solini A, Vettor R, Bonadonna RC; Group of Italian Scientists of Insulin Resistance (GISIR). Hyperinsulinemia and insulin resistance are independently associated with plasma lipids, uric acid and blood pressure in non-diabetic subjects. The GISIR database. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **2008**;18:624-31.

Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* **2000**; 23: 57-63.

Boudiba A, Mimouni-Zerguini S. Améliorer la prévention et les soins du diabète en Algérie. Soins de santé. *Diabetes Voice* **2008** ; 53: 2.

Bouret SG, Simerly RB. Development of leptin-sensitive circuits. *J Neuroendocrinol* **2007**; 19: 575-82.

Braunersreuther V, Viviani GL, Mach F, Montecucco F. Role of cytokines and chemokines in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* **2012**; 18: 727-735

Brennan IM, Seimon RV, Luscombe-Marsh ND, Otto B, Horowitz M, Feinle-Bisset C. Effects of acute dietary restriction on gut motor, hormone and energy intake responses to duodenal fat in obese men. *Int J Obes (Lond)* **2011**; 35:448–456

Brochu-Gaudreau K, Rehfeldt C, Blouin R, Bordignon V, Murphy BD, Palin MF. Adiponectin action from head to toe. *Endocrine* **2010**; 37: 11-32.

Brown R, Imran SA, Belsham DD, Ur E, Wilkinson M. Adipokine gene expression in a novel hypothalamic neuronal cell line: resistin dependent regulation of fasting-induced adipose factor and SOCS-3. *Neuroendocrinology* **2007**; 85, 232-241.

Brubaker PL. Regulation of intestinal proglucagon-derived peptide secretion by intestinal regulatory peptides. *Endocrinology* **1991**; 128 (6): 3175 -3182.

Brubaker PL, Anini Y. Direct and indirect mechanisms regulating secretion of glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-2. *Can J Physiol Pharmacol* **2003**; 81:1005-1012.

Bruun JM, Lihn AS, Verdich CP. Regulation of adiponectin by adipose tissue derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans, *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* **2003**; 285: E527- E533.

Buechler Christa, Bauer Sabrina. IL-6 in non-alcoholic fatty liver disease – good, evil or both? *Endocrinol Metabol Syndrome* **2011**; 1:e101 doi: 10.4172/2161-1017.1000e101.

Bugianesi E, Pagotto U, Manini R, Vanni E, Gastaldelli A, de Iasio R, et al. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. *J Clin Endocrinol Metab* **2005** ; 90 : 3498-504.

Bullock BP, Heller RS, Habener JF. Tissue distribution of messenger ribonucleic acid encoding the rat glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology* **1996**; 137:2968-2978.

Buteau J. GLP-1 receptor signaling: effects on pancreatic beta-cell proliferation and survival. *Diabetes Metab* **2008**; 34 (2): S73-77.

C

Calanna S, Christensen M, Holst JJ, Laferrère B, Gluud LL, Vilsbøll T, Knop FK. Secretion of glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses of clinical studies. *Diabetologia* **2013**; 56: 965–972

Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab* **2013**; 17(6): 819–837

Canbay A, Bechmann L, Gerken G. Lipid metabolism in the liver. *Z Gastroenterol* **2007**; 45(1): 35-41.

Capeau J. Insulin signaling: mechanisms altered in insulin resistance. *Med Sci* **2005**; 21:34-9.

Capeau J. insulin signaling: mechanisms altered in insulin resistance. *Medecine sciences* **2003**; 19(8-9):834-9.

Carey AL, Petersen EW, Bruce CR, Southgate RJ, Pilegaard H, Hawley JA, Pedersen BK, Febbraio MA. discordant gene expression in skeletal muscle and adipose tissue of patients with type 2 diabetes: effect of interleukin-6 infusion. *Diabetologia* **2006**; 49: 1000-7.

Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Glodman WH, et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* **1996**; 348(9021):159-161.

Carter-Kent C, Zein NN, Feldstein AE. Cytokines in the pathogenesis of fatty liver and disease progression to steatohepatitis: implications for treatment. *Am J Gastroenterol* **2008**; 103: 1036–1042.

Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M. Recombinant human interleukin-6 (IL-6/BSF-2/HSF) regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes. *FEBS Letters* **1988**; 232: 347-350.

Cerda C, RM Perez-Ayuso, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in woman with polycystic ovary syndrome. *J Hepato* **2007**; 147(3): 412-7.

Cervero A, Dominguez F, Horcejadas JA et al. The role of the leptin in reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol* **2006**; 18:297-303.

Cha JY, Repa JJ. The liver X receptor (LXR) and hepatic lipogenesis. The carbohydrate-response element-binding protein is a target gene of LXR. *J Biol Chem* **2007**; 282(1):743-751.

Chalasani N, Crabb DW, Cummings OW, Kwo PY, Asghar A, Pandya PK, et al. Does leptin play a role in the pathogenesis of human nonalcoholic steatohepatitis? *Am J Gastroenterol* **2003**; 98:2771-6.

Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ. The Diagnosis and Management of Non alcoholic Fatty Liver Disease: Practice guidance from the American association for the study of liver diseases. *Hepatology* **2018**; 67: 328-357.

Charlton M, Sreekumar R, Rasmusserm D, Lindor K, Nair KS. Apolipoprotein synthesis in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* **2002**; 35:898-904.

Cheatham B, Kahn CR. Insulin action and insulin signalling network. *Endocr Rev* **1995**; 16:117-42.

Chelikani PK, Haver AC, Reidelberger RD. Intravenous infusion of glucagon-like peptide-1 potently inhibits food intake, sham feeding, and gastric emptying in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **2005**; 288: R1695–R1706.

Chen CC, Li TC, Li CI, Liu CS, Wang HJ, Lin CC. Serum resistin level among healthy subjects: relationship to anthropometric and metabolic parameters. *Metabolism*. **2005**; 54(4):471–5.

Chen G, Liang G, Ou J, Goldstein JL, Brown MS Centralrole for liver X receptor in insulin-mediated activation of SREBP-1c transcription and stimulation for fatty acid synthesis in liver. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2004**; 101(31):11245-11250.

Chen M., Porte D Jr. The effect of rate and dose of glucose infusion on the acute insulin response in man. *J Clin Endocrinol Metab*, **1976**; 42: 1168–75.

Chisholm C, Greenberg GR. Somatostatin-28 regulates GLP-1 secretion via somatostatin receptor subtype 5 in rat intestinal cultures. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **2002** ; 283 (2): E311 –E317.

Chiu S, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Cozma AI, Mirrahimi A, Carleton AJ, et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) : a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr* **2014**; 68:416-423.

Chu K, Miyazaki M, Man WC, Ntambi JM. Stearoyl-coenzyme A desaturase 1 deficiency protects against hypertriglyceridemia and increases plasma high-density lipoprotein cholesterol induced by liver X receptor activation. *Mol Cell Biol* **2006**; 26(18):6786-6798.

Cinti S, Matteis RD, Pico C et al. Secretory granules of endocrine and chief cells of human stomach mucosa contain leptin. *Int J Obes Relat Metab Disord*. **2000**; 24:789-793.

Claustre J, S Brechet, P Plaisancie, JA Chayvialle, JC Cuber. Stimulatory effect of beta-adrenergic agonists on ileal L cell secretion and modulation by alpha-adrenergic activation. *J Endocrinol* **1999**; 162 (2): 271 -278.

Clore JN, Stillman J, Sugerman H. Glucose-6-phosphatase flux in vitro is increased in type 2 diabetes. *Diabetes* **2000**; 49: 969-74.

Combs TP, Wahner JA, Berger J, Doebber T, Wang W-J, Zhang BB, et al. Induction of adipocyte complement-related protein of 30kilodaltons by PPARgamma agonists : a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology* **2002**;143(3):998-1007.

Conlon JM. Proglucagon-derived peptides : nomenclature, biosynthetic relationships and physiological roles. *Diabetologia* **1988**; 31:563-566.

Cooper CE, Giulivi C. Nitric oxide regulation of mitochondrial oxygen consumption II: Molecular mechanism and tissue physiology. *Am J Physiol Cell Physiol* **2007**; 292: C1993-2003.

Cordier-Bussat M, Bernard C, Levenez F, Klages N, Laser-Ritz B, Philippe J, Chayvialle JA, Cuber JC. Peptones stimulate both the secretion of the incretin hormone glucagon-like peptide 1 and the transcription of the proglucagon gene. *Diabète* **1998**; 47 (7): 1038 -1045.

Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL. The metabolic syndrome. *Endocrine Reviews* **2008**; 29: 777-822.

Correia ML, Rahmouni K. Role of leptin in the cardiovascular and endocrine complications of metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* **2006**; 8:603-10.

Costandi J, Melone M, Zhao A, Rashid S. Human resistin stimulates hepatic overproduction of atherogenic ApoB- containing lipoprotein particles by enhancing ApoB stability and impairing intracellular insulin signaling. *Circ Res.* **2011**;108(6):727-42.

Cox AJ, Zhang P, Bowden DW, Devereaux B, Davoren PM, Cripps AW, West NP. Enteroendocrine and adipokine associations with type 2 diabetes: Phenotypic risk scoring approaches. *J Gastroenterol Hepatol* **2018**; 33:1357-1364.

Cressman DE, Greenbaum LE, DeAngelis RA, Ciliberto G, Furth EE, Poli V, Taub R. Liver failure and defective hepatocyte regeneration in interleukin-6-deficient mice. *Science* **1996**; 274:1379-1383.

Czupryniak L. Guidelines for the management of type 2 diabetes: is ADA and EASD consensus more clinically relevant than the IDF recommendations?. *Diabetes Res Clin Pract* **2009**; 86 Suppl 1:S22-5.

D

Daousi C, Pinkney JH, JCleator, Wilding JP, Ranganath LR. Acute peripheral administration of synthetic human GLP-1 (7–36 amide) decreases circulating IL-6 in obese patients with type 2 diabetes mellitus: A potential role for GLP-1 in modulation of the diabetic pro-inflammatory state? *Regulatory Peptides* **2013**; 183: 54–61.

Deacon CF. What do we know about the secretion and degradation of incretin hormones? *Regul Pept* **2005**; 128:117–24.

Deacon CF, Pridal L, Klarskov L, Olesen M, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 undergoes differential tissue-specific metabolism in the anesthetized pig. *Am J Physiol* **1996**; 271:E458–E464

Debacker G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K. Executive Summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* **2003**; 24: 1600-9.

Deepa S, Dong L. APPL1: role in adiponectin signaling and beyond. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **2009**; 296, E22-36.

Delgado E, Luque MA, Alcantara A, Trapote MA, Clemente F, Galera C, Valverde I, Villanueva-Penacarrillo ML. Glucagon-like peptide-1 binding to rat skeletal muscle. *Peptides* **1995**; 16:225-229.

De Almeida IT, Cortez-Pinto H, Fidalgo G, Rodrigues D, Camilo ME. Plasma total and free fatty acids composition in human non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Nutr Edinb Scotl* **2002**; 21: 219-223.

Dentin R, Girard J, Postic C. carbohydrate responsive element binding protein (ChREBP and sterol regulatory element binding protein1-c ‘SREBP-1c): two key regulators of glucose metabolism and lipid synthesis in liver. *Biochimie* **2005** ; 85(1):81-86.

Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* **2006**; 444:881-7.

Deurenberg P, Westrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *Br J Nutr* **1991**; 65: 105-11.

Dhanvantari S, Seidah NG, Brubaker PL. Role of prohormone convertases in the tissue-specific processing of proglucagon. *Mol Endocrinol* **1996**; 10 (4): 342 –355.

Diehl AM. Tumor necrosis factor and its potential role in insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* **2004**; 8(3):619–38.

Ding G, Qin Q, He N, Francis-David SC, Hou J, Liu J, Ricks E, Yang Q. Adiponectin and its receptors are expressed in adult ventricular cardiomyocytes and upregulated by activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J Mol Cell Cardiol* **2007**; 43:73-84.

Dolz. Manuel effets du GLP-1 sur les cellules pancréatiques Meta horm Diabete et nut (XII) **2008** ; 1 : 12-18

Donath MY, Konrad D. IL-6-Type Cytokine Signaling in Adipocytes Induces Intestinal GLP-1 Secretion. *Diabetes* **2018**;67:36-45.

Donghee Kim, Ray Kim W, Nonobese Fatty Liver Disease, Clinical Gastroenterology and Hepatology **2017** ; 15 :474-485.

Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with non alcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* **2005**; 115, 1343-1351.

Dou L, Zhao T, Wang L, Huang X, Jiao J, Gao D, Zhang H, Shen T, Man Y, Wang S, et al. miR-200s contribute to interleukin-6 (IL-6)-induced insulin resistance in hepatocytes *J Chem* **2013**; 288: 22596-22606.

Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* **2006** ; 3 :153-165.

Drucker DJ, Philippe J, Mojsov S, Chick WL, Habener JF. Glucagon-like peptide I stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1987**; 84: 3434-3438,

Duhe RJ, Farrar WL. Structural and mechanistic aspects of janus kinases : how the two-faced god wields a double-edged sword. *J Interferon Cytokine Res* **1998**; 18: 1-15.

Dunning BE, Foley JE, Ahren B. Alpha cell function in health and disease: influence of glucagon-like peptide-1. *Diabetologia* **2005**; 48:1700-1713.

Dupre J, Ross SA, Watson D, Brown JC. Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. *J Clin Endocrinol Metab* **1973**; 37: 826-828.

Duseja A, Das A, Das R, Dhiman RK, Chawla Y, Bhansali A, et al. The clinicopathological profile of Indian patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is different from that in the West. *Dig Dis Sci* **2007**;52:2368–2374.

E

Ebert R, Unger H, Creutzfeldt W. Preservation of incretin activity after removal of gastric inhibitory polypeptide (GIP) from rat gut extracts by immunoabsorption. *Diabetologia* **1983**; 24: 449-454.

Eckel RH. Insulin resistance : an adaptation for weight maintenance. *Lancet* **1992**; 340:1452-3.

Eder K, Baffy N, Falus A, Fulop AK. The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. *Inflamm Res* **2009**; 58: 727-736.

Egan JM, Montrose-Rafizadeh C, et al. Glucagon-like peptide-1 (7-36) amide (GLP-1) enhances insulin-stimulated glucose metabolism in 3T3-L1 adipocytes: one of several potential extrapancreatic sites of GLP-1 action. *Endocrinology* **1994**; 135(5): 2070-5.

Eguchi Y, Kitajima Y, Hyogo H, Takahashi H, Kojima M, Ono M, Araki N, Tanaka K, Yamaguchi M, Matsuda Y, Ide Y, Otsuka T, Ozaki I, Ono N, Eguchi T, Anzai K, Japan Study Group for NAFLD (JSG-NAFLD) Pilot study of liraglutide effects in non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease with glucose intolerance in Japanese patients (LEAN-J). *Hepatol Res* **2014**; 45(3):269–278.

Ehehalt R, Füllekrug J, Pohl J, Ring A, Herrmann T, Strimmel W. Translocation of long chain fatty acids across the plasma membrane—lipid rafts and fatty acid transport proteins. *Mol. Cell. Biochem* **2006**; 284:135-140.

Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocrine Practice* **2003**; 9: 237-252.

Eissele R, Goke R, Willemer S, Harthus HP, Vermeer H, Arnold R, Goke B. Glucagon-like peptide-1 cells in the gastrointestinal tract and pancreas of rat, pig and man. *Eur J Clin Invest* **1992**; 22:283–291.

El-Assal O, Hong F, Kim WH, Radaeva S, Gao B. IL-6-deficient mice are susceptible to ethanol-induced hepatic steatosis: IL-6 protects against ethanol-induced oxidative stress and mitochondrial permeability transition in the liver. *Cell Mol Immunol* **2004**;1:205–211.

El-Haschimi K, Pierroz DD, Hileman SM, Bjorbaek C, Flier JS. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *J Clin Invest* **2000**; 105(12):1827-1832.

Eldor R, Raz I. lipotoxicity versus adipotoxicity- the deleterious effects of adipose tissue on beta cells in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* **2006**; 74 (1) :S3-8.

Elliott RM, Morgan LM, Tredger Juge, Deacon S, Wright J, Marks V: Glucagon-like peptide-1 (7-36)amide and glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion in response to nutrient ingestion in man: acute post-prandial and 24-h secretion patterns. *J Endocrinol* **1993**; 138(1) : 159 -166.

Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ, Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1964; 24: 1076-1082.

Emilsson V, Liu YL, Cawthorne MA, Morton NM, Davenport M. expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion. *Diabetes* **1997**;46(2):313-316.

Eschwege E. Le syndrome métabolique : quelle(s) définition(s) pour quel(s) objectif(s) ? *Annales d'Endocrinologie* **2005**; 66: 1S32-1S44.

Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese woman : a randomized trial *JAMA* **2003**; 289:1799-804.

Esteve E, Ricart W, Fernández-Real JM. Adipocytokines and insulin resistance. *Diabetes Care* **2009**; 32: S362-S367.

F

Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini GG, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* **2001**; 21 (1): 17-26.

Fan JG, Zhu J, Li XJ, Chen L, Li L, Dai F, et al. Prevalence of and risk factors for fatty liver in a general population of Shanghai, China. *J Hepatol* **2005**;43:508–514

Farooqi IS, Materese G, Lord GM. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/ metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *Journal of Clinical Investigation* **2002**; 110: 1093-1103.

Fasshauer M, Klein J, Kralisch S, Klier M, Lössner U, Blüher M, et al. Growth hormone is a positive regulator of adiponectin receptor 2 in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* **2004**; 558(1-3):27-32.

Ferrannini E. insulin résistance versus insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes mellitus : problems and prospects. *Endocr Rev* **1998**; 19: 477-90.

Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R. Insulin resistance in essential hypertension. *The New England Journal of Medicine* **1987**; 317: 350-357.

Fève B, Bastard JP. Adipokines : au cœur de la relation entre obésité et insulino-résistance. *MT Cardio* **2007** ; 3 (1): 24-38.

Fève B, Bastard JP, Vidal H. Les relations entre obésité, inflammation et insulino-résistance : acquisitions récentes. *C. R. Biologies* **2006**; 329 (8): 587-97.

Flint A, Raben A, Astrup A, et al. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest* **1998**; 101(3):515-20.

Fon Tacer K, Kuzman D, Seliskar M, Pompon D, Rozman D. TNF-alpha interferes with lipid homeostasis and activates acute and proatherogenic processes. *Physiol Genomics* **2007**; 31(2): 216–27.

Ford DA. Alterations in myocardial lipid metabolism during myocardial ischemia and reperfusion. *Prog Lipid Res* **2002**;41:6-26.

Forshee RA, Storey ML, Allison DB, Glinsmann WH, Hein GL, Lineback DR, Miller SA, Nicklas TA, Weaver GA, White JS. A Critical Examination of the Evidence Relating

High Fructose Corn Syrup and Weight Gain. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **2007**; 47: (6) 561-582.

Friedman MI. Control of energy intake by energy metabolism. *Am J Clin Nutr* **1995**; 62, 1096S-1100S.

Friedman JM, Halaas JL. leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* **1998**; 395: 763-770.

Fritsche L, Hoene M, Lehmann R, Ellingsgaard H, Hennige AM, et al. IL-6 deficiency in mice neither impairs induction of metabolic genes in the liver nor affects blood glucose levels during fasting and moderately intense exercise. *Diabetologia* **2010**; 53: 1732-1742.

Fritsche A, et al, characterization of beta-cell dysfunction of impaired glucose tolerance: evidence for impairment of incretin-induced insulin. *Diabetologia* **2000**; 43(7):852-8.

Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* **2001**; 98:2005–10.

Fu Y, Luo N, Klein RL, Garvey WT. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. *J Lipid Res* **2005**; 46(7):1369-1379.

Fruhbeck G. Intracellular signalling pathways activated by leptin. *Biochemical Journal* **2006**; 393: 7–20.

Fujita Y, Wideman RD, Asadi A, Yang GK, Baker R, Webber T, Zhang T, Wang R, Ao Z, Warnock GL, Kwok YN, Kieffer TJ. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide is expressed in pancreatic islet alpha-cells and promotes insulin secretion. *Gastroenterology* **2010**; 138:1966–1975

G

Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* **2010**; 316:129-39.

Gameiro A, Reimann F, Habib AM, O'Malley D, Williams L, Simpson AK, Gribble FM. The neurotransmitters glycine and GABA stimulate glucagon-like peptide-1 release from the GLUTag cell line. *J Physiol* **2005**; 569 : 761 –772.

Gao Z, Hwang D, Bataille F, Lefevre M, York D, Quon MJ, Ye J. Serine phosphorylation of insulin receptor sub- strate 1 by inhibitor kappa B kinase complex. *J Biol Chem* **2002**; 277(50):48115–21.

Gareth E Lim, Patricia L Brubaker. Glucagon-like peptide 1 secretion by the L-cell. *Diabetes* **2006**; 55: S70 - S77.

Gastaldelli A, Sironi AM, Ciociaro D, Positano V, Buzzigoli E, Giannessi D. Visceral fat and beta cell function in non-diabetic humans. *Diabetologia* **2005**; 48:2090-6.

Ge F, Zhou S, Hu C, Lobdell IV H, Berk PD. Insulin- and leptin-regulated fatty acid uptake plays a key causal role in hepatic steatosis in mice with intact leptin signaling but not in ob/ob or db/db mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **2010**; 299(4):G855–66.

Gerber L, Otgonsuren M, Mishra A, Escheik C, Birerdinc A, Stepanova M, et al. non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with low level of physical activity : a population-based study *Aliment Pharmacol Ther* **2012** ;36 :772-781.

Gil-Campos M, Canete R, Gil A. Adiponectin : the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr* **2004**; 23:963-974.

Girard J. Fondements physiopathologiques du diabète de type II. *La revue du praticien* **1999**; 49: 22-9.

Girard J. The incretins: From the concept to their use in the treatment of type 2 diabetes. Part A: Incretins: Concept and physiological functions *Diabetes & Metabolism* **2008**; 34: 550-559.

Glasow A, Bornstein SR. Leptin and the adrenal gland. *Eur J Clin Invest* **2000** ; 30 (3):39-45.

Glosli H, Gudbrandsen OA, Mullen AJ, Halvorsen B, Røst TH, Wergedahl H, Prydz H, Aukrust P, Berge RK. Down-regulated expression of PPARalpha target genes, reduced fatty acid oxidation and altered fatty acid composition in the liver of mice transgenic for hTNFalpha. *Biochim Biophys Acta* **2005**;1734(3):235–46.

Gnacinska M, Malgorzewicz S, Stojek M, Lysiak-Szydłowska W, Sworczak K. Role of adipokines in complications related to obesity : a review. *Adv Med Sci* **2009**; 54: 150-157.

Gómez-Abellán P, Gómez-Santos C, Madrid JA, Milagro FI, Campion J, Martínez JA, et al. Circadian expression of adiponectin and its receptors in human adipose tissue. *Endocrinology* **2010**;151(1):115-122.

Gómez-Ambrosi J, Frhbeck G. Do resitin and resistin-like molecules also link obesity to inflammatory disease? *Ann Int Med* **2001**; 135 (4):306-7.

González N, Acitores A, Sancho V, Valverde I, Villanueva-Peñacarrillo ML. Effect of GLP-1 on glucose transport and its cell signalling in human myocytes. *Regul Pept* **2005**;126: 203–211.

Gonzalez-Baro MR, Lewin TM, Coleman RA. Regulation of triglyceride Metabolism. II. Function of mitochondrial GPAT1 in the regulation of triacylglycerol biosynthesis and insulin action. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **2007**; 292(5) : G1195-1199.

Greco D, Kotronen A, Westerbacka J, Puig O, Arkkila P, Kiviluoto T, Laitinen S, Kolak M, Fisher RM, Hamsten A, et al. Gene expression in human NAFLD. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **2008**; 294: G1281-1287.

Green ED, Maffei M, Braden VV, Proenca R, DeSilva U, Zhang Y, et al. The human obese (OB) gene : RNA expression pattern and mapping on the physical, cytogenetic and genetic maps of chromosome 7. *Genome Res.* Aout 1995; 5(1):5-12.

Grekin RJ, Vollmer AP, Sider RS. Pressor effects of portal venous oleate infusion. A proposed mechanism for obesity hypertension. *Hypertension* **1995**; 26: 193-198.

Grundy SM, Brewer JR, HB, Cleeman JI. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation* **2004**; 109: 433-8.

Gu G, Roland B, Tomaselli K, Dolman CS, Lowe C, Heilig JS. Glucagon-like peptide-1 in the rat brain: distribution of expression and functional implication. *J Comp Neurol* **2013**; 521:2235–2261

Gupta A, Jelinek HF, Al-Aubaidy H. Glucagon like peptide-1 and its receptor agonists: Their roles in management of Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr* **2017**; 11:225-230.

Gupta D, Khandelwal RL. Modulation of insulin effects on phosphorylation of protein kinase B and glycogen synthesis by tumor necrosis factor-alpha in HepG2 cells. *Biochim Biophys Acta* **2004**;1671(1–3):51–8.

Gustafson B, Hammarstedt A, Andersson CX, Smith U. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* **2007**; 27(11):2276-83.

Gutierrez-Buey G, Núñez-Córdoba JM, Llaverro-Valero M, Gargallo J, Salvador J, Escalada J. Is HOMA-IR a potential screening test for non-alcoholic fatty liver disease in adults with type 2 diabetes? *Eur J Intern Med* **2017**; 41:74-78.

Gutniak M, Orskov C, Holst JJ, Ahren B, Efendic S. Antidiabetogenic effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus. *N. Engl. Med* **1992**; 326:1316-1322.

Guzzardi MA, Iozzo P. Fatty heart, cardiac damage, and inflammation. *Rev Diabet Stud* **2011**; 8:403–17.

H

Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, Burke JP, Stern MP. Insulin- resistance prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitivite prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation* **2000**; 101, 975-980.

Hagan MM, Havel PJ, Seeley RJ, Woods SC, Ekhaton NN, Baker DG. Cerebrospinal fluid and plasma leptin measurements: covariability with dopamine and cortisol in fasting humans. *J Clin Endocrinol Metab* **1999**; 84: 3579-85.

Hansel B, Giral P, Peres G, Alliot F, Bruckert E. Comment j'éduque le patient ayant un syndrome métabolique ? *La Lettre de la NSFA* **2007**; n°28.

Hansen L, Deacon CF, Orskov C, Holst JJ. Glucagon-like peptide-1-(7-36) amide is transformed to glucagon-like peptide-1-(9-36) amide by dipeptidyl peptidase IV in the capillaires supplying the L cells of the porcine intestine. *Endocrinology* **1999**; 140:5356-5363.

Hansen KB, et al, Impaired incretin-induced amplification of insulin secretion after glucose homeostatic dysregulation in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* **2012** ; 97(4):1363-70.

Hansen, L., S. Lampert, et al. Neural regulation of glucagon-like peptide-1 secretion in pigs. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014; 287(5) : E939-47

Hansen KB, Vilsbøll T, Bagger JI et al. Reduced glucose tolerance and insulin resistance induced by steroid treatment. Relative physical inactivity, and high-calorie diet impairs the incretin effect in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* **2010**; 95 (7):3309-17.

Hansson GK, Robertson AK, Söderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol* **2006**; 1:297-329.

Harani H, Otmane A, Makrelouf M, Ouadahi N, Abdi A, Berrah A, Zenati A, Alamir B, Koceir EA. Primary evaluation of antioxidant status oligomineral patient with type 2 diabetes Algeria: special interest manganese and chromium. *Ann Biol Clin* **2012**; 70:669-677.

Hardie D. AMP-activated/SNF1 protein kinases : conserved guardians of cellular energy. *Nat Rev Mol Cell Biol* **2007**; 8(10):774-785.

Hassanali Z, Aametaj BN, Field CJ, Proctor SD, Vine DF. Dietary supplementation of n-3 PUFA reduces weight gain and improves postprandial lipaemia and the associated inflammatory response in the obese JCR: LA-cp rat. *Diabetes Obes Metab* **2010**; 12: 139-47.

de Heer J, Rasmussen C, Coy DH, Holst JJ. Glucagon-like peptide-1, but not glucose-dependent insulinotropic peptide, inhibits glucagon secretion via somatostatin (receptor sub-type 2) in the perfused rat pancreas. *Diabetologia* **2008**; 51:2263–2270

Henquin JC. Le contrôle de la sécrétion d'insuline par le glucose : Signaux déclenchant et amplificateurs. *M/S* **1995**; 11: 1235-42.

Henry RR, Ciaraldi TP, Abrams-Carter L, Mudaliar S, Park KS, Nikoulina SE. Glycogen synthase activity is reduced in cultured skeletal muscle cells of non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects: Biochemical and molecular mechanisms. *J Clin Invest* **1996** ; 98, 1231-6.

Hermann-Rinke C, Voge A, et al. Regulation of glucagon-like peptide-1 secretion from rat ileum by neurotransmitters and peptides. *J Endocrinol* **1995** ; 147(1):25-31.

Hermans MP, Amoussou-Guenou KD. La résistance à l'insuline en tant que facteur de risque cardio-vasculaire. *Louvain Med* **2003**; 122: S268-S271

Hillaire S, Valla Dominique. Effets des cytokines sur le foie au cours de la réaction inflammatoire. *Hépatogastro* **1996**; 3: 377-83.

Hillier TA, Rousseau A, Lange C, Lepinay P, Cailleau M, Novak M. Practical way to assess metabolic syndrome using a continuous score obtained from principal components analysis: the D.E.S.I.R. Cohort. *Diabetologia* **2006**; 49:1528–35.

Holst JJ. Glucagon-like peptide-1: from extract to agent. The Claude Bernard Lecture, 2005 . *Diabetologia* **2006**; 49 (2): 253 -260.

Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* **2007**; 87(4):1409-39.

Holz GG 4th, Kühnreiter WM, Habener JF. Pancreatic beta-cells are rendered glucose-competent by the insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1(7–37). *Nature* **1993**;361:362–365.

Holz GG, Chepurny OG. Diabetes outfoxed by GLP-1? *Sci STKE* **2005**; 268: pe2.

Holz GG. Epac: A new cAMP-binding protein in support of glucagon-like peptide-1 receptor-mediated signal transduction in the pancreatic beta-cell. *Diabetes* **2004**; 53:5-13.

Holz GG, Leech CA, Heller RS, et al. cAMP-dependent mobilization of intracellular Ca²⁺ stores by activation of ryanodine receptors in pancreatic beta-cells. A Ca²⁺ signaling system stimulated by the insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1-(7-37). *J Biol Chem* **1999**;274(20):14147-56.

Hong WJ, Petell JK, et al. Expression of dipeptidyl peptidase IV in rat tissues is mainly regulated at the mRNA levels. *Exp Cell Res* **1989**; 182(1):256-66.

Hong Y, Jin X, Mo J. Metabolic syndrome, its preeminent clusters, incident coronary heart disease and all-cause mortality.results of prospective analysis for the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Journal of Internal Medicine* **2007**; 262: 113-122.

Hotamisligil GS. Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord* **2003**; 27(3): S53–5.

Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* **1993**; 259:87-91.

Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in Rhesus monkeys. *Diabetes* **2001**; 50:1126-33.

Hsieh Y-Y, Shen C-H, Huang W-S, Chin C-C, Kuo Y-H, Hsieh, MC, Yu H-R, Chang T-S, Lin T-H, Chiu Y-W, et al. Resistin-induced stromal cell-derived factor-1 expression through Toll-like receptor 4 and activation of p38 MAPK/NF κ B signaling Pathway in gastric cancer cells. *J Biomed Sci* **2014**; 21: 59.

Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulation in obesity. *J Biol Chem* **1996**; 271:10697-703.

Huang XD, Fan Y, Zhang H, Wang P, Yuan JP, Li MJ, Zhan XY. Serum leptin and soluble leptin receptor in non- alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* **2008**;14(18):2888–93.

Hui E, Xu A, Bo Yang H, Lam KS. Obesity as the common soil of non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: Role of adipokines. *J Diabetes Investig* **2013**; 4:413-25.

Hutley L, Prins JB. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. *Am J Med Sci* **2005**; 330:280-9.

I

Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev* **2010**; 11(1): 11-8.

Ihle JN, Kerr IM. Jaks ans Stats in signaling by the cytokine receptor superfamily. *Trends Genet* **1995**; 11(2):69-74.

J

Jamali R, Razavizade M, Arj A, Aarabi MH. Serum adipokines might predict liver histology findings in non-alcoholic fatty liver disease. *Worl J Gastroenterol* **2016**; 22 : 5096-5103.

Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, Luft FC, Sharma AM. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res* **2002**; 10:1-5.

Jarrar MH, Baranova A, Collantes R, Ranard B, Stepanova M, Bennett C, Fang Y, Elariny H, Goodman Z, Chandhoke V, Younossi ZM. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* **2008**; 27(5):412–21.

Jeffrey R Lewis, Smruti R. Mohanty Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Review and Update. *Dig Dis Sci* **2010**; 55:560–578.

Jendle J, Nauck MA, Matthews DR, Frid A, Hermansen K, During M, Zdravkovic M, Strauss BJ, Garber AJ, LEAD-2 and LEAD-3 Study Groups. Weight loss with liraglutide, a once- daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue. *Diabetes Obes Metab* **2009**; 11:1163–1172

Jensen MD. Is visceral fat involved in the pathogenesis of the metabolic syndrome? Human model. *Obesity* (Silver Spring) **2006**; 14 (Suppl 1):20S-24S.

Jhala US, Canettieri G, Sreaton RA, Kulkarni RN, Krajewski S, Reed J, Walker J, Lin X, White M, Montminy M. cAMP promotes pancreatic beta-cell survival via CREB-mediated induction of IRS2. *Genes Dev* **2003**;17:1575–1580.

Jimerson DC, Mantzoros C, Wolfe BE, Metzger ED. Decreased serum leptin in bulimia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* **2000**; 85(12):4511-4.

Jin SL, Han VK, et al. Distribution of glucagon like peptide I (GLP-I), glucagon, and glicentin in the rat brain : an immunocytochemical study. *J Comp Neurol* **1988**; 271(4) :519-32.

Jornayvaz FR, Shulman GI. Diacylglycerol activation of protein kinase Cepsilon and hepatic insulin resistance. *Cell Metab* **2012**; 15:574–584.

Junquero D, Rival Y. Syndrome métabolique : quelle définition pour quel(s) traitement(s)? *Medecine/sciences* **2005**; 21 : 1045-53.

K

Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* **2005** ; 26(3) :439-51.

Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* **2006**; 116:1784-92.

Kahles F, Meyer C, Möllmann J, Diebold S, Findeisen HM, Lebherz C et al. GLP-1 Secretion Is Increased by Inflammatory Stimuli in an IL-6–Dependent Manner, Leading to Hyperinsulinemia and Blood Glucose Lowering. *Diabetes* **2014**; 63:3221-3229.

Kahn BB, Alquier T, Carling D, Hardie DG. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab* **2005**; 1(1):15-25.

Kakuma T, Lee Y, Higa M, Wang Z, Pan W, Shimomura I, Unger RH. Leptin, troglitazone, and the expression of sterol regulatory element binding proteins in liver and pancreatic islets. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2000**; 97: 8536-41.

Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Wakabayashi I. Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and Agouti-related protein mRNA levels and body weight in rats. *Diabetes* **2001**;50:2438–43.

Kanda H, Tateya S, Tamori Y, Kotani K, Hiasa K, Kitazawa R. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest* **2006**; 116:1494-505.

Kaplan LM. Leptin, obesity, and liver disease. *Gastroenterology* **1998**; 115: 997–1001

Kaplan N.M. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Archives of Internal Medicine* **1989**; 149: 1514–1520.

Kei Nakajima. Multidisciplinary Pharmacotherapeutic Options for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Hepatology* **2012**; 2012: Article ID 950693: 13 pages

Kelley DE, Mintun MA, Watkins SC, Simoneau JA, Jadali F, Fredrickson A, Beattie J, Theriault R. The effect of non-insulin-dependent diabetes mellitus and obesity on glucose transport and phosphorylation in skeletal muscle. *J Clin Invest*, **1996**; 97: 2705-13.

Kenny PR, Brady DE, Torres DM, Ragozzino L, Chalasani N, Harrison SA. Exenatide in the treatment of diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis: a case series. *Am J Gastroenterol* **2010**; 105:2707-9.

Kern PA, Ranganathan S, Li C, et al. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **2001**; 280:E745-E751.

Khan R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal. *Diabetes Care* **2005**; 28:2289-2304.

Kharroubi I, Rasschaert J, Eizirik DL, Cnop M. Expression of adiponectin receptors in pancreatic beta cells. *Biochem Biophys Res Commun* **2003**; 312(4):1118-22.

Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. *Endocr Rev* **1999**; 20(6):876-913.

Kim H-J, Higashimori T, Park S-Y, Choi H, Dong J, Kim Y-J, Noh H-L, Cho Y-R, Cline G, Kim Y-B, et al. Differential effects of interleukin-6 and 10 on skeletal muscle and liver insulin action in vivo. *Diabetes* **2004**; 53(4): 1060-1067.

Kim TH, Choi SE, Ha ES, Jung JG, Han SJ, Kim HJ, Kim DJ, Kang Y, lee KW. IL-6 induction of TLR-4 gene expression via STAT3 has an effect on insulin resistance in human skeletal muscle. *Acta Diabetol* **2013**; 50: 189-200.

Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications. *Int Immunol* **2010**; 22: 347–352.

Kerry L. Donnelly, et al. This review analyzes the mechanisms relating NAFLD to CVD, including the role of ectopic fat accumulation, dyslipidemia, and lipotoxicity. *J Clin Invest* **2005**; 115:1343-1351.

Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* **2005**; 41:1313–21.

Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Macconell LA, Okerson T, Wolka AM, Brodows RG. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* **2008**; 24: 275-286.

Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, Wintle ME, Maggs DG. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* **2008**; 24: 275-286

Klover PJ, Zimmers TA, Koniaris LG, Mooney RA. Chronic exposure to interleukin-6 causes hepatic insulin resistance in mice. *Diabetes* **2003**; 52:2784-9.

Knop FK, Vilsbøll T, Højberg PV, Larsen S, Madsbad S, Vølund A, Holst JJ, Krarup T. Reduced incretin effect in type 2 diabetes: cause or consequence of the diabetic state? *Diabetes* **2007**;56:1951-1959.

Knudsen LB, Pridal L. Glucagon-like peptide-1-(9-36) amide is a major metabolite of glucagon-like peptide-1-(7-36) amide after in vivo administration to dogs, and it acts as an antagonist on the pancreatic receptor. *Eur J Pharmacol* **1996**; 318(2-3):429-35.

Koceir EA, Benbaïbeche H, Haffaf M, Kacimi G, Oudjit B. Metabolic syndrome and hormonal interaction in obese and type 2 diabetic Algerian subject. The behaviour eating disorder impact. *Ann Biol Clin* **2009**; 67: 315-23.

Koceir EA, Benbaïbeche H, Haffaf M, Kacimi G, Oudjit B. Primary evaluation of the behaviour eating disorder in obese and type 2 diabetic Algerian subjects. *Ann Biol Clin* **2009**; 67: 307-13.

kohjima M, Enjoji M, Higuchi N, Kato M, Kotoh K, Koshimoto T, Fujino T, Yada M, Yada R, Harada N, et al. Re-evaluation of fatty acid metabolism-related gene expression in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Med* **2007**; 20, 351-358.

Konrad A, Lehrke M, Schachinger V, Seibold F, Stark R, Ochsenkühn T, Parhofer KG, Göke B, Broedl UC. Resistin is an inflammatory marker of inflammatory bowel disease in humans. *Eur. J. Gastroenterol Hepatol* **2007**; 19: 1070-1074.

Kopp HP, Kopp CW, Festa A, et al. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **2003**; 23:1042-7.

Kos K, Harte AL, NF da Silva, Tonchev A, Chaldakov G, James S, Snead DR, Hoggart B, O'Hare JP, McTernan PG, Kumar S. Adiponectin and resistin in human cerebrospinal fluid and expression of adiponectin receptors in the human hypothalamus. *J Clin Endocrinol Metab* **2007**; 92(3):1129-36.

Kreymann B, Williams G, Ghatei MA, Bloom SR. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *Lancet Lond Engl* **1987**; 2: 1300-1304.

Kumada M, Kihara S, Ouchi N, Kobayashi H, Okamoto Y, Ohashi K, Maeda K, Nagaretani H, Kishida K, Maeda N, et al. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation* **2004**; 109, 2046-2049.

Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front. Endocrinol* **2013** ; 4 :71.

L

Lafontan M. Activités métaboliques et sécrétoires des adipocytes. *Pathologie Biologie* **2003** ; 51 :238-40.

Lafontan M, Viguerie N. Role of adipokines in the control of energy metabolism: focus on adiponectin. *Curr Opin Pharmacol* **2006**; 6: 580-585.

Lagathu C, Bastard J-P, Auclair M, Maachi M, Capeau J, Caron M. Chronic interleukin-6 (IL-6) treatment increased IL-6 secretion and induced insulin resistance in adipocyte : prevention by rosiglitazone. *Biochem Biophys Res Commun* **2003**; 311: 372-379.

Lallukka S, Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of type 2 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **2016**; 30:385-95.

Lam TK, Carpentier A, Lewis GF, Van De Werve G, Fantus IG, Giacca A. Mechanisms of the free fatty acid-induced increase in hepatic glucose production. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **2003**; 284, E863-73.

Larsen PJ, Tang-Christensen, et al. Distribution of glucagon-like peptide-1 and other preproglucagon-derived peptides in the rat hypothalamus and brainstem. *Neuroscience* **1997**; 77(1):257-70.

Larter CZ, Farrell GC. Insulin resistance, adiponectin, cytokines in NASH : Which is the best target to treat ? *J Hepatol* **2006** ; 44 : 253-61.

Latorre R, Sternini C, De Giorgio R, Greenwood-Van Meerveld B. Enteroendocrine cells: a review of their role in brain-gut communication. *Neurogastroenterol Motil* **2016**; 28:620-30.

Laviola L, Leonardini A, Melchiorre M, et al. Glucagon-like peptide-1 counteracts oxidative stress-dependent apoptosis of human cardiac progenitor cells by inhibiting the activation of the c-Jun N-terminal protein kinase signaling pathway. *Endocrinology* **2012** ; 153: 5770-81.

Lebovitz H.E. Type 2 diabetes: an overview. *Clinical Chemistry* **1999**; 45: 1339-1345.

Leclercq I, Sempoux C. Hépatopathie non alcoolique: de la stéatose à la cirrhose. *Acta Endoscopica* **2006** ; 36 :299-314.

Lee DK, Cheng R, Nguyen T, et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem* **2000**; 74(1): 34-41

- Lee S, Lee H-C, Kwon Y-W, Lee SE, Cho Y, Kim J, Lee S, Kim J-Y, Lee J, Yang H-M, et al.** Adenylyl cyclase-associated protein 1 is a receptor for human resistin and mediates inflammatory actions of human monocytes. *Cell Metab* **2014**; 19: 484-497.
- Lee Y, Magkos F, Mantzoros CS, Kang ES.** Effects of leptin and adiponectin on pancreatic β -cell function. *Metabolism* **2011**; 60(12):1664-1672.
- Lee YS, Shin S, Shigihara T, Hahm E, Liu MJ, Han J, Yoon JW, Jun HS.** Glucagon-like peptide-1 gene therapy in obese diabetic mice results in long-term cure of diabetes by improving insulin sensitivity and reducing hepatic gluconeogenesis. *Diabetes* **2007**;56:1671-1679.
- Lehrke M, Marx N.** Cardiovascular effects of incretin based therapies. *Rev Diabet Stud* **2001**; 8:382–91.
- Lehreke M, Reilly MP, Millington SC, Iqbal N, Rader DJ, Lazar MA.** An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLoS Med* **2004**; 1: e45.
- Lehrskov-Schmidt L, Lehrskov-Schmidt L, Nielsen ST, Holst JJ, Møller K, Solomon TP.** The effects of TNF- α on GLP-1 stimulated plasma glucose kinetics. *J Clin Endocrinol Metab* **2015**; 100:E616-22.
- Lemieux I, Pascot A, Couillard C.** Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia, hyperapoprotein B, small dense LDL) in men. *Circulation* **2000**; 102: 179-84.
- Lemoine M, Serfaty L.** Stéatopathies métaboliques. *Presse Med* 2012; 41: 169–189.
- Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A.** Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev* **2002**; 23:201-229.
- Lewis JR, Mohanty SR.** Nonalcoholic fatty liver disease : a review and update. *Dig Dis Sci* **2010**; 55: 560-578.
- Liang G, Yang J, Horton JD, Hammer RE, Goldstein JL, Brown MS.** Diminished hepatic response to fasting/refeeding and liver X receptor agonists in mice with selective deficiency of sterol regulatory element-binding protein-1c. *J Biol Chem* **2002**; 277(11):9520-9528.
- Loria P, Carulli L, et al.** Endocrine and liver interaction : the role of endocrine pathways in NASH ». *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **2009** ; 6(4) :236-47.
- Li D, Xu X, Zhang Y, Zhu J, Ye L, Lee KO, et al.** Liraglutide treatment causes upregulation of adiponectin and downregulation of resistin in Chinese type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* **2015**; 110:224-8.
- Li Y, Hansotia T, Yusta B, et al.** Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis. *J Biol Chem* **2003**; 278(1):471-8

Lim GE, Brubaker PL. Glucagon-Like Peptide 1 Secretion by the L-Cell. The View From Within. *Diabetes* **2006**; 55: S70-S77.

Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the pima indian population. *Lancet* **2002**; 360:57-8.

Little TJ, Isaacs NJ, Young RL, Ott R, Nguyen NQ, Rayner CK, Horowitz M, Feinle-Bisset C. Characterization of duodenal expression and localization of fatty acid-sensing receptors in humans: relationships with body mass index. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **2014**; 307 (10):G958–G967

López-Bermejo A, Botas P, Funahashi T, Delgado E, Kihara S, Ricart W, Fernández-Real JM. Adiponectin, hepa- tocellular dysfunction and insulin sensitivity. *Clin Endocrinol (Oxf)* **2004**; 60(2):256–63.

Lopez-Delgado MI, Morales M, Villanueva-Penacarrillo ML, Malaisse WJ, Valverde I. Effects of glucagon-like peptide 1 on the kinetics of glycogen synthase a in hepatocytes from normal and diabetic rats. *Endocrinology* **1998**; 139: 2811-2817.

Lu M, Wheeler MB, Leng XH, et al. The role of the free cytosolic calcium level in beta-cell signal transduction by gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptideI (7-37). *Endocrinology* **1993**;132(1):94-100.

Lu WJ, Yang Q, Sun W, Woods SC, D'Alessio D, Tso P. The regulation of the lymphatic secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) by intestinal absorption of fat and carbohydrate. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **2007**; 293:G963–G971.

Lucero D, Miksztowicz V, Gualano G, Longo C, Landeira G, Álvarez E, et al. Nonalcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome: Influence of liver fibrosis stages on characteristics of very low-density lipoproteins. *Clin Chim Acta* **2017**; 473:1-8.

Lukic L, Lalic NM, Rajkovic N, Jotic A, Lalic K, Milicic T, Seferovis JP, Macesic M, Stanarcic Gajovic J. Hypertension in obese type 2 diabetes patients is associated with increases in insulin resistance and IL-6 cytokine levels: Potential Targets for an efficient preventive intervention. *Int J Environ Res Public Health* **2014**; 11: 3586-3598.

Luque MA, González N, Márquez L, Acitores A, Redondo A, Morales M, Valverde I, Villanueva- Peñacarrillo ML. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose metabolism in human myocytes. *J Endocrinol* **2002**; 173:465–473.

Luyckx FH, Scheen AJ. Le syndrome métabolique : comparaison des paramètres biologiques dans différentes définitions. *Immuno-analyse et Biologie Spécialisée* **2004** ; 19 : 188-194.

M

Ma J, Bellon M, Wishart JM, Young R, Blackshaw LA, Jones KL, Horowitz M, Rayner CK. Effect of the artificial sweetener, sucralose, on gastric emptying and incretin

hormone release in healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **2009**; 296:G735–G739

Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun.* **1996**; 221: 286-9.

Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S et al. Leptin levels in human and rodent : measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* **1995**; 1(11):1155-61.

Maida A, Hansotia T, Longuet C, Seino Y, Drucker DJ. Differential importance of glucose- dependent insulinotropic polypeptide vs glucagon-like peptide 1 receptor signaling for beta cell survival in mice. *Gastroenterology* **2009**; 137:2146–2157

Malek R, Belateche F, Laouamri S, Hamdi-Cherif M, Touabti A, Bendib W. Prévalence du diabète de type 2 et de l'intolérance au glucose dans la région de Sétif (Algérie). *Diabetes Metab* **2001**; 27:164-71.

Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome, *Hepatology* **2003**; 37(44) :917-23.

Mao X, Kikani CK, Riojas RA, Langlais P, Wang L, Ramos FJ, Fang Q, Christ-Roberts CY, Hong JY, Kim RY, Liu F et Dong LQ. APPL1 binds to adiponectin receptors and mediates adiponectin signalling and function. *Nat Cell Biol* **2006**; 8(5):516-23.

Marchesini G et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* **2003**; 37, 917–923.

Marchetti P, Lupi R, Bugliani M, Kirkpatrick CL, Sebastiani G, Grieco FA, Del Guerra S, D'Aleo V, Piro S, Marselli L, Boggi U, Filipponi F, Tinti L, Salvini L, Wollheim CB, Purrello F, Dotta F. A local glucagon-like peptide 1 (GLP-1) system in human pancre- atic islets. *Diabetologia* **2012**; 55:3262–3272

Martchenko A, Oh RH, Wheeler SE, Gurses P, Chalmers JA, Brubaker PL. Suppression of circadian secretion of glucagon-like peptide-1 by the saturated fatty acid, palmitate. *Acta Physiol (Oxford, England)* **2018**; 222:e13007.

Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS Lett* **2006**; 580:2917-21.

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS. Homeostasis model assessment: insulin résistance and B cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* **1985**; 28: 412-9.

Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol* **2010**; 314: 1-16.

Mayo KE, Miller LJ, Bataille D, Dalle S, Goke B, Thorens B, Drucker DJ. International Union of Pharmacology. XXXV. The glucagon receptor family. *Pharmacol Rev* **2003**; 55:167-194.

Mcintyre N, Holdsworth CD, Turner DS. New Interpretation of oral glucose tolerance. *Lancet Lond Engl* **1964**; 2: 20-21.

Meier JJ, Gallwitz B, Askenas M, Vollmer K, Deacon CF, Holst JJ, Schmidt WE, Nauck MA. Secretion of incretin hormones and the insulinotropic effect of gastric inhibitory polypeptide in women with a history of gestational diabetes. *Diabetologia* **2005**; 48: 1872–1881.

Mendez-Sanchez N, Chavez-Tapia NC, Villa AR, Sanchez-Lara K, Zamora-Valdes D, Ramos MH, Uribe M. Adiponectin as a protective factor in hepatic steatosis. *World J Gastroenterol* **2005**; 11(12):1737–41.

Mentlein R. Dipeptidyl-peptidase IV (CD26) : role in the inactivation of regulatory peptides. *Regul Pept* **1999**; 85(1): 9-24.

Merenthaler I, Lane M et al. Distribution of pre-pro-glucagon and glucagon-like peptide-1 receptor messenger RNAs in the rat central nervous system. *J Comp Neurol* **1999** ; 403(2): 261-80.

Mérida E, Delgado E, Molina LM, et al. Presence of glucagon and glucagon-like peptide-1-(7-36) amide receptors in solubilized membranes of human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* **1993**; 77(6):1654-7.

Meyer LK, Ciaraldi TP, Henry RR, Wittgrove AC, Phillips SA. adipose tissue depot and cell size dependency of adiponectin synthesis and secretion in human obesity. *Adipocyte* **2013**; 2(4):217-226.

Milić S, Lulić D, Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol* **2014**; 20: 9330-7

Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, Fryer LG, Muller C, Carling D, Kahn BB. Leptin stimulates fatty-acids oxidation by activating AMP-activated protein kinase *Nature* **2002**; 415 (6869): 339-43.

Minokoshi Y, Toda C et al. Regulatory role of leptin in glucose and lipid metabolism in skeletal muscle. *Indian J Endocrinol Metab* **2012**; 16(3):S562-568.

Mirza MS. Obesity, Visceral Fat, and NAFLD: Querying the Role of Adipokines in the Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *ISRN Gastroenterol* **2011**; 2011: 592404

Mithieux G, Vidal H, Zitoun C, Bruni N, Daniele N, Minassian C. Glucose-6-phosphatase mRNA and activity are increased to the same extent in kidney and liver of diabetic rats. *Diabetes* **1996**; 45: 891-6.

Mitro N, Mak PA, Vargas L, Godio C, Hampton E, Molteni V, Kreuzsch A, et al. The nuclear receptor LXR is a glucose sensor. *Nature* **2007**;445:219–23.

Mitsuuchi Y, Johnson S, Sonoda G, Tanno S, Golemis E, Testa J. Identification of a chromosome 3p14.3-21.1 gene, APPL, encoding an adaptor molecule that

interacts with the oncoprotein-serine/threonine kinase AKT2. *Oncogene* **1999**; 18: 4891-4898.

Mitsuyoshi H, Yasui K, Harano Y, Endo M, Tsuji K, Minami M, Itoh Y, Okanoue T, Yoshikawa T. Analysis of hepatic genes involved in the metabolism of fatty acids and iron in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol res off J Jpn Soc Hepatol* **2009**; 39, 366-373.

Miura T, Suzuki W, Ishihara E, Arai I, Ishida H, Seino Y, Tanigawa K. Impairment of insulin-stimulated GLUT4 translocation in skeletal muscle and adipose tissue in the Tsumura Suzuki obese diabetic mouse: a new genetic animal model of type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* **2001**; 145, 785-90.

Mojsov S, Heinrich G et al. Preproglucagon gene expression in pancreas and intestine diversifies at the level of post-translational processing. *J Biol Chem* **1986**; 261(25):11880-9.

Mojsov S, Kopezynski MG, Habener JF. Both amidated and nonamidated forms of glucagon-like peptide I are synthesized in the rat intestine and the pancreas. *J Biol Chem* **1990** ; 265 : 8001-8008.

Mojsov S, Weir GC et al. Insulintropin: glucagon-like peptide I (7-37) coencoded in the glucagon gene is a potent stimulator of insulin release in the perfused rat pancreas. *J Clin Invest* **1987**; 79(2): 616-9.

Montague CT, O'Rahilly S. The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes* **2000**; 49:883-8.

Montecucco F, Mach F. Does non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) increase cardiovascular risk? *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* **2008**; 8:301–307.

Moon HS, Dalamaga M et al. Leptin's role in lipodystrophic and nonlipodystrophic insulin-resistant and diabetic individuals. *Endocr Rev* **2013**; 34(3): 377-412.

Moonishaa TM, Nanda SK, Shamraj M, Sivaa R, Sivakumar P, Ravichandran K. Evaluation of Leptin as a Marker of Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Appl Basic Med Res* **2017**; 7:176-180.

Morash B, Li A, Murphy PR, Wilkinson M, Ur E. Leptin gene expression in the brain and pituitary gland. *Endocrinology* **1999**; 140(12):5995-8.

Morisset AS, Huot C, Legare D, Tchernof A. Circulating IL-6 concentrations and abdominal adipocyte isoproterenol-stimulated lipolysis in woman. *Obesity (SilverSpring)*. **2008**;16(7):1487-92.

Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* **2006**; 443, 289-295

Moschen AR, Wieser V, Tilg H. Adiponectin: key player in the adipose tissue-liver crosstalk. *Curr Med Chem* **2012**; 19: 5467-5473

Mu W, Cheng XF, Liu Y, Lv QZ, Liu GL, Zhang JG, et al. Potential Nexus of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: Insulin resistance Between Hepatic and Peripheral Tissues. *Front Pharmacol* **2019**; 9:1566

Müller G, Ertl J, Gerl M, Preibisch G. Leptin impairs metabolic actions of insulin in isolated rat adipocytes. *J Biol Chem* **1997**; 272: 10585-10593.

Muoio DM, Dohm GL, Tapscott EB, Colman RA. leptin opposes insulin's effects on fatty acid partitioning in muscles isolated from obese ob/ob mice. *Am J Physiol* **1999**; 276:E913-21.

Muscelli E, Mari A, Casolaro A, et al. Separate impact of obesity and glucose tolerance on the incretin effect in normal subjects and type 2 diabetic patients. *Diabetes* **2008**; 57:1340–8.

Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, Faga E, Silli B, Pagano G. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* **2003**; 37(4):909-916.

Musso G, Gambino R, Pacini G, De Michieli F, Cassader M. Prolonged saturated fat-induced, glucose-dependent insulinotropic polypeptide elevation is associated with adipokine imbalance and liver injury in non alcoholic steatohepatitis: dysregulated entero-adipocyte axis as a novel feature of fatty liver. *Am J Clin Nutr* **2009**; 89:558-67.

Myers MG. Metabolic sensing and regulation by the hypothalamus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **2008**; 294: E809.

N

Nakagawa A, Satake H, Nakabayashi H, Nishizawa M, Furuya K, Nakano S, Kigoshi T, Nakayama K, Uchida K. Receptor gene expression of glucagon-like peptide-1, but not glucose-dependent insulinotropic polypeptide, in rat nodose ganglion cells. *Auton Neurosci* **2004**; 110:36-43.

Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem (Tokyo)* **1996**; 120: 803-12.

Nauck MA, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* **1986**; 63(2): 492-8.

Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K et al. Effect of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* **2002**; 87:1239-46.

Nauck MA, Niedereichholz U, Ettler R, Holst JJ, Orskov C, Ritzel R, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol* **1997**; 273:(5)E981-E988.

Nauck MA, Vardarli I, Deacon CF, Holst JJ, Meier JJ. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia* **2011**; 54: 10–18

Nawrocki AR, MW Rajala, E Tomas, UB Pajvani, AK Saha, ME Trumbauer, Z Pang, AS Chen, NB Ruderman, H Chen, L Rossetti, PE Scherer. Mice lacking adiponectin show decreased hepatic insulin sensitivity and reduced responsiveness to peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Biol Chem* **2006** ; 281 :2654-60.

NCEP: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program. Expert Panel on detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, **2001**; 285: 2486-97.

Neuman et al. Biomarkers in nonalcoholic fatty liver disease. *Can J. Gastroenterol Hepatol* **2014** ; 28 (11) : 607-618.

Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6 : from bench to bedside, *Nat Clin Pract Rheumatol* **2006**; 2(11) :619-26.

Nielsen ST, Lehrskov-Schmidt L, Krogh-Madsen R, Solomon TPJ, Lehrskov-Schmidt L, Holst JJ et al. Tumour necrosis factor-alpha infusion produced insulin resistance but no change in the incretin effect in healthy volunteers. *Diabetes Metab Res Rev* **2013**; 29: 655–663.

Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, Miske G, Shah A, Elahi D, Shannon RP. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* **2004**;109: 962–965.

Nonogaki K, Fuller GM, Fuentes NL, Moser AH, Staprans I et al. Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology* **1995**; 136: 2143-9.

Norata GD, Ongari M, Garlaschelli K, Raselli S, Grigore L, Catapano AL. Plasma resistin levels correlate with determinants of the metabolic syndrome. *Eur J endocrinol Eur Fed Endocr Soc* **2007**;156: 279-284.

Nordlie RC, Foster JD, Lange AJ. Regulation of glucose production by the liver. *Annu Rev Nutr* **1999**; 19, 379-406.

Nyberg J, Anderson MF, Meister B, Alborn AM, Strom AK, Brederlau A, Illerskog AC, Nilsson O, Kieffer TJ, Hietala MA, Ricksten A, Eriksson PS. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide is expressed in adult hippocampus and induces progenitor cell proliferation. *J Neurosci* **2005**; 25:1816–1825

Nyström T, Gutniak MK, Zhang Q, Zhang F, Holst JJ, Ahrén B, Sjöholm A. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **2004**; 287: E1209–E1215.

O

Oh SY, Cho YK, Kang MS, Yoo TW, Park JH, Kim HJ, Park DI, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, Son BH, Shin JH. The association between increased alanine aminotransferase activity and metabolic factors in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* **2006**; 55(12):1604-1609.

Okamoto M, Ohara-Imaizumi M, et al. Adiponectin induces insulin secretion in vitro and in vivo at a low glucose concentration. *Diabetologia* **2008**; 51 (5):827-835.

Ouchi N, Kihara S, Arita Y. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signalling through a camp-dependent pathway, *Circulation* **2000**; 102: 1296-1301.

Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta* **2007**; 380: 24-30.

P

Pabreja K, Mohd MA, Koole C, Wootten D, Furness SGB. Molecular mechanisms underlying physiological and receptor pleiotropic effects mediated by GLP-1R activation. *Br J Pharmacol* **2014**; 171:1114-1128.

Pagano C, Soardo G, Pilon C, Milocco C, Basan L, Milan G, et al. Increased serum resistin in nonalcoholic fatty liver disease is related to liver disease severity and not to insulin resistance. *J Endocrinol Metab* **2006**; 91:1081-6.

Pålsson-McDermott EM, O'Neill LAJ. Signal transduction by the lipopolysaccharide receptor, Toll-like receptor-4. *Immunology* **2004**; 113: 1553-162.

Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumpton C, Macphee CH, Smith SA. Resistin is expressed in human macrophage and directly regulated by PPARgamma activators. *Biochem Biophys Res Commun* **2003**; 300: 472-476.

Patel V et Sanyal AJ. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* **2014**; 345-359.

Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* **1995** ; 269(5223):540-3.

Pérez C, Fernández-Galaz C, Fernández-Agulló T, Arribas C, Andrés A, Ros M, Carrascosa JM. Leptin impairs insulin signaling in rat adipocytes. *Diabetes* **2004**; 53: 347-353.

Perley MJ, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* **1967**; 46:1954-1962.

Pfutzner A, Hohberg C, Lubben G, Pahler S, Pfutzner AH, Kann P, Forst T. Pioneer study: PPARgamma activation results in overall improvement of clinical and metabolic markers associated with insulin resistance independent of long-term glucose control. *Horm Metab Res* **2005**; 37: 510–5.

Pickup JC. Inflammatory markers and type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* **2006**; 8:1-6.

Pirvulescu MM, Gan AM, Stan D, Simion V, Calin M, Butoi E, Manduteanu I. Subendothelial resistin enhances monocyte transmigration in a co-culture of human endothelial and smooth muscle cells by mechanisms involving fractalkine, MCP-1 and activation of TLR4 and Gi/o proteins signaling. *Int J Biochem. Cell Biol* **2014** ; 50 : 29-37.

Poitout C, Clément K. Le tissu adipeux : un acteur majeur du syndrome inflammatoire de l'obésité ? *Cahiers de Nutrition et de Diététique* **2007**; 42: 90-96.

Polyzos SA, Kountouras J, Anastasilakis AD, Geladari EV, Mantzoros CS. Irisin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* **2014**; 63: 207-217.

Porter MH, Cutchins A, Fine JB, Bai Y, DiGirolamo M. Effects of TNFalpha on glucose metabolism and lipolysis in adipose tissue and isolated fat-cell preparations. *J Lab Clin Med* **2002**;139:140-6.

Portha B. Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique, *Encycl-Méd-Chir, Endocrinologie-Nutrition* **1996**; 10-362-E-10,10p.

Postic C, Girard J. Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance. Lessons from genetically engineered mice. *J Clin Invest* **2008**;118:829–838.

Prasetya IB, Hasan I, Wisnu W, Rumende CM. Prevalence and Profile of Fibrosis in Diabetic Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease and the Associated Factors. *Acta Med Indones* **2017**; 49(2): 91-98.

Puri Puneet et Sanyal Arun J. Nonalcoholic Fatty Liver Disease : Definitions, Risk Factors, and Workup, *Clinical Liver Disease* **2012**; 1 (4): 99-103.

Q

Qi MM, Guan XQ, Zhu LR, Wang LJ, Liu L, Yang YP. The effect of resistin on nuclear factor-kB and tumor necrosis factor-alpha expression in hepatic steatosis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* **2012**; 20:40-4.

Qin B, Anderson RA, Adeli K. Tumor necrosis factor-alpha directly stimulates the overproduction of hepatic apolipoprotein B100-containing VLDL via impairment of hepatic insulin signaling. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **2008**; 294(5): G1120–9.

Qin X, Shen H, Liu M, Yang Q, Zheng S, Sabo M, D'Alessio DA, Tso P. GLP-1 reduces intestinal lymph flow, triglyceride absorption, and apolipoprotein production in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **2005**; 288:G943-949.

R

Radaelli MG, Martucci F, Perra S, Accornero S, Castoldi G, Lattuada G, et al. NAFLD/NASH in patients with type 2 diabetes and related treatment options. *J Endocrinol Invest* **2018**; 41:509-521.

Raghu P, Ghosh S, Soundarya L, Haseeb A, Aruna B, Ehtesham NZ. Dimerization of human recombinant resistin involves covalent and noncovalent interactions. *Biochem Biophys Res Commun* **2004** ; 313 : 642-646.

Rajković N, Zamaklar M, Lalic K, et al. Relationship between obesity, adipocytokines and inflammatory markers in type 2 diabetes: Relevance for cardiovascular risk prevention. *Int J Environ Res Public Health* **2014**; 11(4): 4049–65.

Ranganath LR. The entero-insular axis: implications for human metabolism. *Clin Chem Lab Med* **2008**; 46:43-56.

Rask E, Olsson T, Söderberg S, et al. Impaired incretin response after a mixed meal is associated with insulin resistance in nondiabetic men. *Diabetes Care* **2001**; 24:1640–5.

Reaven GM. Role of insuline resistance in human disease. *Diabetes* **1988**; 37:1595–607.

Reaven G.M. Insulin resistance, the insulin resistance syndrome, and cardiovascular disease. *Panminerva Medica* **2005**; 47: 201-210.

Reaven GM, Chen YD, Golay A, Swislocki AL, Jaspan JB. Documentation of hyperglucagonemia throughout the day in nonobese and obese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* **1987**; 64: 106-10.

Redondo A, Trigo MV, Acitores A, Valverde I, Villanueva-Peñacarrillo ML. Cell signalling of the GLP-1 action in rat liver. *Mol Cell Endocrinol* **2003**; 204: 43-50.

Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation* **2005**; 111: 932-939.

Reimann F, Gribble FM. Glucose-sensing in glucagon-like peptide-1-secreting cells. *Diabetes* **2002**; 51(9): 2757-63.

Reimer RA, Darimont C, Gremlich S, Nicolas-Metral V, Ruegg UT, Mace K. A human cellular model for studying the regulation of glucagon-like peptide-1 secretion. *Endocrinology* **2001**; 142: 4522-4528.

Robinson K, Prins J, Venkatesh B. Clinical review :adiponectin biology and its role in inflammation and critical illness. *Crit Care Lond Engl* **2011**; 15 :221.

Roberge JN, Brubaker PL. Regulation of intestinal proglucagon-derived peptide secretion by glucose-dependent insulinotropic peptide in a novel enteroendocrine loop. *Endocrinology* **1993**; 133 : 233 -240.

Roberge JN, Gronau KA, Brubaker PL. Gastrin-releasing peptide is a novel mediator of proximal nutrient-induced proglucagon-derived peptide secretion from the distal gut. *Endocrinology* **1996**; 137: 2383 -2388.

Robertson SA, GM Leininger, MG Myers. Molecular and neural mediators of leptin action. *Physiol Behav* **2008**; 94: 637-42.

Ronveaux CC, Tomé D, Raybould HE. Glucagon-Like Peptide 1 Interacts with Ghrelin and Leptin to Regulate Glucose Metabolism and Food Intake through Vagal Afferent Neuron Signaling. *J Nutr* **2015**; 145: 672-80.

Rosenson RS, Tangney CC, Levine DM, Parker TS, Gordon BR. Elevated soluble tumor necrosis factor receptor levels in non-obese adults with the atherogenic dyslipoproteinemia. *Atherosclerosis* **2004**; 177: 77-81.

Rossetti L, Massillon D, Barzilai N, Vuguin P, Chen W, Hawkins M, et al. Short term effects of leptin on hepatic gluconeogenesis and in vivo insulin action. *J Biol Chem* **1997**; 272 (44): 27758-27763.

Ruan H, Miles PD, Ladd CM, Ross K, Golub TR, Olefsky JM, Lodish HF. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor- α : implications for insulin resistance. *Diabetes* **2002**; 51: 3176–88.

Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X. The metabolically obese, normal weight individual revisited. *Diabetes* **1998**; 47: 699-713.

S

Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, Mullen KD, Cooper JN, Sheridan MJ. The utility of radiological imaging in non- alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* **2002**; 123: 745–750.

Sabio G, Das M, Mora A, Zhang Z, Jun JY, Ko HJ, Barrett T, Kim JK, Davis RJ. A stress signaling pathway in adipose tissue regulates hepatic insulin resistance. *Science* **2008**; 322: 1539-1543.

Sainz N, Barrenetxe J, et al. Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin. *Metabolism* **2015**; 64(1): 35-46.

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.

Schultz JR, Tu H, Luk A, Repa JJ, Medina JC, Li L, Schwendner S, Wang S, Thoolen M, Mangelsdorf DJ, Lustig KD, Shan B. Role of LXRs in control of lipogenesis. *Genes Dev* **2000**; 14(22): 2831-2838.

Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *Lancet* **2010**; 375: 2267-77.

Sandoval DA, D'Alessio DA. Physiology of proglucagon peptides: role of glucagon and GLP-1 in health and disease. *Physiol Rev* **2015**; 95: 513–548.

Sanyal AJ. Insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis : fat or fiction ? *Am J Gastroenterol* **2001**; 96: 274-276.

Sathyanarayana P, Jogi M, Muthupillai R, Krishnamurthy R, Samson SL, Bajaj M. Effects of combined exenatide and pioglitazone therapy on hepatic fat content in type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)* **2011**; 19:2310–2315

Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, et al. Resistin/Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor- γ action in humans. *Diabetes* **2001**; 50: 2199-202.

Savvidou S, Karatzidou K, Tsakiri K, Gagalis A, Hytioglou P, Goulis J. Circulating adiponectin levels in type 2 diabetes mellitus patients with or without non-alcoholic fatty liver disease: Results of a small, open-label, randomized controlled intervention trial in a subgroup receiving short-term exenatide. *Diabetes Res Clin Pract* **2016**; 113:125-34.

Scheen AJ. Pharmacokinetics in patients with chronic liver disease and hepatic safety of incretin-based therapies for the management of type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet* **2014**; 53: 773-85.

Scheller J, Rose-John S. Interleukin-6 and its receptor: from bench to bedside. *Med Microbiol Immunol* **2006**; 195: 173-183.

Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* **2000**; 404: 661-671.

Schwimmer JB, Celedon MA, et al. « Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. » *Gastroenterology* **2009**; 136(5):1585-92.

Seino Y, Yabe D. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1: incretin actions beyond the pancreas. *J Diabetes Investig* **2013**; 4:108–130

Senateş E, Colak Y, Yeşil A, Coşkunpınar E, Sahin O, Kahraman OT, Erkalma Şenateş B, Tuncer I. Circulating resistin is elevated in patients with non-alcoholic fatty liver disease and is associated with steatosis, portal inflammation, insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis scores. *Minerva Med.* **2012**; 103(5): 369-76.

Serrano-Marco L, Barroso E, El Kochairi I, Paloler X, Michalik L, Wahli W, Vázquez-Varrera M. The peroxisome proliferation-activated receptor (PPAR) β/δ agonist GW501516 INHIBITS IL-6-induced signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) activation and insulin resistance in human liver cells. *Diabetologia* **2012**; 55: 743-751.

- Shen C, Zhao CY, Wang W, Wang YD, Sun H, Cao W et al.** The relationship between hepatic resistin overexpression and inflammation in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *BMC Gastroenterol* **2014**; 14: 39.
- Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T.** Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med* **1996**; 2:800-3.
- Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB.** Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* **2006**; 116: 1793-801.
- Simmons RK, Alberti KG, Gale E.** The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia* **2010**; 53: 600-605.
- Simpson F, Whitehead JP.** Adiponectin--it's all about the modifications. *Int J Biochem Cell Biol* **2010**; 42: 785-788.
- Smith-Kirwin SM, O'Connor DM, J De Johnston, Lancey ED, Hassink SG, Funanage VL.** Leptin expression in human mammary epithelial cells and breast milk. *J Clin Endocrinol Metab* **1998**; 83(5): 1810-3.
- Somwar R, K. D., Sweeney G, Huang C, Niu W, Lador C, Ramlal T, Klip A.** GLUT4 translocation precedes the stimulation of glucose uptake by insulin in muscle cells: potential activation of GLUT4 via p38 mitogen-activated protein kinase. *Biochem J* **2001**; 359(3): 639-49.
- Sonne O.** Receptor-mediated endocytosis and degradation of insulin. *Physiol.rev* **1988**; 68: 1129-1196.
- Sotirios K, Bethanis, Stamatios E, Theocharis.** Leptin in the field of hepatic fibrosis: APivotal or an Incidental Player? *Dig Dis Sci* **2006**; 51: 1685-1696.
- Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer, AFH.** Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet Lond Engl* **2003**; 361: 226-228.
- Staels B, Rubenstrunk A, Noel B, et al.** Hepatoprotective effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonist, GFT505, in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease/ nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* **2013**; 58(6): 1941-52.
- Stefan N, Vojarova B, Funahashi T, et al.** Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* **2002**; 51: 1884-8.
- Steinber HO, Chaker H, Leaming A, Johnson A, Brechtel G, Baron AD.** Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implication for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* **1996**; 97: 2601-2610.
- Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA.** The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* **2001**; 409: 307-312.

Steppan CM, Wang J, Whiteman EL, Birnbaum MJ, Lazar MA. Activation of SOCS-3 by resistin. *Mol Cell Biol* **2005**; 25: 1569-1575.

Stergios A, Polyzos, Jannis ountouras, Christos S. Mantzoros B. Leptin in nonalcoholic fatty liver disease: A narrative review *Metabolism Clinical and Experimental* **2015**; 64: 60-78.

Stryjecki C, Mutch DM. Fatty acid-gene interactions, adipokines and obesity. *Eur J Clin Nutr* **2011**; 65: 285-297.

Svegliati-Baroni G, Saccomanno S, Rychlicki C, Agostinelli L, De Minicis S, Candelaresi C, Faraci G, Pacetti D, Vivarelli M, Nicolini D, Garelli P, Casini A, Manco M, Mingrone G, Risaliti A, Frega GN, Benedetti A, Gastaldelli A. Glucagon- like peptide-1 receptor activation stimulates hepatic lipid oxidation and restores hepatic signalling alteration induced by a high-fat diet in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int* **2011**; 31: 1285-1297

Swellam M, Hamdy N. Association of nonalcoholic fatty liver disease with a single nucleotide polymorphism on the gene encoding leptin receptor. *IUBMB Life*. **2012**; 64(2): 180–6.

Szanto I, Kahn CR. Selective interaction between leptin and insulin signaling pathways in a hepatic cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* **2000**; 97(5): 2355–2360

Szayna M, Doyle ME, Betkey JA, Holloway HW, Spencer RG, Greig NH, et al. Exendin-decelerates food intake, weight gain, and fat deposition in Zucker rats. *Endocrinology* **2000**; 141(6): 1936-1941.

T

Taghibiglou C, Carpentier A, Van Iderstine SC, Chen B, Rudy D, Aiton A, Lewwis GF, Adeli K. Mechanisms of hepatic very low density lipoprotein overproduction in insulin resistance. Evidence for enhanced lipoprotein assembly, reduced intracellular ApoB degradation, and increased microsomal triglyceride transfer protein in a fructose-fed hamster model. *J Biol Chem* **2002** ; 275(12): 8416-8425.

Takata Y, Osawa H, Kurata M. Hyperresistinemia is associated with coexistence of hypertension and type 2 diabetes. *Hypertension* **2008**; 51: 534-539.

Taleb S, Agli AN. Obésité de l'enfant : rôle des facteurs socioéconomiques, obésité parentale, comportement alimentaire et activité physique, chez des enfants scolarisés dans une ville de l'Est algérien. *Cahiers de nutrition et de diététique* **2009** ; 44: 198-206.

Tang-Christensen M, Larsen PJ, Goke R, Fink-Jensen A, Jessop DS, Moller M, Sheikh SP: Central administration of GLP-1-(7-36) amide inhibits food and water intake in rats. *Am J Physiol* **1996**; 271: R848-856.

- Tapper EB, Hunink MG, Afdhal NH, Lai M, Sengupta N.** Cost-Effectiveness Analysis: Risk Stratification of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) by the Primary Care Physician Using the NAFLD Fibrosis Score. *PLoS One* **2016**; 23; 11(2): e0147237.
- Targher G, Marra F, Marchesini G.** Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia* **2008**; 51:1947-53.
- Tartaglia LA, Dembski M, et al.** Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *cell* **1995**; 83(7): 1263-1271.
- Tchernof A, Despres JP.** Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* **2013**; 93: 359-404.
- Temmar M, Labat C, Benkhedda S, Charifi M, Thomas F, Bouafia MT.** Prevalence and determinants of hypertension in Algerian Sahara. *J Hypertens* **2007**; 25: 2218–26.
- Thorens B:** Expression cloning of the pancreatic beta cell receptor for the gluco-incretin hormone glucagon-like peptide 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1992**; 89: 8641-8645.
- Thorens Bernard.** Incrétines, sécrétion d'insuline et diabète *Med Sci* 2003; 19: 860 – 863.
- Thorens B, Porret A, Buhler L, Deng SP, Morel P, Widmann C:** Cloning and functional expression of the human islet GLP-1 receptor. Demonstration that exendin-4 is an agonist and exendin-(9-39) an antagonist of the receptor. *Diabetes* **1993**; 42: 1678-1682.
- Thorp AA, Schlaich MP.** Relevance of sympathetic nervous system activation in obesity and metabolic syndrome. *J. Diabetes Res* **2015**; **2015**: ID 341583, 11 pages.
- Tian F, Zheng Z, Zhang D, He S, Shen J.** Efficacy of liraglutide in treating type 2 diabetes mellitus complicated with non-alcoholic fatty liver disease. *Biosci Rep* **2018**; 38: pii: BSR20181304.
- Tilg H, Diehl AM.** Cytokines dans les stéatohépatites alcooliques et non alcooliques. *N Engl J Med* **2000**; 343: 1467-1476.
- Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, et al,** Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* **2001**; 86(8): 3717-23.
- Tomas E, TS Tsao, AK Saha, HE Murrey, C Zhang Cc, SI Itani, HF Lodish, and NB Ruderman.** Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain : acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2002**; 99: 16309-13.
- Tong J, Prigeon RL, Davis HW, Bidlingmaier M, Tschöp MH, D'Alessio D.** Physiologic concentrations of exogenously infused ghrelin reduces insulin secretion without affecting insulin sensitivity in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab.* **2013**;98:2536-43.

Traxer O, Safar H, Daudon M, Haymann JP. Metabolic syndrome, obesity and urolithiasis. *Prog Urol* **2006**; 16: 418-20.

Trayhurn P. Hypoxia and adipocyte physiology : implication for adipose tissue dysfunction in obesity. *Annual review of nutrition* **2014**; 34: 207-36.

Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* **2004**; 92: 347-355.

Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes* **2003**; 52: 2882-2887.

Tsochatzis EA, Manolakopoulos S, Papatheodoridis GV, Archimandritis AJ. Insulin resistance and metabolic syndrome in chronic liver diseases: old entities with new implications. *Scand J Gastroenterol* **2009**; 44: 6-14.

Turer AT, PE Scherer. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. *Diabetologia* **2012**; 55(9): 2319-2326.

Turton MD, O'Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CM, Meeran K, Choi SJ, Taylor GM, Heath MM, Lambert PD, Wilding JP, Smith DM, Ghatgei MA, Herbert J, Bloom SR: A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* **1996**; 379(6560): 69-72.

U

Bai-Quan An, Lin-Lin Lu, Chen Yuan, Yong-Ning Xin, Shi-Ying Xuan. Leptin Receptor Gene Polymorphisms and the Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Coronary Atherosclerosis in the Chinese Han Population. *Hepat Mon* **2016**; 16 : e35055.

Ugleholdt R, Zhu X, Deacon CF, Ørskov C, Steiner DF, Holst JJ. Impaired intestinal proglucagon processing in mice lacking prohormone convertase 1. *Endocrinology* **2004**; 145: 1349–1355.

Unger RH, Orci L. The role of glucagon in diabetes. *Compr Ther* **1982**; 8: 53-9.

Uysal K, Wiesbrock SM, Marino MM, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature (London)*, **1997**; 389: 610-614.

V

- Vaag AA, Holst JJ, Vølund A, Beck-Nielsen HB.** Gut incretin hormones in identical twins discordant for non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM)—evidence for decreased glucagon-like peptide 1 secretion during oral glucose ingestion in NIDDM twins. *Eur J Endocrinol* **1996**; 135: 425–432.
- VAGUE J.** The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* **1956** ; 4(1): 20-34.
- Vahl TP, Paty BW, et al.** Effects of GLP-1-(7-36) NH₂, GLP-1-(7-37), and GLP-1-(9-36)NH₂ on intravenous glucose tolerance and glucose-induced insulin secretion in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* **2003**; 88(4): 1772-9.
- Vendrell J, El Bekay R, Peral B, Garcia-Fuentes E, Megia A, Macias-Gonzalez M, Fernandez Real J, Jimenez-Gomez Y, Escote X, Pachon G, Simo R, Selva DM, Malagon MM, Tinahones FJ.** Study of the potential association of adipose tissue GLP-1 receptor with obesity and insulin resistance. *Endocrinology* **2011**; 152: 4072–4079
- Verma S, Li SH, Wang CH, Fedak PW, Li RK, Weisel RD, et al.** Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine–endothelial interaction. *Circulation* **2003**; 108: 736–40.
- Verspohl EJ.** Novel therapeutics for type 2 diabetes: incretin hormone mimetics (glucagon-like peptide-1 receptor agonists) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Pharmacol Ther* **2009**; 124:113-138.
- Vestergaard H, Bjorbaek C, Hansen T, Larsen FS, Granner DK, Pedersen O.** Impaired activity and gene expression of hexokinase II in muscle from non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Clin Invest* **1995**; 96:2639-45.
- Villanueva-Penacarrillo ML, Delgado E, Trapote MA, Alcantara A, Clemente F, Luque MA, Perea A, Valverde I:** Glucagon-like peptide-1 binding to rat hepatic membranes. *J Endocrinol* **1995**;146:183-189.
- VilSBoll T, Agerso H, Krarup T, Holst JJ.** Similar elimination rates of glucagon-like peptide-1 in obese type 2 diabetic patients and healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* **2003**; 88:220–224.
- Virally M, Kevorkian J-P, Guillausseau P-J.** Incretines, incrétinomimétiques et inhibiteurs de la DPP-4 : homéostasie glucidique et diabète de type 2. *Serv Med Int* **2008**; 20 : 453-461.
- Visschers RG, Luyer MD, Schaap FG, Olde Damink SW, Soeters PB.** The gut-liver axis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **2013**; 16:576-81.
- Vistisen D., Colagiuri S., Borch-johnsen K.** Bimodal distribution of glucose is not universally useful for diagnosing diabetes. *Diabetes Care*, **2009**; 32: 397-403.
- Vollmer K, Gardiwal H, Menge BA, et al.** Hyperglycemia acutely lowers the postprandial excursions of glucagon-like peptide-1 and gastric inhibitory polypeptide in humans. *J Clin Endocrinol Metab* **2009**; 94:1379–85.

Vuppalanchi R, Marri S, Kolwankar D, et al. Is adiponectin involved in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis? A preliminary human study. *J Clin Gastroenterol* **2005**; 39:237–42.

W

Walder K, Filippis A, Clark S, Zimmet P, Collier GR. leptin inhibits insulin binding in isolated rat adipocytes. *J Endocrinol* **1997**; 155: R5-7.

Wang Y, Egan JM, Raygada M, Nadiv O, Roth J, Montrose-Rafizadeh C: Glucagon-like peptide-1 affects gene transcription and messenger ribonucleic acid stability of components of the insulin secretory system in RIN 1046-38 cells. *Endocrinology* **1995**; 136: 4910-4917.

Wang Y, Lam KS, et al. Post-translational of adiponectin : mechanisms and functional implications. *Biochem J* **2008**; 409(3): 623-633.

Wang MY, Lee Y, Unger RH. Novel form of lipolysis induced by leptin. *J Biol Chem* **1999**; 274: 17541-17544.

Wang H, Peng D-Q. New insights into the mechanism of low high-density lipoprotein cholesterol in obesity. *Lipids Health Dis* **2011**; 10(1):176.

Wang J, Liu R, Hawkins M, Barzilai N et Rossetti L. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* **1998**; 393 (6686): 684-8.

Wei Y, Mojsov S. tissue-specific expression of the human receptor for glucagon-like peptide-I: brain, heart and pancreatic forms have the same deduced amino acid sequences. *FEBS Lett* **1995**; 358(3):219-24.

Wei Y, Rector RS, Thyfault JP, Ibdah JA. Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction. *World J. Gastroenterol. WJG* **2008**; 14: 193-199.

Weir GC, Mojsov S, Hendrick GK, Habener JF. Glucagon like peptide 1 (7-37) actions on endocrine pancreas. *Diabetes* **1989**; 38: 338–42.

Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* **2003**; 112: 1796–808.

Wheeler MB, Lu M, Dillon JS, et al. Functional expression of the rat glucagon-like peptide-I receptor, evidence for coupling to both adenylyl cyclase and phospholipase-C. *Endocrinology* **1993**; 133(1):57-62.

WHO: Waist circumference and waist–hip ratio. Annex A: current uses of waist circumferences and waist–hip ratios, and recommended cutoff points. *Report of a WHO expert consultation. Geneva* **2008**; 34: 8-11.

Wilkinson M, Brown R, Imran SA, Ur E. Adipokine gene expression in brain and pituitary gland. *Neuroendocrinology* **2007**; 86(3):191-209.

Wong VW, Wong GL, Yu J et al. Interaction of adipokines and hepatitis B virus on histological liver injury in the Chinese. *Am J Gastroenterol* **2009**; 105:132-8.

Wong VW, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Li MK, Chan HY, Chim AM, Yu J, Sung JJ, Chan HL. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut* **2010**; 59: 969–974.

Wu T, Bound MJ, Standfield SD, Bellon M, Young RL, Jones KL, Horowitz M, Rayner CK. Artificial sweeteners have no effect on gastric emptying, glucagon-like peptide-1, or glycemia after oral glucose in healthy humans. *Diabetes Care* **2013**; 36:e202–e203

Wu T, Trahair LG, Bound MJ, Deacon CF, Horowitz M, Rayner CK, Jones KL. Effects of sitagliptin on blood pressure and heart rate in response to intraduodenal glucose infusion in patients with Type 2 diabetes: a potential role for glucose-dependent insulinotropic polypeptide? *Diabet Med* **2015**; 32(5):595-600.

Wu T, Zhao BR, Bound MJ, Checklin HL, Bellon M, Little TJ, Young RL, Jones KL, Horowitz M, Rayner CK. Effects of different sweet preloads on incretin hormone secretion, gastric emptying, and postprandial glycemia in healthy humans. *Am J Clin Nutr* **2012**; 95:78–83

X

Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KSL, Cooper GJS. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease in mice. *J Clin Invest* **2003**; 112:91–100.

Xu S, Yang G, Yang M, Li S, Liu H, Li L. Elevated adipose triglyceride lipase in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus with hypertension. *Am J Med Sci* **2011**; 342: 452-5.

Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S. exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes* **1999**; 48: 2270-6.

Y

Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Outeki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* **2003**; 423: 762-9.

Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura

S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* **2002**; 8: 1288-95.

Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* **2001**; 7(8): 941-6.

Yilmaz Y, Senates E, Yesil A, Ergelen R, Colak Y. Not only type 2 diabetes but also prediabetes is associated with portal inflammation and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Complications* **2014**; 28: 328-31.

Yogosawa S, Mizutani S, Ogawa Y, Izumi T. Activin Receptor-like Kinase 7 Suppresses Lipolysis to Accumulate Fat in Obesity Through Downregulation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ and C/EBP α . *Diabetes* **2013**; 62:115-23.

Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishkawa J, Matsuyama A, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Tenner AJ, Tomiyama Y, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* **2000**; 96: 1723-1732.

Yoon D, Lee SH, Park HS, Lee JH, Park JS, et al. Hypoadiponectinemia and insulin resistance are associated with nonalcoholic fatty liver disease. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 421-426.

Yoshihiro Kamada, Tetsuo Takehara, Norio Hayashi. Adipocytokines and liver disease. *J Gastroenterol* **2008**; 43:811-822.

Yoshimatsu H. Heterozygosity for leptin receptor (fa) accelerates hepatic triglyceride accumulation without hyperphagia in Zucker rats. *Obes Res Clin Pract* **2009**; 3(1): 29–34

Young RL, Chia B, Isaacs NJ, Ma J, Khoo J, Wu T, Horowitz M, Rayner CK. Disordered control of intestinal sweet taste receptor expression and glucose absorption in type 2 diabetes. *Diabetes* **2013**; 62: 3532–3541

Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J Hepatol* **2019**; 70(3): 531-544.

Z

Zarrinpar A, Loomba R. Review article: the emerging interplay among the gastrointestinal tract, bile acids and incretins in the pathogenesis of diabetes and non alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* **2012**; 36:909-21.

Zelber-Sagi S, Lotan R, Shlomai A, Webb M, Harrari G, Buch A, Nitzan Kaluski D, Halpern Z, Oren R. Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a seven-year prospective follow-up. *J Hepatol* **2012**; 56 : 1145-1151.

Zeng W, Pirzgalska RM, Pereira MMA, Kubasova N, Barateiro A, Seixas E, Lu Y-H, Kozlova A, Voss H, MMartins GG, et al. Sympathetic neuro-adipose connections mediate leptin-driven lipolysis. *Cell* **2015**; 163: 84-94.

Zhang HH, Halbleib M, Ahmed F, Manganiello VC, Greenberg AS. Tumor necrosis factor –alpha stimulates lipolysis in differentiated human adipocytes through activation of extracellular signal-related kinase and elevation of intracellular cAMP. *Diabetes* **2002**; 51: 2929-2935.

Zhang L, Keung W, Samokhvalov V, Wang W, Lopaschuk GD. Role of fatty acid uptake and fatty acid beta-oxidation in mediating insulin resistance in heart and skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta* **2010**; 1801:1-22.

Zhang X, Renehan WE, Fogel R: Vagal innervation of the rat duodenum. *J Auton Nerv Syst* **2000**; 79:8-18.

Zhou YJ, Zhang ZS, Nie YQ, Cao J, Cao CY, Li YY. Association of adiponectin gene variation with progression of nonalcoholic fatty liver disease: a 4-year follow-up survey. *J Dig Dis* **2015**;16:601–609

Zhu X, Zhou A, Dey A, Norrbom C, Carroll R, Zhang C, Laurent V, Lindberg I, Ugleholdt R, Holst JJ, et al. Disruption of PC1/3 expression in mice causes dwarfism and multiple neuroendocrine peptide processing defects. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2002**; 99: 10293–10298.

Zou CC, Liang L, Hong F, Fu JF, Zhao ZY. Serum adiponectin, resistin levels and non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Endocr J.* **2005**; 52(5):519–24.

RESUME de la thèse de doctorat 3^{ème} cycle de **Mlle Chellali souad** – 2019

Titre de la thèse : **RELATION DIABETE DE TYPE 2 - INCRETINES : Evaluation des effets cardiometaboliques du Glucagon Like Peptide -1 chez le patient diabétique Algérien**

Directeur de Thèse : Professeur EA. KOCEIR

Introduction : Un diabète de type 2 (DT2) associé à une stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) aggrave et majore le risque cardiovasculaire. Des relations complexes et subtiles s'installent entre la dysfonction hépatique et l'hyperactivité du tissu adipeux. Elles sont médiées par l'insulinorésistance, les dyslipidémies et l'inflammation. Il a été mis en évidence plus récemment le rôle des incrélines, dont le GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) dans ces relations. **Objectif** : Le but de cette étude est d'identifier des liens entre le profil plasmatique du GLP-1 et les marqueurs du syndrome métabolique d'une part, et les adipocytokines (leptine, adiponectine, résistine, TNF α et IL-6) d'autre part, chez des sujets diabétiques atteints ou non de NAFLD. **Sujets et Méthodes** : L'étude a été menée sur une cohorte de 320 sujets adultes répartis en quatre groupes : stéatosiques (NAFLD), diabétiques (DT2), diabétiques-stéatosiques (NAFLD+DT2) et témoins. Chez l'ensemble des sujets, la présence d'un syndrome métabolique selon les critères de la NCEP/ATPIII a été recherchée. L'insulinorésistance a été évaluée par le modèle HOMA. Les paramètres métaboliques ont été déterminés sur automate Cobas[®]. Les adipocytokines ont été dosées par méthode immuno-enzymatique sur lecteur Elisa human - Biotek ELX 800. La NAFLD a été confirmée par échographie abdominale et par histologie sur biopsie hépatique. Le GLP-1 plasmatique a été mesuré à jeun et en post-prandial par méthode Elisa. **Résultats** : Les résultats montrent que l'insulinorésistance (Homa-IR) est présente dans tous les groupes. Le Homa-IR est associé négativement à la déplétion plasmatique du GLP-1 dans les groupes NAFLD, DT2 et NAFLD+DT2. Les concentrations d'adiponectine, ainsi que celles du GLP-1, sont diminuées dans tous les groupes alors que les concentrations de leptine, de résistine, du TNF α et de l'IL-6 présentent une relation inverse au GLP-1. **Conclusion** : Cette étude suggère que le GLP-1 plasmatique peut être considéré comme un véritable biomarqueur de transition et d'évolution entre la NAFLD et le DT2. Le GLP-1 reflète fidèlement les statuts métaboliques et inflammatoires, à la fois chez des sujets seulement stéatosiques ou seulement diabétiques, avant le stade compliqué du diabète stéatosique.

Mots clés : NAFLD, diabète de type 2, Glucagon-Like Peptide-1, adipocytokines, insulinorésistance, syndrome cardiometabolique

ABSTRACT de la thèse de doctorat 3^{ème} cycle de **Mlle CHELLALI Souad** – 2019

Thesis title: DIABETES TYPE 2 - INCRETINES RELATIONSHIP: Evaluation of Cardiometabolic Effects of Glucagon Like Peptide -1 in Algerian Diabetic Patients.

Supervisor: Professor EA. KOCEIR

Introduction: Type 2 diabetes (T2DM) associated with Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) increases cardiovascular risk. Complex and subtle connections are established between hepatic dysfunction and adipose tissue hyperactivity. This relationship is mediated by insulin resistance, dyslipidemia and inflammation. Recently incretins have been involved in this connection including GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1). **Objective:** The aim of this study is to establish interactions between the GLP-1 plasma levels and metabolic syndrome clusters and adipocytokines profile (leptin, adiponectin, resistin, TNF α and IL-6) in diabetic subjects with or without NAFLD. **Subjects and Methods:** The study was undertaken on 320 adult subjects divided into four groups: NAFLD, DT2, NAFLD+DT2 and control. In all subjects, the metabolic syndrome clusters was investigated according to the NCEP / ATP III criteria. Insulin resistance was evaluated by the Homa-IR model. The metabolic parameters were determined on Cobas® automated biochemical analysis. The adipocytokines are determined by immunoassay method on Elisa human reader - Biotek ELX 800. The NAFLD has been confirmed by abdominal ultrasound and by histology. Feeding and fasting Plasma GLP-1 was assessed by Elisa method. **Results:** The data revealed that insulin resistance (Homa-IR) is present in all groups. Homa-IR is negatively associated with plasma GLP-1 depletion in the NAFLD, DT2 and NAFLD+DT2 groups. Adiponectin levels are decreased in all groups as for GLP-1. At the opposite, leptin, resistin, TNF α and IL-6 levels show an inverse correlation with GLP-1. **Conclusion:** This study suggests that plasma GLP-1 can be considered as a transition and evolution biomarker between NAFLD and T2D. GLP-1 accurately reflects metabolic and inflammatory status, both in subjects with NAFLD only or with T2D only, before the diabetes - steatosis stage.

Key words: *NAFLD, type 2 diabetes, Glucagon-Like Peptide-1, adipocytokines, insulin resistance, cardiometabolic syndrome*

ملخص لمذكرة الدكتوراه للسيدة: شلالى سعاد - 2019 - مشرف المذكرة: الأستاذ قصير الحاج أحمد بجامعة باب الزوار.

مقدمة: داء السكري من النوع 2 (DT2) المرتبط بمرض الكبد الدهني غير الكحولي (NAFLD) يفاقم ويزيد من خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. علاقات معقدة ودقيقة تحدث بين الخلل الكبدى وفرط النشاط في الأنسجة الدهنية. يتم التوسط بواسطة المقاومة الأنسولينية ، دسليبيديا والالتهاب. في الأونة الأخيرة ، تم تسليط الضوء على دور انكرتين، بما في ذلك GLP-1 (جلوكاجون يشبه الببتيد -1) ، في هذه العلاقات. **الهدف:** الهدف من هذه الدراسة هو تحديد الروابط بين GLP-1 في البلازما وعلامات متلازمة الأيض من جهة، و adipocytokines (leptine ، adiponectine ، TNF α و IL-6) من جهة أخرى ، عند مرضى السكري اللذين يعانون او لا من مرض الكبد الدهني.

المواضيع والأساليب: أجريت الدراسة على مجموعة من 320 شخص بالغ مقسمة إلى أربع مجموعات: ، مرضى مصابين بالكبد الدهني غير الكحولي (NAFLD) ، مرضى السكري من النوع 2 (DT2) ، و مرضى مصابين بالكبد الدهني غير الكحولي و مرضى السكري من النوع 2 (NAFLD + DT2) و الشواهد. عند جميع الاشخاص ، تم البحث عن وجود متلازمة الأيض وفقا لمعايير NCEP/ATPIII. تم تقييم مقاومة الأنسولين بواسطة نموذج HOMA. تم قياس المعايير الايضية باستعمال Cobas®. تم قياس adipocytokines عن طريق إجراء اختبار الانزيم المناعي على قارئ Elisa human - Biotek ELX 800. تم تأكيد الكبد الدهني غير الكحولي بواسطة التصوير بالموجات فوق الصوتية والأنسجة على خزعة الكبد. تم قياس GLP-1 في البلازما بعد الصوم و بعد الأكل بطريقة ELISA. **النتائج:** أظهرت النتائج أن مقاومة الأنسولين (Homa-IR) موجودة في جميع الفئات. يرتبط Homa-IR سلبًا باستنفاد GLP-1 في البلازما في مجموعات NAFLD و DT2 و NAFLD + DT2. انخفضت مستويات Adiponectine و GLP-1 في جميع المجموعات، في حين أن leptine ، TNF α ، و IL-6 ترتبط عكسيا ب GLP-1. **الخلاصة:** تقترح هذه الدراسة أنه يمكن اعتبار GLP-1 في البلازما علامة بيولوجية حقيقية للانتقال والتطور بين NAFLD و DT2. GLP-1 يعكس بدقة الحالة الأيضية والالتهابية ، سواء عند الأشخاص اللذين يعانون من الكبد الدهني أو مرض السكري فقط ، قبل المرحلة المعقدة من مرض السكري و الكبد الدهني معا.

الكلمات الرئيسية: الكبد الدهني غير كحولي، داء السكري من النوع 2 ، الببتيد الشبيه بالجلوكاجون 1 ، اديبوسيتوكينات، مقاومة الأنسولين ، متلازمة القلب والأوعية الدموية

INDEX DES TABLEAUX

Tableau I: Critères du SCM selon l’OMS, la NCEP-ATPIII, l’EGIR, l’IDF et l’ESC/ESH.

Tableau II : Définition du SCM selon l’OMS

Tableau III : Critères de diagnostique du syndrome SCM selon la définition de l’EGIR

Tableau IV : Critères de diagnostique du SCM selon la définition du NCEPATP-III

Tableau V : Critères de diagnostique du syndrome SCM selon la définition de l’AAACE

Tableau VI : Critères de diagnostique du syndrome SCM selon la définition de l’AHA.

Tableau VII : Critères de diagnostique du syndrome SCM selon la définition de l’IDF

Tableau VIII : Valeurs du tour de taille et origine ethnique

Tableau IX : Critères diagnostiques du SCM selon la définition harmonisée de l’OMS

Tableau X : Tour de taille selon le continent et les définitions du syndrome SCM.

Tableau XI : Critères pour le diagnostic du diabète selon l’ADA

Tableau XII : Profil anthropométrique des patients NAFLD, DT2 et NAFLD + DT2

Tableau XIII : Profil métabolique des patients NAFLD, DT2 et NAFLD + DT2

Tableau XIV : Profil des adipokines chez les patients NAFLD, DT2 et NAFLD + DT2

Tableau XV: Profil des cytokines pro inflammatoires chez les patients NAFLD, DT2 et NAFLD + DT2

INDEX DES FIGURES

- Figure 1.** Voies de signalisation de l'insuline
- Figure 2.** Modèle simplifié de la signalisation intracellulaire de la molécule d'insuline
- Figure 3.** Relation insulino-résistance diabète de type 2 : *Rôle de la lipase hormonosensible*
- Figure 4.** Glycorégulation : *Rôle du gradient hormonal, insuline/glucagon*
- Figure 5.** *Rôle du Cycle glucose / acide gras* dans la physiopathologie du DT2
- Figure 6.** Schéma de la biosynthèse de GLP-1
- Figure 7:** Mécanismes de sécrétion directe de GLP-1
- Figure 8 :** Mécanisme de sécrétion indirecte de GLP-1
- Figure 9 :** Signalisation du récepteur GIP / GLP-1 et régulation de la sécrétion d'insuline induite par le glucose.
- Figure 10 :** Effets physiologiques des incrétines : Rôle du Glucagon Like Peptide 1
- Figure11 :** Deux types de NAFLD : *stéatose microvacuolaire* et *stéatose macrovacuolaire*
- Figure 12 :** Sources d'acides gras stockés dans le foie et sécrétés via les lipoprotéines chez les patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique
- Figure 13 :** Signalisation de la leptine
- Figure 14 :** L'action de la leptine sur le métabolisme des lipides intramyocellulaires
- Figure 15 :** Principales voies de signalisation de l'adiponectine
- Figure 16 :** Conséquences de l'activation de l'AMP kinase par l'adiponectine
- Figure 17 :** Voies de signalisation de TNF- α
- Figure 18 :** Activation de la voie de signalisation STAT3 par l'IL6
- Figure 19 :** Variation des taux de GLP-1 à jeun et postprandial chez les sujets NAFLD, DT2 et NAFLD+DT2.
- Figure 20 :** Variations des taux de leptine chez les sujets NAFLD, DT2 et NAFLD+DT2
- Figure 21 :** Variations des taux de l'adiponectine chez les sujets NAFLD, DT2 et NAFLD+DT2
- Figure 22 :** Variations des taux de la résistine chez les sujets NAFLD, DT2 et NAFLD+DT2
- Figure 23 :** Variations des cytokines pro-inflammatoires chez les sujets NAFLD, DT2 et NAFLD+DT2
- Figure 24 :** Résistance à la leptine et l'insulino-résistance
- Figure 25 :** SOCS3 en tant que suppresseur potentiel de la signalisation de la leptine hépatique et de l'insuline.
- Figure 26 :** Rôle de l'adiponectine dans le développement de la NASH.
- Figure 27 :** Activation de la voie de signalisation par l'IL-6 et TNF- α .
- Figure 28 :** IL-6 et insulino-résistance

LISTE DES TRAVAUX PRESENTES A L'APPUI DE CETTE THESE

PUBLICATION INTERNATIONALE (WOS)

S. Chellali, A. Boudiba, L. Griene, EA. Koceir. *Incretins-adipocytokines interactions in type 2 diabetic subjects with or without non-alcoholic fatty liver disease: Interest of GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) as a modulating biomarker.* *Ann Biol Clin* 2019; 76(3):313-325. IF: 0.401. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29661746>

PUBLICATIONS INTERNATIONALES (PROCEEDING)

S. Azzoug, **S. Chellali**, FZ. Boudissa, EA. Koceir, D. Meskine, F. Chentli. Glucose Abnormalities in Hypothyroidism. *International Journal of Clinical Case Reports*, 8(3): 10-13 (doi: 10.5376/ijccr.2018.08.0003). <http://biopublisher.ca/index.php/ijccr/article/view/3467>

S. Azzoug, F. Chentli, **S. Chellali**, FZ. Boudissa, EA. Koceir. Hyperglycaemia in hypothyroidism. *Endocrine Abstracts* (2014) 35 P1011 | DOI: 10.1530/endoabs.35.P1011. <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0035/ea0035P1011.htm>.

COMMUNICATIONS NATIONALES

S. Azzoug, **S. Chellali**, FZ. Boudissa, F. Chentli, **EA. Koceir**. Hyperglycémie et hypothyroïdisme. Thème: Diabète du sujet jeune. 15^{ème} congrès national de la Société Algérienne de Diabétologie, 22 – 24 Novembre 2013, Hôtel Sheraton, Alger.

S. Azzoug, **S. Chellali**, FZ. Boudissa, **EA. Koceir**, F. Chentli. Anomalies glucidiques au cours de l'hypothyroïdie. Thème: Diabète du sujet jeune. 15^{ème} congrès national de la Société Algérienne de Diabétologie, 22 – 24 Novembre 2013, Hôtel Sheraton, Alger.