



Faculté de médecine

Année 2017 /2018

THESE

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'état

Par

Catinca-Raluca IANCU

Née le 29 Septembre 1987 à Oltenița, Roumanie

Particularités cliniques et biologiques du tissu adipeux dans l'obésité associée au diabète de type 2

Présentée et soutenue publiquement le 18 octobre 2018 devant un jury composé de :

Président du jury : Professeur Pierre-Henri DUCLUZEAU, Unité d'Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition, PH, CHU de Tours

Membres du jury :

Professeur Jean-Pierre LEBEAU, Médecine Générale, PU Faculté de Médecine de Tours

Professeur Christian ANDRES, Laboratoire de Biologie et Biochimie Moléculaire, Faculté de Médecine de Tours

Docteur Diane DUFOUR, Biophysique et Médecine Nucléaire In-Vitro, PH, CHU de Tours



UNIVERSITE DE TOURS

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr Denis ANGOULVANT, Pédagogie
Pr Mathias BUCHLER, Relations internationales
Pr Hubert LARDY, Moyens – relations avec l'Université
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, Médecine générale
Pr François MAILLOT, Formation Médicale Continue **Pr Patrick VOUREC'H**, Recherche

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr André GOUAZE - 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON - **Pr Philippe ARBEILLE** - **Pr Catherine BARTHELEMY**
Pr Christian BONNARD - **Pr Philippe BOUGNOUX** - **Pr Alain CHANTEPIE**
Pr Pierre COSNAY - **Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL**
Pr Loïc DE LA LANDE DE CALAN - **Pr Alain GOUDEAU**
Pr Noël HUTEN - **Pr Olivier LE FLOCH** - **Pr Yvon LEBRANCHU**
Pr Elisabeth LECA - **Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ**
Pr Gérard LORETTE _ **Pr Roland QUENTIN**
Pr Alain ROBIER **Pr Elie SALIBA**

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – **A. AUDURIER** – **A. AUTRET** – **P. BAGROS** – **P. BARDOS** – **J.L. BAULIEU** – **C. BERGER** – **JC. BESNARD** – **P. BEUTTER** – **P. BONNET** – **M. BROCHIER** – **P. BURDIN** – **L. CASTELLANI** – **B. CHARBONNIER** – **P. CHOUTET** – **T. CONSTANS** – **C. COUET** - **J.P. FAUCHIER** – **F. FETISSOF** – **J. FUSCIARDI** – **P. GAILLARD** – **G. GINIES** – **A. GOUAZE** – **J.L. GUILMOT** – **M. JAN** – **J.P. LAMAGNERE** – **F. LAMISSE** – **Y. LANSON** – **J. LAUGIER** – **P. LECOMTE** – **E. LEMARIE** – **G. LEROY** – **Y. LHUINTRE** – **M. MARCHAND** – **C. MAURAGE** – **C. MERCIER** – **J. MOLINE** – **C. MORAINÉ** – **J.P. MUH** – **J. MURAT** – **H. NIVET** – **L. POURCELOT** – **P. RAYNAUD** – **D. RICHARD-LENOBLE** – **J.C. ROLLAND** – **D. ROYERE** - **A. SAINDELLE** – **J.J. SANTINI** – **D. SAUVAGE** – **D. SIRINELLI** – **B. TOUMIEUX** – **J.**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et

	de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation
chirurgicale, médecine d'urgence	
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire

THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien	Soins palliatifs
POTIER Alain	Médecine Générale
ROBERT Jean	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David	Physiologie
BARBIER Louise.....	Chirurgie digestive
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERTRAND Philippe	Biostat., informatique médical et technologies de communication
BRUNAULT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
GUILLON Antoine	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire

REROLLE Camille Médecine légale
 ROUMY Jérôme Biophysique et médecine nucléaire
 SAUTENET Bénédicte Néphrologie
 TERNANT David Pharmacologie fondamentale,
 pharmacologie clinique
 ZEMMOURA Ilyess Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia Neurosciences
 BOREL Stéphanie Orthophonie
 DIBAO-DINA Clarisse Médecine Générale
 MONJAUZE Cécile Sciences du langage - orthophonie
 PATIENT Romuald..... Biologie cellulaire
 RENOUX-JACQUET Cécile Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

RUIZ Christophe Médecine Générale
 SAMKO Boris Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ AyacheDirecteur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
 CHALON SylvieDirecteur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
 COURT Y YvesChargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
 DE ROCQUIGNY Hugues Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
 ESCOFFRE Jean-MichelChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
 GILOT PhilippeChargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
 GOUILLEUX FabriceDirecteur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
 GOMOT MarieChargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
 HEUZE-VOURCH NathalieChargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
 KORKMAZ BriceChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
 LAUMONNIER FrédéricChargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
 LE PAPE AlainDirecteur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
 MAZURIER FrédéricDirecteur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
 MEUNIER Jean-ChristopheChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
 PAGET ChristopheChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
 RAOUL WilliamChargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
 SI TAHAR MustaphaDirecteur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
 WARDAK ClaireChargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire Orthophoniste

GOUIN Jean-Marie Praticien Hospitalier PERRIER Danièle

..... Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle Praticien Hospitalier MAJZOUB

Samuel..... Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice Praticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers
condisciples et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la
probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais
un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas
ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront
confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à
favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à
leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à
mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si
j'y manque.

Vu, le Directeur de Thèse :

Pr Jean-Pierre Lebeau

PUMG – Directeur du Département

Département Universitaire de Médecine Générale

A handwritten signature in dark ink, consisting of a large, stylized loop and a long, sweeping horizontal stroke extending to the right.

Vu, Le Doyen de la Faculté de Médecine de Tours

Le

Sommaire

I. Introduction Générale	
I.1. Origine embryonnaire et rôle du tissu adipeux	11
I.2. Histophysiologie de l'adipocyte	12
I.3. Répartition des différents types de tissus graisseux	13
I.4. Rôle des acides gras libres dans la distribution compartimentale du tissu graisseux	14
I.5. Facteur génétique associé à l'obésité	14
I.6. Facteur environnemental associé à l'obésité	15
I.7. Fonction sécrétoire adipocytaire. Sécrétion de leptine	16
I.8. Sécrétion d'adiponectine	17
I.9. Réglage de la balance des apports alimentaires	18
I.10. Obésité et insulino-résistance	18
I.11. Statut pro inflammatoire associé à l'obésité chez le sujet diabétique de type 2	20
II. Objectif	
II.1. Hypothèses de recherche	21
II.2. Objectif de recherche	21
III. Matériel et méthodes	
III.1. Population	22
III.2. Données cliniques et anthropométriques	23
III.3. Données biochimiques	23
III.4. Détermination de l'intensité du métabolisme oxydatif	24
III.5. Détermination des taux sériques de protéines	24
III.6. Analyse statistique	24
III.7. Aspects éthiques	24
IV. Résultats	
IV.1. Données cliniques et anthropométriques	25
IV.2. Données biochimiques	26
IV.3. Taux sériques d'insuline, proinsuline, adiponectine, leptine et peptide C	27
IV.4. Intensité du métabolisme oxydatif	32
V. Discussions	34
VI. Conclusions	37
Abréviations	38
Références	40

I. Introduction générale

I.1. Origine embryonnaire et rôle du tissu adipeux

Le tissu adipeux représente un type distinct de tissu conjonctif laxo d'origine mésenchymateuse, spécialisé en stockage énergétique au niveau cellulaire. Les cellules adipeuses ou adipocytes ont un contenu graisseux de pH neutre, le triacylglycérol ou triglycérides. Le tissu adipeux est très étendu en masse représentant en moyenne 15-20% de masse corporelle chez l'homme normo pondéral et en moyenne 20-25% chez la femme normo pondérale.

Comparativement aux différents autres systèmes de stockage énergétique représentés par le foie et le muscle squelettique qui stockent le glycogène, les adipocytes stockent des molécules de graisse qui ont une densité moins importante mais un niveau calorique plus important (9.3 kcal pour un gramme des triglycérides par rapport à 4.1 kcal pour un gramme des carbohydrates). Les adipocytes constituent donc un des plus efficaces systèmes de stockage énergétique. Divers rôles adaptatifs bénéfiques sont attribués au tissu adipeux :

- Rôle compensateur énergétique, limitant la mobilisation des réserves en glycogène utilisés en priorité en activités physiques intenses
- Rôle thermo isolant corporel
- Rôle morpho fonctionnel
- Rôle de protection et de soutien des organes vitaux (V. Atanasiu Biochimie clinique 2006).

Le tissu adipeux a été longtemps considéré un tissu inerte et son accumulation en excès représentait un excédent pondéral anodin. En outre, à certaines époques l'excès pondéral faisait un véritable idéal esthétique, de santé et bien-être avec un rôle protecteur dans un contexte de précarité, maladies et conditions climatiques défavorables. Ce concept disparaît progressivement face au développement de l'agriculture et l'industrialisation.

Actuellement l'obésité est reconnue comme une pathologie latente associée à plus de 10 affections, selon l'Organisation Mondiale de Santé : diabète non-insulino-dépendant, hypertension artérielle ou HTA, athérosclérose, infarctus du myocarde, cardiopathie ischémique, accidents vasculaires cérébraux, syndrome d'apnée du sommeil, baisse d'acuité visuelle, insuffisance circulatoire veineuse, lésions d'arthrose des hanches, arthrose des genoux et discarthrose vertébrale, cancer de l'estomac, cancer du rein, de la prostate, chez l'homme et cancer du sein ou de l'utérus chez la femme.

Les dépenses de santé par l'Assurance Maladies sont estimées supérieures à 5,8 millions d'euros/an pour la prise en charge médicale des maladies et complications associés à l'obésité (www.senat.fr), toutefois l'objectif de prévenir et en fonction des cas, traiter l'obésité est loin d'être simple.

I.2. Histophysiologie de l'adipocyte

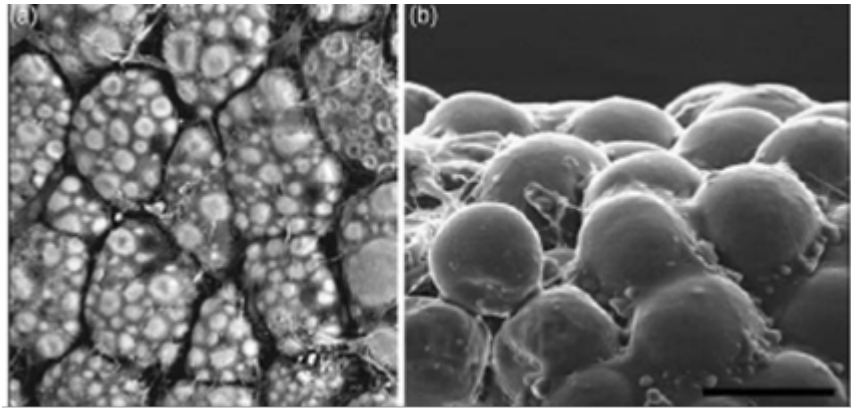


Figure 1. Tissu adipeux multiloculaire(a) et uniloculaire(b) au microscope électronique

Contrairement à l'hypothèse ancienne selon laquelle l'adipocyte blanc (représentant le tissu adipeux uniloculaire) est une forme résultante de l'adipocyte brun (représentant le tissu adipeux multiloculaire), les recherches cytologiques démontrent que les origines cellulaires des deux types différents d'adipocytes sont aussi différentes que leurs fonctions.

Tous les adipocytes dérivent du feuillet mésodermique mais l'adipocyte brun exprime le marqueur cellulaire Myf5 au niveau de sa surface cellulaire suggérant une origine commune avec les fibres musculaires striées. En plus les cellules musculaires présentant le facteur de transcription PRDM16 peuvent être converties en cellules adipeuses brunes et inversement. Le tissu adipeux brun a un rôle primordial dans la thermogénèse.

Le tissu adipeux blanc constitue une réserve d'énergie pour l'organisme. Il a aussi une fonction de soutien, protection des organes vitaux. Il est localisé autour des organes vitaux, au niveau sous-cutané hypodermique sauf dans les régions suivantes : pavillon auriculaire, paupières, pénis, scrotum etc. La couleur du tissu adipeux blanc (uniloculaire) varie du blanc au jaune, en fonction de la quantité des caroténoïdes dissolues dans les gouttes de graisse du contenu cytoplasmique des cellules.

Chez l'enfant le tissu adipeux blanc est disposé de façon uniforme dans tout le corps. Progressivement avec la croissance le tissu va modifier sa distribution, modulée par les hormones sexuelles et par les stéroïdes qui contrôlent l'accumulation des graisses et sont responsables de la différenciation constitutionnelle corporelle chez l'individu. In vivo les cellules se présentent sous forme polyédrique mesurant 50-150 micromètres en diamètre. Au microscope optique le noyau apparaît aplati et marginalisé par la vacuole au contenu lipidique, aspect ressemblant à une "chevalière" ("signet ring").

I.3. Répartition des différents types d'obésité

En fonction de la région visée, la graisse se classifie en graisse péri viscérale et non péri viscérale. Les modalités de stockage sont différentes selon cette classification.

Les cellules du tissu adipeux péri viscéral augmentent leur volume cellulaire lors des différentes étapes du développement corporel et en contexte post-opératoire après une abdominoplastie. Le tissu adipeux péri viscéral a un rôle de dépôt énergétique de court terme. L'obésité associée à cette répartition péri-viscérale (obésité hypertrophique) se manifeste chez l'adulte par une distribution tronculaire. Elle est associée à des complications cardiovasculaires.

Le tissu adipeux non péri-viscéral ou sous-cutané se développe par multiplication du nombre des adipocytes de dimensions similaires quand les gouttes de tri oléine cytoplasmique atteignent la stabilité thermodynamique. Le processus de transformation pré adipocytaire en adipocyte mature est suivi par la division et multiplication adipocytaire (Thomou T., 2010). Il a une fonction de dépôt à longue terme. L'obésité associée à cette répartition sous-cutanée se caractérise par un grand nombre d'adipocytes (obésité hyper-cellulaire). Elle débute typiquement à l'enfance avec des valeurs d'IMC (indice de masse corporelle) très élevées, supérieures à 40 kg/m².

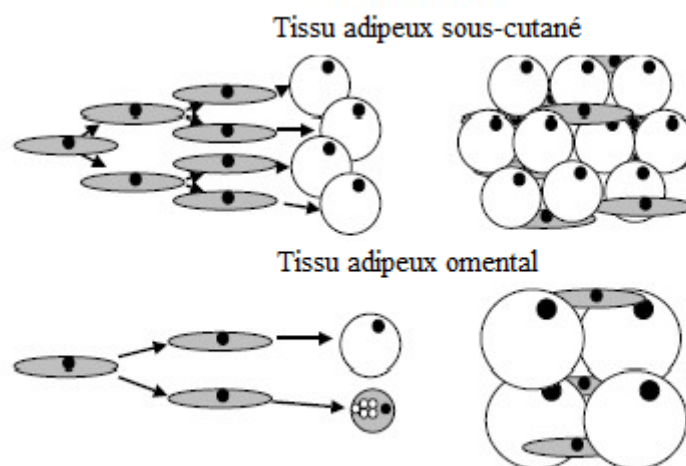


Figure 2. Transformation cellulaire de l'adipocyte

Un étude scientifique réalisé sur un groupe de 280 sujets d'ethnie indienne originaires de Pima observe que l'augmentation du tissu graisseux de la région abdominale est associée à l'hyperinsulinisme, l'insulinorésistance (Weyer C., 2000). Il a été trouvé que l'augmentation du volume adipocytaire sous-cutanée abdominale n'associant pas une quantité élevée de graisse corporelle est un facteur prédictif indépendant pour le diabète ainsi que pour l'insulinorésistance et la réponse sécrétoire aiguë insulinaire (Weyer C., 2000).

Depuis 1947 Vague observe que l'obésité androïde de type tronculaire est associée à un profil métabolique plus à risque comparé au profil gynoïde. Ces observations cliniques ont été élargies par

des études prospectives qui utilisent comme mesure la circonférence de la taille (CT) et le ratio circonférence taille/ circonférence hanches (CT/CH) et montrent une relation statistique entre l'incidence du diabète et la CT et le ratio CT/CH. Les méta-analyses récentes montrent que l'IMC, la CT et le ratio CT/CH sont associées de la même manière avec l'incidence du diabète de type 2.

I.4. Rôle des acides gras libres dans la distribution compartimentale du tissu graisseux

Le processus physiologique de recyclage des acides gras libres (AGL) est indépendant de celui qui recycle la lipoprotéine VLDL cholestérol et les triglycérides médié par une lipoprotéine-lipase. Avant leur oxydation, les acides gras libres sont activés dans la membrane mitochondriale externe par des acyl-CoA synthétases qui les transforment en thioesters d'acyl-CoA, composés riches en énergie. Il est supposé que les AGL pourraient être impliqués dans le processus de répartition du tissu gras chez les femmes. Une valeur élevée d'AGL chez les femmes obèses a été retracée au niveau adipocytaire de la région inférieure du corps, suggérant que la répartition des AGL pourrait favoriser l'accumulation de tissu adipeux dans la partie inférieure du corps (Tchernoff 2010).

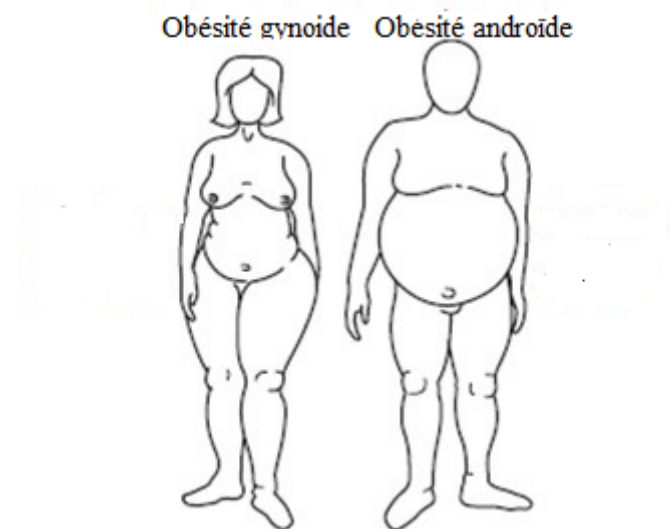


Figure 3. Types de distribution morphologique chez le sujet obèse

I.5. Facteur génétique associé à l'obésité

Plus de 300 gènes marqueurs ont été associés aux phénotypes humains de l'obésité. Les gènes sont divisés en deux catégories : il y a des variantes géniques rares avec un impact majeur et variantes géniques communes ayant un moindre impact sur le phénotype de l'obésité. (Rosmond R. ,2004).

Quelques variantes monogéniques sont considérées capables de prédisposer à l'obésité. Elles qui vont affecter le circuit de feed-back de leptine à l'hypothalamus au niveau structural de la molécule de

leptine, de son récepteur ainsi que le récepteur proopiomélanocortinique (POMC). Ce type d'obésité est rarement retrouvé dans la population générale selon les données scientifiques actuelles. Il a été identifié dans certains cas de consanguinité et présente un phénotype distinct des dysfonctionnements hypothalamiques et pituitaires par mécanisme de transmission autosomale récessive.

Dans la population générale l'obésité est une association multifactorielle. De point de vue génique, plus de 30 anomalies géniques sont suspectées d'être responsables de l'obésité. (Rosmond R. 2004). Identifier les causes et les mécanismes génétiques communes d'obésité fait encore l'objet des recherches scientifiques : en scannant le génome des différentes populations ethniques on a localisé des loci majeurs des chromosomes 2, 5, 10, 11, 20. Cela suggère que les individus présentant un cluster génique pourraient accumuler un effet combiné génique se traduisant par un gain pondéral excessif (Rosmond R. ,2004).

I.6. Facteur environnemental associé à l'obésité

Une série de caractéristiques psychosociales est impliquée dans le maintien du poids corporel. L'anxiété et la dépression sont des facteurs de risque liés à l'obésité tant chez l'homme que chez la femme. La consommation excessive d'alcool et du tabac est un facteur d'augmentation de la distribution viscérale grasseuse. Le niveau socioéconomique défavorable est associé de façon importante à l'incidence de l'obésité. Parmi les critères environnementaux socio-économiques défavorables se retrouvent : grandir dans une famille monoparentale ou dans une institution d'état, l'isolement, la pauvreté, le niveau limité d'éducation et les conditions de travail précaires. (Rosmond R. 2004).

L'impact environnemental psychosocial peut être observé également chez les primates. Il a été retrouvé que les singes ayant un statut social inférieur (subordonné) sont susceptibles d'avoir une distribution préférentiellement viscérale de la graisse, ainsi qu'une série d'affections associées dont l'athérosclérose coronarienne. Dans ce contexte, les femelles cynomolgus (macaque) qui présentent un degré d'adiposité péri viscérale plus élevé ont des taux de glycémie et d'insulinémie élevées. Elles ont en même temps une pression artérielle élevée et dyslipidémie en comparaison aux femelles avec un taux inférieur d'adiposité péri viscérale. Ces modèles d'expérimentation sur l'animal mettent en avant la place des facteurs non-génétiques environnementaux dans l'obésité et maladies apparentées au syndrome métabolique (Rosmond R. 2004).

L'altération de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien a un impact majeur sur l'état de santé, par la stimulation altérée de sécrétion glucocorticoïde. Une cortisolémie élevée est associée à une adiposité viscérale élevée, à l'athérosclérose, à l'hypercholestérolémie et à une incidence élevée du diabète de type 2. Le stress interfère avec le fonctionnement de cet axe central qui règle la cortisolémie. Depuis la période prénatale la présence du cortisol en excès peut altérer le développement hippocampique et peut réduire l'efficacité du mécanisme feedback de cortisolémie à l'âge adulte. (Rosmond R. (2004).

L'explication exhaustive du développement de l'obésité inclut donc deux processus :

- Un processus polygénique héréditaire assurant un stockage énergétique optimal
- Un environnement prédisposant par la présence de facteurs de stress divers et adoption d'une hygiène alimentaire inadapté et activité physique insuffisante.

Ainsi, l'étiologie de l'obésité implique la présence de gènes de "bonne qualité" dans un environnement inadapté. (Rosmond R. 2004).

I.7. Fonction sécrétoire adipocytaire. La sécrétion de leptine

Les adipocytokines sécrétées par les cellules adipeuses jouent un rôle essentiel dans la balance métabolique du poids corporel, dont l'altération peut entraîner un développement de l'obésité et des maladies qui lui sont associées.

L'adipocyte à un rôle endocrine, qui sécrète un grand nombre d'adipokines avec des mécanismes propres d'action (leptine, adiponectine, apeline, resistine, visfatine etc.) et aussi des cytokines pro-inflammatoires (IL 6, IL1, TNF alfa). La molécule de leptine (la première adipokine mise en évidence) est libérée dans le sang pour agir principalement au niveau des récepteurs du hypothalamus. Son premier rôle est d'induire la sensation de satiété quand les réserves de stockage en graisse sont suffisantes.

La molécule de leptine est transportée à travers la barrière hémato-encéphalique par un mécanisme saturable qui implique une forme courte « short-splice » du récepteur leptinique (obRa) et probablement par un deuxième mécanisme non entièrement élucidé. D'autres points de passage seront les organes circumventriculaires : le noyaux arqué, l'organe sous-fornical et la zone postrème (arée postréma sous le plancher du 4^{ème} ventricule). Les organes circumventriculaires présentent la caractéristique d'être abondamment vascularisés par de nombreux capillaires fenestrés, cette interface neurovasculaire est perméable à l'entrée des molécules léptiniques dans le cerveau.

Au niveau du système nerveux central, cette adipokine est reconnue par une forme longue du récepteur obRb. Elle déclenche la réduction des apports alimentaires et augmente les dépenses énergétiques ayant comme résultat une diminution de stock en graisse. La plupart des récepteurs obRb sont présents au niveau des noyaux hypothalamiques : arqué, dorsomédial, ventromédial et latéral mais aussi au niveau des noyaux para mamillaires ventraux. Ces récepteurs sont présents aussi dans l'aire tegmentale du tronc cérébral, dans le tractus solitaire et dans la matière grise périaqueducule.

Au niveau du noyau arqué les récepteurs obRb sont représentés par deux populations différentes de neurones : Les neurones orexigènes localisés dans la région médiale qui synthétisent le neuropeptide Y et le peptide agouti-related (Agm) et les neurones anorexigènes localisés dans la région latérale qui expriment la proopiomélanocortine (POMC) et le transcritteur régulateur de cocaïne et amphétaminique (CART). La leptine inhibe les neurones orexigènes NPY Agrp et stimule les neurones anorexigènes POMC/CART. La POMC est activée par l'hormone mélanotrope (α MSH) et l'adréocorticotrophine (ACTH) qui stimulent les récepteurs mélanocortiques MC3 et MC4 induisant la

satiété. L'agrp est l'antagoniste du signal α MSH/ACTH au niveau du récepteur MC4 comme le schéma 1 représente (Schulz C., 2010).

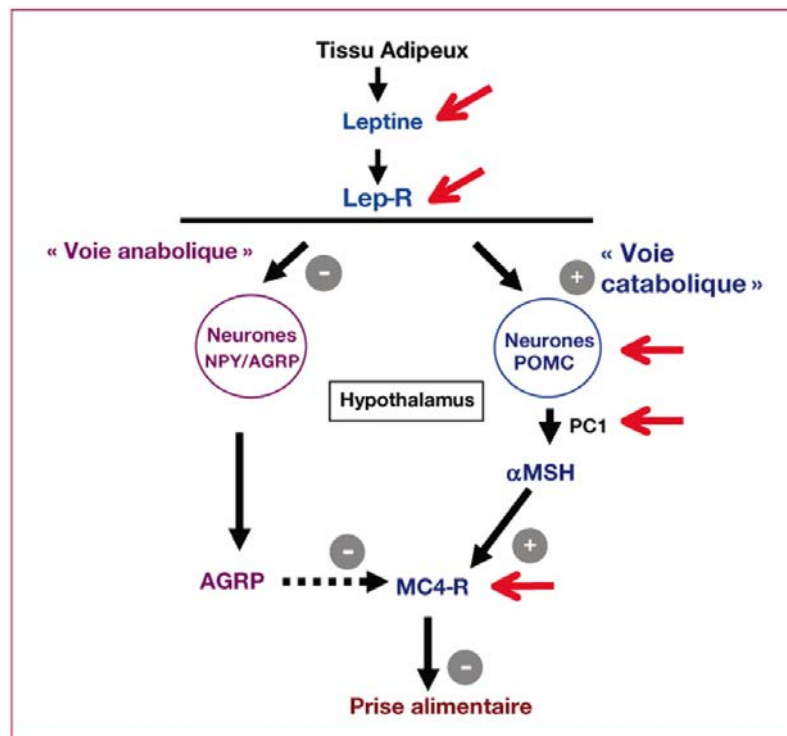


Schéma 1. Circuit de réglage central de la balance énergétique

Les niveaux de leptine sont proportionnels au volume de tissu adipeux, qui a des propriétés de sécrétion similaires à l'insulinosécrétion.

I.8. Sécrétion d'adiponectine

L'adiponectine est une protéine sécrétée par le tissu adipeux blanc en concentrations plasmatiques de l'ordre de picogrammes/ nanogrammes par millilitre sous forme d'homotrimères et hexamères de bas poids moléculaire ou sous forme de complexes à haut poids moléculaire. On suppose actuellement que seule la forme moléculaire complexe serait active biologiquement.

Contrairement à la leptine, l'adiponectine a une tendance à diminuer chez le sujet obèse. Elle est en corrélation négative avec les taux de glycémie et d'insulinémie, les valeurs étant élevées en période de jeûne alimentaire. On considère l'adiponectine comme un paramètre biologique de réglage métabolique d'origine centrale (Schulz C., 2010)

Le déficit en adiponectine est associé à l'insulinorésistance et l'hyperlipidémie. Il augmente la susceptibilité d'apparition des lésions vasculaires et de l'athérosclérose. L'administration expérimentale de thiazolidindione afin d'obtenir un effet insulino-sensibilisant a élevé le taux d'adiponectine de haut poids moléculaire chez les rongeurs et chez les humains. Deux types de récepteurs ont été mis en évidence : AdipoR1 et AdipoR2 exprimés au niveau tissulaire périphérique et au niveau du système nerveux central principalement hypothalamus, retrouvé aussi au niveau du

tronc cérébral. L'analyse immunohistochimique met en évidence une colocalisation AdipoR1 et obRb au noyau arqué (ARC) des rongeurs, ainsi que la présence AdipoR1 et AdipoR2 dans les neurones anorexigènes POMC/CART et NPY/Agrp (Schulz C., 2010).

Seules les formes trimériques et de bas poids moléculaire ont été isolées du liquide céphalo-rachidien (LCR) chez les rongeurs ainsi que chez l'humain, suggérant que l'adiponectine de haut poids moléculaire ne peut pas traverser la barrière hémato-encéphalique. Il est possible que l'adiponectine du LCR soit synthétisée au niveau du système nerveux central (il n'existe pas d'étude certifiées dans ce sens). Le tissu adipeux est le plus grand producteur d'adiponectine. (Schulz C., 2010).

Les résultats des études sur l'action de l'adiponectine sur l'homéostasie énergétique sont controversés. Une étude montre que l'adiponectine augmente les dépenses énergétiques. Une étude différente suggère que l'adiponectine diminue l'apport alimentaire via AdipoR1 qui active le système JAK2 et STAT3, ainsi que d'autres récepteurs IRS1/2, ERK, Akt, FOXO1, mécanismes communs aux voies de signalisation utilisés dans la production d'insuline et de leptine. L'administration par voie veineuse périphérique d'adiponectine augmente probablement le processus d'oxydation des AGL. Il n'y a pas d'effet ressenti sur l'appétit ni sur l'apport alimentaire (Schulz C., 2010).

I.9. Réglage de la balance des apports alimentaires

L'apolipoprotéine E (apoE) est présente au niveau hypothalamique. Les données scientifiques (obtenues par l'injection intra-cérébro-ventriculaire d'apoE) montrent qu'elle diminue l'apport alimentaire par un mécanisme qui amplifie le signal mélanotrope au niveau hypothalamique (Shen L., 2008). L'injection d'apoE intra-cérébro-ventriculaire diminue l'apport alimentaire sans engendrer de malaises tandis que l'inoculation d'antisérum apoE le stimule. Les rats en état de jeûne expriment un taux d'apoE diminué. Au bout de 4h d'alimentation continue, il est mis en évidence une augmentation statistiquement significative des quantités d'ARNm d'apoE au niveau hypothalamique.

Les rongeurs conditionnés génétiquement à l'obésité (ob/ob) et ceux avec obésité acquise présentent des niveaux en ARNm d'apoE réduits comparés aux rongeurs normo-pondéraux. Cela suggère le rôle de l'apoE dans l'hyperphagie chez les obèses. Par ailleurs, l'expression de la POMC hypothalamique stimulée par l'apoE et par le SHU9119 (l'agoniste des récepteurs POMC3/POMC4) atténue la fonction inhibitrice de l'apoE sur le comportement alimentaire (Shen L., 2008).

I. 10. Obésité et insulino-résistance

L'insulino-résistance apparaît quand une concentration d'insuline plasmatique produit un effet biologique moindre que l'effet attendu. L'hyperinsulinisme se développe en tant que mécanisme compensateur lié au degré d'insulino-résistance. Au début il peut être observé en postprandial puis en cas d'aggravation, sur tout le long de la journée. La majorité des personnes avec un IMC > 30 kg/m² présentent le phénomène d'hyperinsulinisme postprandial, effet également observé chez les

diabétiques de type 2, hypertensifs, atteints d'un syndrome métabolique ainsi que dans le syndrome des ovaires polykystiques.

L'insulinorésistance est placée au centre de la pathogénie du syndrome métabolique dans le monde scientifique et est directement impliquée dans chacune des affections qui le constituent (Ionescu-Târgoviște C, 2007).

L'insulinorésistance montre un déficit de la fonction insulinaire au niveau des muscles squelettiques, hépatocytaire et adipocytaire. Une des causes d'insulinorésistance serait l'accumulation des triglycérides intra myocytaires, intra adipocytaires et intra hépatocytaires. Cela implique l'utilisation préférentielle des acides gras libres au glucose. Le glucose non-utilisé augmente sa concentration extracellulaire avec une stimulation supplémentaire des cellules β pancréatiques (hyperinsulinisme compensateur). La sensibilité insulinaire varie en fonction de l'organe, de la cellule et de la voie métabolique : l'hyperinsulinisme peut amener une hyper stimulation de certaines cellules. Au niveau moléculaire l'altération du signal insulinaire résulte de mutations et modifications post-transcriptionnelles du récepteur insulinaire de type pré-récepteur, récepteur ou post-récepteur, avec une réponse insuffisante aux niveaux habituels d'insulinémie. Parmi les dysfonctionnements du récepteur se retrouvent la baisse du nombre des récepteurs, la diminution de leur affinité (récepteurs anormaux), la diminution de son activité tyrosine-kinase ou de son autophosphorylation. Parmi les dysfonctionnements post-récepteur interviennent des altérations du système effecteur de transport de glucose, défauts enzymatiques intracellulaires du métabolisme intermédiaire. (Ionescu-Târgoviște C, 2007).

Selon une étude scientifique publiée par Reaven en 2011 il s'avère que 25% des sujets sains sans excès pondéral ni d'intolérance au glucose présentent un degré d'insulinorésistance similaire à celui observé dans les stades précoces du diabète de type 2 (Reaven, 2011).

Comment peut-on mesurer la résistance à l'insuline ? La méthode gold standard est le clamp eu glycémique. Les autres tests sont : le modèle minimaliste Bergman ou « fréquent sampled intravenous glucose tolerance », le test d'infusion quadruple, le test de tolérance à l'insuline intraveineuse, des modèles mathématiques CIGMA, HOMA. Les indicateurs utilisés le plus souvent dans la pratique clinique sont l'HOMA IR (Homeostatic model assessment of insulin resistance) et l'HOMA- β (Homeostatic model assessment of beta-cell function). Ils sont basés sur la détermination concomitante de la glycémie et de l'insulinémie à jeûn :

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Glucose} \times \text{Insulin}}{22.5}$$

Mesure l'insulinorésistance en mmol /L

$$\text{HOMA-}\beta = \frac{20 \times \text{Insulin}}{\text{Glucose} - 3.5} \%$$

Mesure la fonction β -cellulaire en pourcentage

Il est exclu de réaliser des calculs dans un contexte d'hypoglycémie à jeun $\leq 63\text{mg/dl}$. La méthode HOMA se base sur la prémisse que les niveaux glycémiques et insulinémiques à jeun d'un sujet sont

paramétrés individuellement. En conséquence la valeur de glycémie à jeun est le résultat de l'interaction réglée par feedback entre la glycogénolyse hépatique et la sécrétion d'insuline. (Ionescu-Târgoviște C, 2007).

L'hyperinsulinisme compensateur dû à l'augmentation glycémique dans l'espace intracellulaire de glucose produit dans un premier temps un niveau plus élevé d'insuline afin d'amener les valeurs glycémiques à la normale. La stimulation chronique cellulaire β -pancréatique va sécréter des taux élevés de proinsuline, molécule à faible action hypoglycémiante. Une partie des sujets obèses et/ou insulino-résistants va développer la maladie diabétique au fur et à mesure de la destruction de masse des cellules β pancréatiques. Ainsi, la vitesse d'utilisation du glucose extracellulaire diminue de 7 mg/kg/min à 3 mg/kg/min, engendrant des modifications adaptatives lipidiques et protéiques au niveau des tissus périphériques. Les cellules endothéliales sont atteintes de dysfonctionnement cellulaire comme l'artériopathie et l'athérosclérose. (Ionescu-Târgoviște C, 2007).

I. 11. Statut pro inflammatoire associé à l'obésité chez le sujet diabétique de type 2

La production d'IL 6 et sa régulation cortisol-dépendante ont été mesurées au niveau adipocytaire chez les sujets obèses. Le tissu omental libère 2 à 3 fois plus d'IL 6 comparativement au tissu gras sous-cutané. Le même résultat est obtenu in vitro. Les cultures de tissu adipeux exposées pendant 7 jours à la dexaméthasone ont un niveau significativement réduit d'IL 6. Une des actions de l'IL 6 est de diminuer la production enzymatique de lipoprotéine-lipase (Fried S.K., 1998).

La cytokine TNF α serait impliquée dans la relation obésité- insulino-résistance et dans le diabète de type 2. Le TNF α supprime l'utilisation de glucose au niveau sous-cutané après stimulation insulinique chez les sujets normo pondéraux et obèses. (Good M., 2006).

L'expression protéique en TNF α est plus élevée au niveau tissulaire omental que tissulaire sous-cutané. Au niveau tissulaire adipeux omental le TNF α est positivement corrélé avec HOMA-IR, le taux de triglycérides et inversement corrélés aux valeurs de HDL cholestérol (Cao Y.L., 2008).

II. Objectif

II.1. Hypothèses de recherche

Le travail de recherche a cherché à préciser le lien entre obésité et développement du diabète par l'évaluation de paramètres cliniques, anthropométriques et biochimiques. Ces paramètres seront corrélés avec les fonctions sécrétoires adipocytaires et insulinosécrétoires dans une population diabétique comparés avec un groupe témoin constituant un total de 154 sujets. Le travail de recherche comporte la mesure :

- De la tension artérielle systolique et diastolique
- Des données anthropométriques : poids, taille, IMC, circonférence de la taille et des hanches, le taux de graisse péri-viscérale
- De déterminations biochimiques : glycémie HbA1c, cholestérol total, fractions HDL, LDL, TG, urée, créatinine, acide urique, le dosage sérique d'insuline et de proinsuline sérique, leptine, adiponectine et peptide C
- De l'intensité du métabolisme oxydatif.

II.2. Objectif de recherche

L'objectif de ce travail était de déterminer si le degré d'adiposité est un facteur de risque indépendant du mécanisme insulino-sécrétoire qui prédispose au développement précoce du diabète de type 2.

III. Matériel et méthodes

Cette étude était une étude observationnelle de type cas-témoin d'une population de diabétiques avec surcharge pondérale comparée à des sujets indemnes.

III. 1 Population

Le groupe « cas » était constitué des 120 patients diagnostiqués diabétiques de type 2 dans les derniers 6 mois, inscrits dans la base de données de l'Institut de Diabète N. Paulescu INDNBM de Bucarest, Roumanie. Le groupe témoin recruté parmi le personnel médical était constitué de 34 personnes. Le lot diabétique a été divisé en deux sous-groupes en fonction de leurs IMC ainsi :

- i. Sous-groupe 1 : diabétiques en surcharge pondérale avec un IMC entre 25 et 29,9 kg/m². Il était constitué de 46 patients
- ii. Sous-groupe 2 : patients diabétiques obèses avec un IMC > 30 kg/m². Il était constitué de 74 patients.

Critères d'inclusion

- Âge entre 40 et 80 ans
- Diagnostic de diabète établi dans les derniers 6 mois. Diagnostic selon les nouveaux critères de l'Association Américaine du Diabète et par l'OMS : une glycémie postprandiale > 200 mg/dl accompagnée des symptômes cliniques : polyphagie, polyurie, polydipsie et perte de poids significative, ou glycémie à jeun > 126 mg/dl. Dans les cas où la glycémie à jeun était entre 110 et 126 mmol/l, un test oral de tolérance au glucose était réalisé, et considéré comme positif si les valeurs des glycémies étaient supérieures à 200 mg/dl (Diabète et Métabolisme Paris, 1999, 25, 72-83).

Critères d'exclusion

- Consommation d'alcool
- Infarctus aigu du myocarde
- AVC ischémique ou hémorragique dans les derniers 6 mois
- Epilepsie et maladies neurologiques sévères
- Cancer de la tête du pancréas

- Maladie rénale chronique avec une créatinine >13,6 mg/l
- Protéinurie ou albuminurie

Le groupe témoin, constitué de 34 sujets âgés de 40 à 80 ans, a été recruté parmi le personnel hospitalier INDNBM. Les sujets avaient une glycémie et une HbA1c normales. Les critères d'exclusion appliqués étaient les mêmes que pour les patients diabétiques.

III. 2. Données cliniques et anthropométriques

Ont été relevés : poids actuel, poids maximal, taille en centimètres, évaluation résistométrique de la graisse péri-viscérale calculée en pourcentage (body composition analyser-MC-980) de la marque Tanita, IMC calculé en kg/ centimètres carrés, circonférence de la taille (CT) et circonférence des hanches.

III.3. Données biochimiques

Ont été mesurés :

- i. Glucose (mg/ dl)
- ii. Hémoglobine glyquée (%)
- iii. Cholestérol total (mg/dl)
- iv. HDL cholestérol (mg/dl)
- v. Triglycérides totales (mg/dl)
- vi. Urée (mg/dl)
- vii. Créatinine (mg/dl)
- viii. Acide urique (mg/dl)

III.4. Détermination de l'intensité du métabolisme oxydatif

Les cellules mononuclées périphériques sanguines (PBMC) de type lymphocytes T, lymphocytes B, cellules NK et monocytes ont été isolées du sang par centrifugation en gradient de densité Ficoll-Paque™ Plus (1.0077g/ml). Après le processus de centrifugation pendant 30 minutes les PBMC ont été collectées, lavées deux fois consécutivement avec une solution PBS (*Dulbecco Phosphate Buffered Saline*) et comptées. La viabilité cellulaire a été mesurée par Trypan Blue (> 90%). L'intensité du métabolisme oxydatif respiratoire a été déterminée par chemiluminométrie à lucigénine (TS 20/20, *Turner Designs*) en présence de PMA (phorbol 12-myristate 13-acetate). Les cellules PBMC ont été suspendues en solution saline tamponnée au phosphate (*Dulbecco Phosphate Buffered Saline*) à 0,3

X 10⁶/godet, et le luminol à 0,143µmol/L ajouté. Après 15 minutes de pré-incubation, l'activité NADPH oxydase a été stimulée par 100µL de PMA à concentration finale de 5,4µmol/L. La dose maximale de chimiluminescence est exprimée en RLU (unités de chimiluminescence relative).

III.5. Détermination des taux sériques de protéines

Les concentrations plasmatiques d'insuline, proinsuline, peptide C, leptine et adiponectine ont été mesurées par Elisa EIA. ELISA est une méthode technique de laboratoire qui utilise une enzyme spécifique capable de transformer un chromogène (substrat coloré) en produit coloré indiquant la présence du complexe antigène-anticorps.

Les étapes de la technique Elisa Sandwich utilisée pour les dosages sériques d'insuline, proinsuline, leptine et adiponectine sont décrites ci-dessous :

- Une plaque avec des puits a été couverte en anticorps spécifiques dans une concentration donnée
- Les antigènes cibles ont été rajoutés
- La plaque a été lavée pour enlever l'excès d'antigènes libres.
- Les anticorps primaires liés aux enzymes ont été ajoutés
- La plaque a été de nouveau lavée pour enlever les complexes anticorps-enzymes non-utilisés
- Un substrat chromogène a été ajouté qui par la suite de la réaction enzymatique était converti en composant coloré photométrable ou fluorescent ou produisant un signal électrochimique.

III.6. Analyse statistique

Les valeurs plasmatiques des paramètres biologiques déterminés constituaient des variables continues de distribution normale. Les moyennes ont été comparées par le test t de Student. Les corrélations ont été calculées par le coefficient de corrélation linéaire de Bravais- Pearson. Les calculs et les diagrammes ont été réalisés avec le logiciel Microsoft Excel®.

III.7. Aspects éthiques

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de l'Institut. Chaque patient inclus a donné son consentement écrit.

IV. Résultats

IV.1. Données cliniques et anthropométriques

La population totale de l'étude constituée des sujets diabétiques et non-diabétiques est de 154 sujets dont 88 hommes et 66 femmes (Figure 1). Le tableau 1 détaille les données cliniques.

Paramètres	Sujets sains (Groupe témoin) (n=34)	Sujets diabétiques (Groupe ND-T2DM) (n=120)	Sous-groupe 1 Diabétiques supra-pondéraux (n=46)	Sous-groupe 2 Diabétiques obèses (n=74)	La valeur p Cas versus témoin	p Sous-groupe 1 versus Sous-groupe 2
Sexe (M/F)	14/20	74/46	30/16	44/30	NS	NS
Age (Ans)	56 ± 4	60 ± 1	61 ± 1.77	59 ± 1.33	NS	NS
Fumeurs/Non-fumeurs	10/24	49/71	18/28	31/43	NS	NS
Poids (kg)	68 ± 3.87	89 ± 1.52	78 ± 1.53	96 ± 1.79	< 0.001	<0.05
Circonférence de la taille (cm)	93 ± 3.92	108 ± 1.09	99 ± 1.17	113 ± 1.21	< 0.05	<0.05
IMC (kg/m ²)	21 ± 1.12	31 ± 0.39	27 ± 0.36	35 ± 0.53	<0.001	<0.001
Graisse péri-viscérale (%)	22.8 ± 0.2	35.43 ± 1.8	31.02 ± 1.2	39.85 ± 0.04	<0.001	<0.001
TAs (mm Hg)	114 ± 7.05	141 ± 15.06	138 ± 32.05	144 ± 20.11	< 0.05	NS
TAd (mm Hg)	70 ± 4.85	79 ± 8.36	75 ± 7.38	85 ± 8.78	< 0.05	<0.05

Tableau 1. Moyennes et écarts-type des valeurs anthropométriques. NS = non significatif

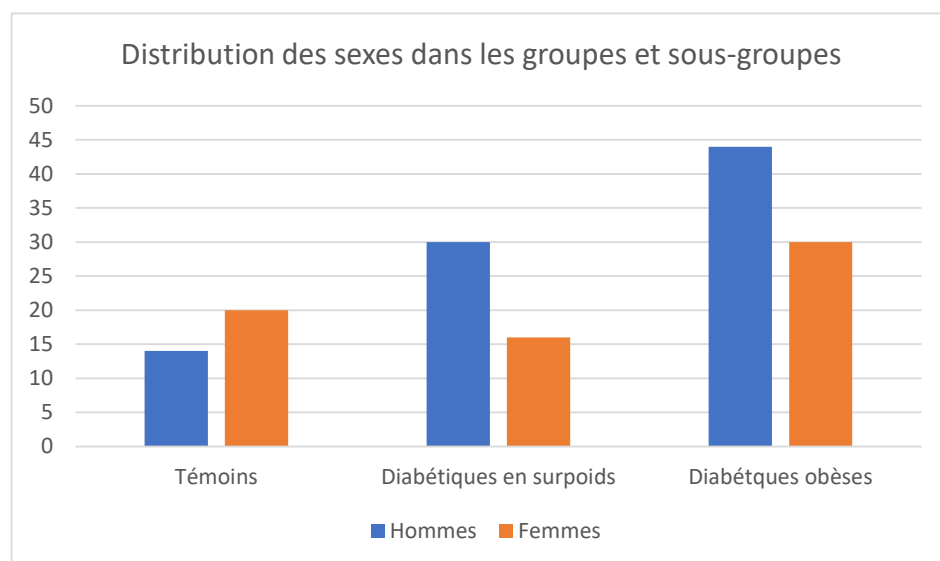


Figure 1. Distribution des sexes

IV.2. Données biochimiques

Les moyennes, écarts types et significativités des différences sont détaillées dans le tableau 2.

Paramètres	Sujets sains (groupe Témoin) (n=34)	Sujets diabétiques (Groupe ND-T2DM) (n=120)	Sous-groupe 1 diabétiques supra-pondéraux (n=46)	Sous-groupe 2 diabétiques obèses (n=74)	p-valeur cas versus témoin	p-valeur sous-groupe1 versus sous-groupe2
Glycémie (mg/dl)	97±2.48	172±5.86	182±9.9	166±7.14	<0,001	<0,05
HbA _{1c} (%)	5.57±0.05	7.49±0.18	7.73±0.3	7.56±0.24	<0,001	NS
Cholestérolémie totale (mg/dl)	199±17.51	208±4.8	204±7.35	212±5.02	NS	NS
HDL-cholestérolémie (mg/dl)	52±2.33	40±0.98	43±1.55	38±1.25	NS	NS
Triglycéridémie (mg/dl)	102±8.56	198±14.2	207±28.28	190±14.95	<0,05	<0,05
TG/HDL-cholestérol	2.09±0.25	5.23±0.41	5.42±0.87	5.08±0.39	<0,001	NS
Urée (mg/dl)	31±1.74	36±1.15	36±1.6	37±1.61	NS	NS
Créatinine (mg/dl)	0.81±0.06	0.88±0.02	0.87±0.04	0.89±0.03	NS	NS
Acide urique (mg/dl)	5.35±0.21	5.77±0.19	5.2±0.34	6.12±0.23	NS	<0,05

Tableau 2. Moyennes et écarts-type des valeurs biochimiques. NS = non significatif

Une hypertriglycéridémie est associée au statu diabétique en surpoids ou obèse. Dans le groupe témoin le seuil définissant l'hypertriglycéridémie n'est généralement pas atteint (Figure 2).

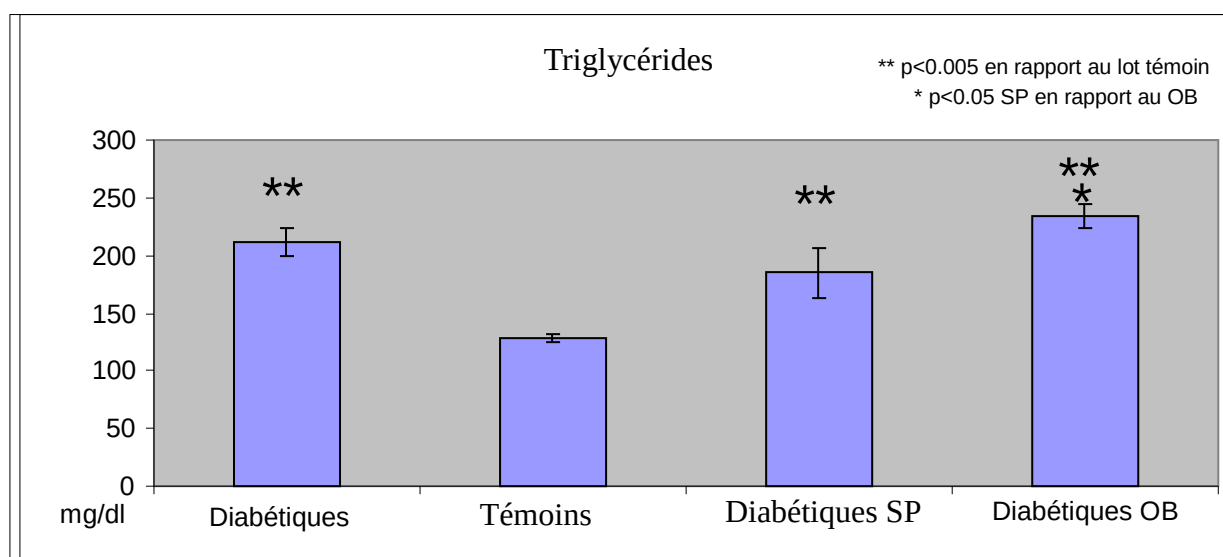


Figure 2. Valeurs de triglycéridémie

Le rapport TG/HDL a été associé par des nombreuses études au développement des maladies cardiovasculaire (Pinheiro 2009). Dans l'étude actuelle une valeur moyenne de 2,09 a été obtenu chez les témoins, une valeur approximativement double chez les diabétiques avec une différence statistiquement hautement significative. En conséquence le rapport TG/ HDL est significativement plus important chez les diabétiques par rapport aux témoins (Figure 3).

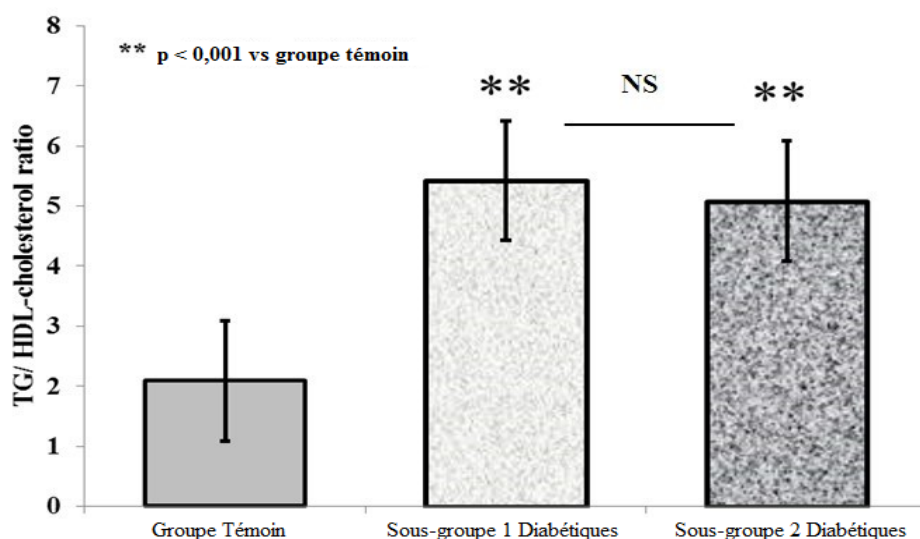


Figure 3. Rapport triglycérides/ HDL cholestérol

IV.3. Taux sériques d'insuline, de proinsuline, du peptide C, de leptine et d'adiponectine

Les moyennes, écarts types et significativités éventuelles des différences sont détaillées dans le tableau 3.

Paramètres	Sujets sains (Groupe Témoin) (n=34)	Sujets diabétiques (Groupe ND-T2DM) (n=120)	Sous-groupe 1 Diabétiques supra-pondéraux (n=46)	Sous-groupe 2 Diabétiques obèses (n=74)	La valeur cas versus témoins	La valeur p sous-groupe1 versus sous-groupe2
Insuline (ng/dl)	6.81±0.62	12.16±1.22	10.95±1.23	13.13±1.98	<0.001	NS
Proinsuline (ng/dl)	7.05±0.64	10.61±1	8.44±0.73	12.34±1.58	<0.001	<0.05
Peptide C (ng/ml)	1.10±0.02	1.22±0.01	1.17±0.01	1.27±0.02	<0.05	<0.05
Leptine (ng/ml)	6.95±0.49	14.84±2.88	14.20±3.95	15.42±4.35	<0.001	NS
Adiponectine (ng/ml)	12.46±0.81	5.60±0.68	7.38±1.18	4.97±0.84	<0.001	<0.05
Proinsuline/ Insuline	0.85±0.25	1.49±0.15	0.99±0.20	1.28±0.21	<0.05	<0.05
Proinsuline/ Adiponectine	0.55±0.09	2.15±0.32	1.58±0.31	2.88±0.49	<0.001	<0.05

Tableau 3. Moyennes et écarts type standard des concentrations sériques

L'insulinémie

Les valeurs moyennes d'insulinémie sont d'un niveau approximativement deux fois plus élevé chez les diabétiques (12,1662 ng/ml) que chez les témoins (6,8197 ng/ml.), différence statistiquement significative ($p < 0.001$) (Figure 4). L'insulinémie est plus élevée chez les obèses, (13.1368 ng/ml) que chez les supra-pondéraux (10.9530 ng/ml). Ces résultats évoquent un phénomène de résistance à l'insuline corrélé à l'IMC. Toutefois, une limite est que la différence d'insulinémie entre les sujets obèses et supra-pondéraux n'est pas significative.

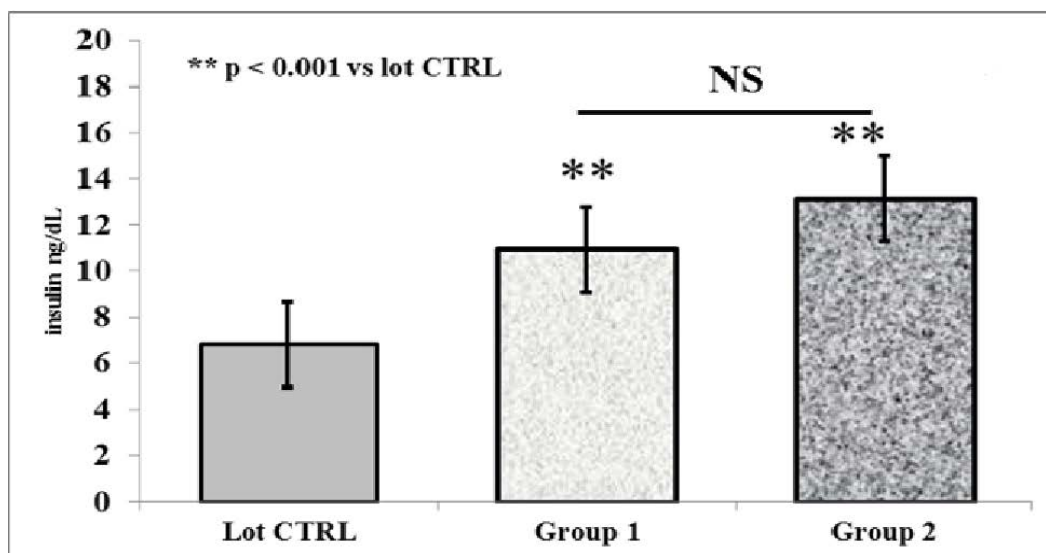


Figure 4. Valeurs d'insulinémie chez les diabétiques et les témoins

Des corrélations basées sur les valeurs mesurées d'insulinémie et la circonférence de la taille ainsi que l'insulinémie et la créatinémie sont représentées dans les Figure 5 et 6.

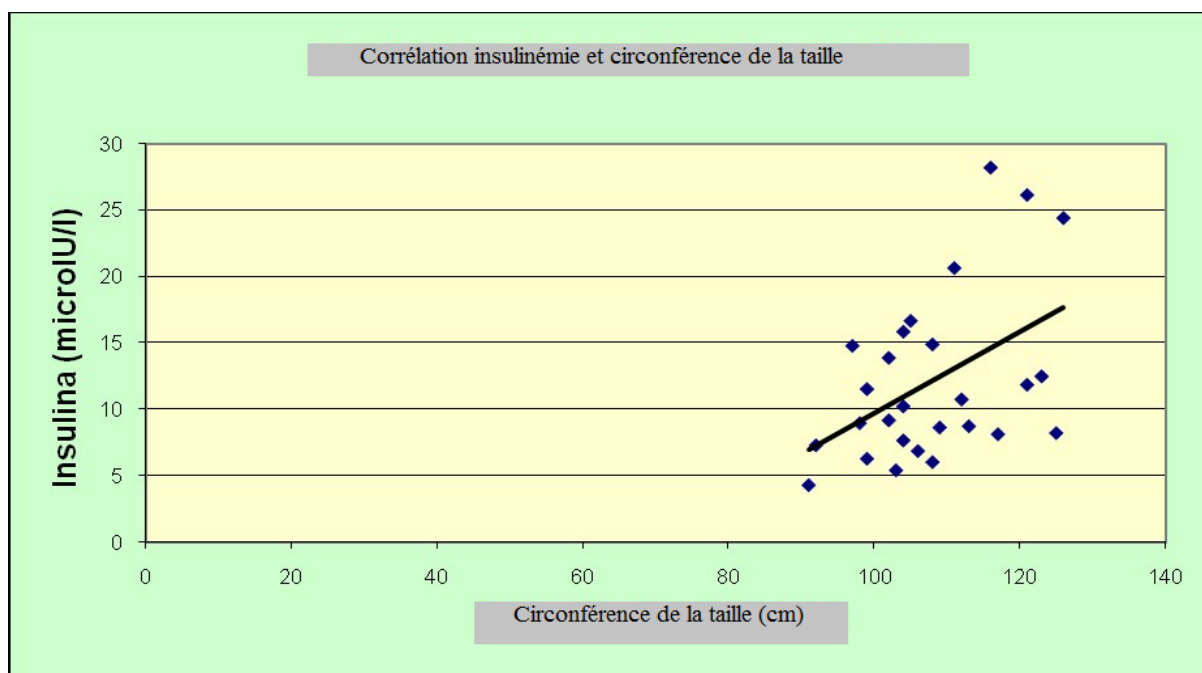


Figure 5. Corrélation insulinémie et circonférence de taille, $r = 0.464$

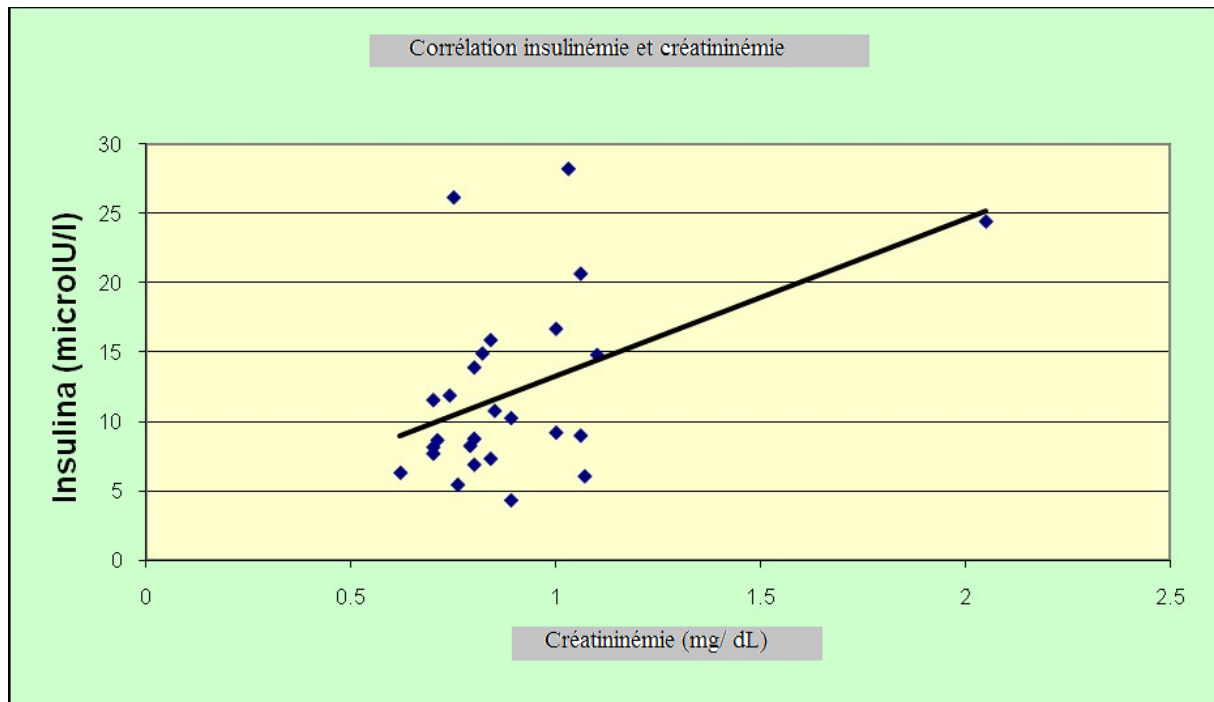


Figure 6. Corrélation insulínémie et créatininémie, $r = 0,472$

Proinsulinémie

La valeur moyenne de proinsulinémie se retrouve chez les diabétiques obèses est à 12,4424 ng/ml.

La valeur moyenne des témoins est à 7,2505 ng/ml (Figure 7).

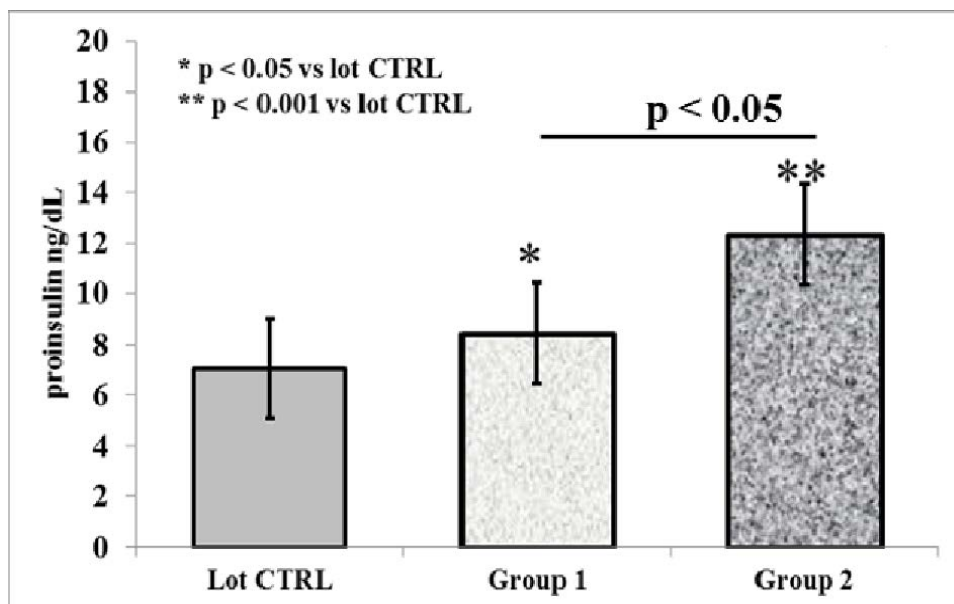


Figure 7. Valeurs moyennes de pro-insulinémie

Comme l'insuline, la proinsuline sérique est directement corrélée à la circonférence de la taille (Figure 8).

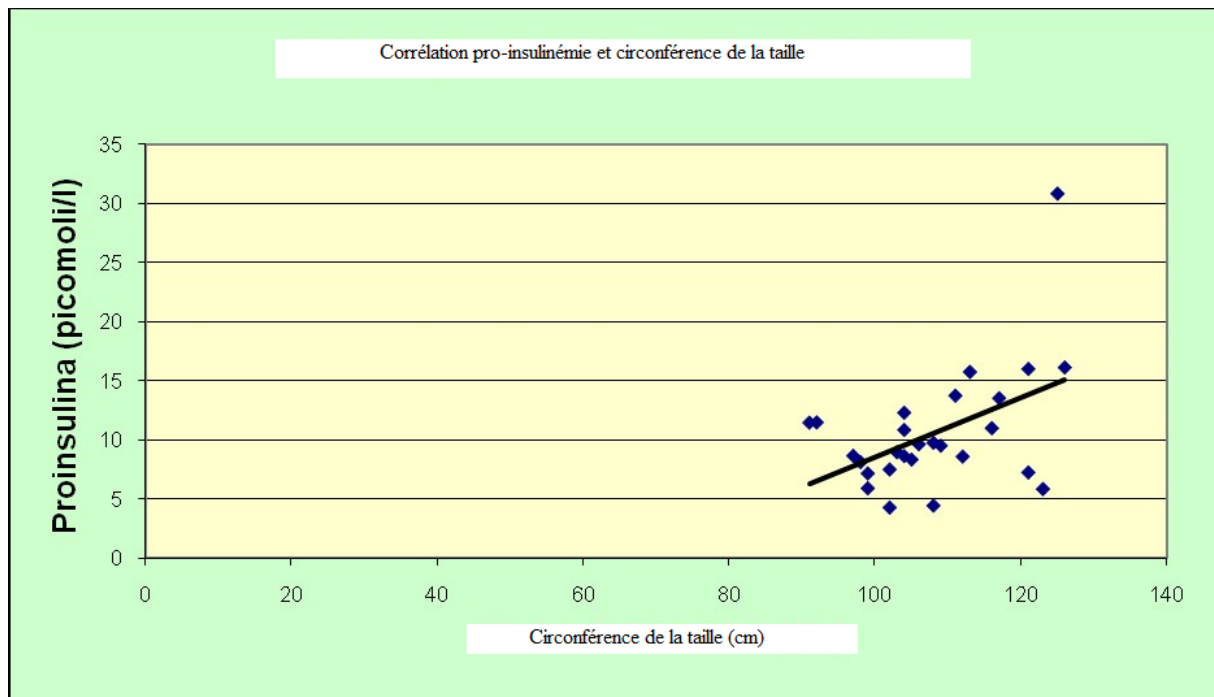


Figure 8. Corrélation pro-insulinémie et circonférence de taille, $r = 0,470$

Leptinémie

La valeur moyenne de leptine sérique chez les témoins est deux fois moins élevée que chez les diabétiques en surpoids et encore moins élevée que chez les diabétiques obèses (Figures 9 et 10). Cela suggère un phénomène de résistance à la leptine chez le diabétique, accentué par l'obésité.

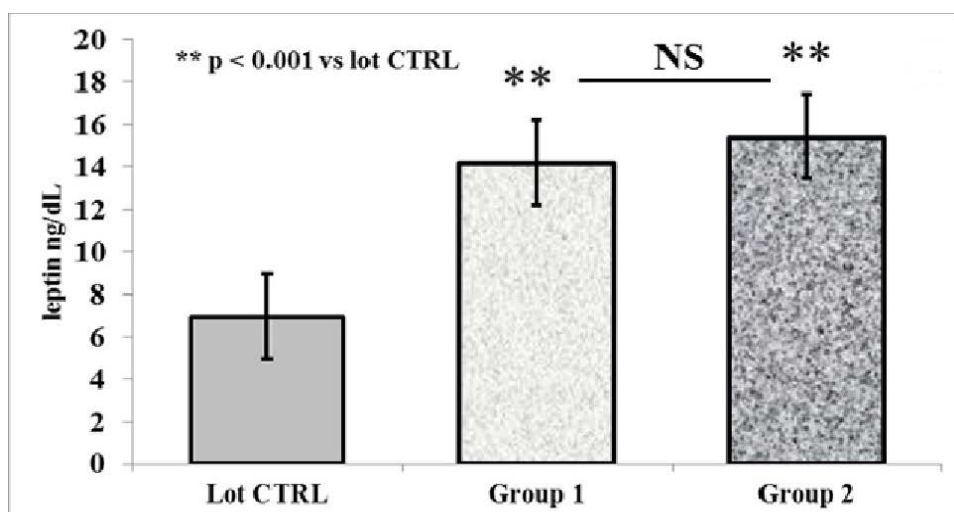


Figure 9. Concentration sérique moyenne en leptine

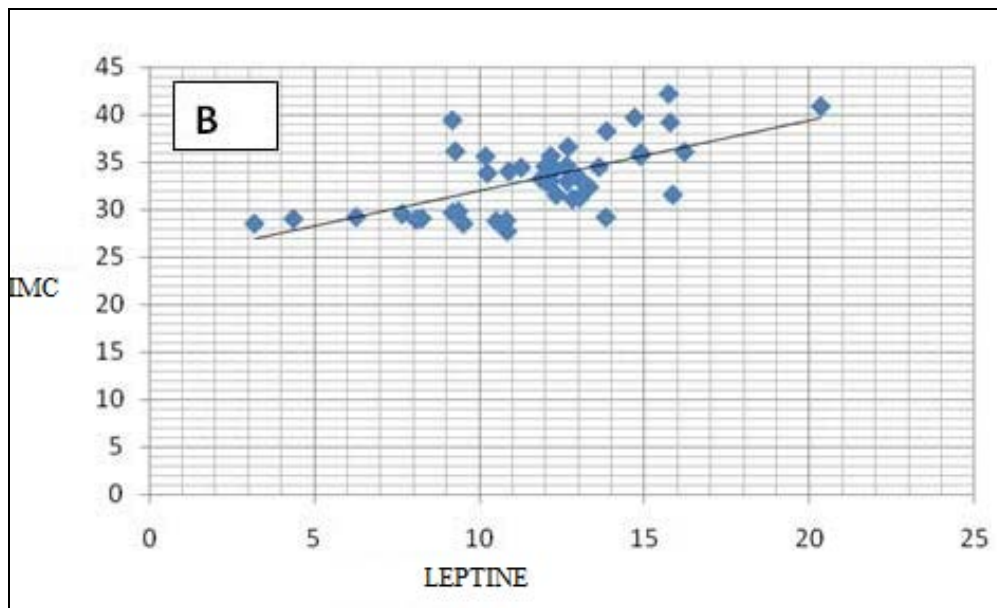


Figure 10. Corrélation leptine sérique / IMC

La corrélation adiponectine- IMC est une corrélation inverse par rapport à la corrélation leptine- IMC. Cela montre les dynamiques et les effets contraires des deux adipokines (Figures 11 et 12).

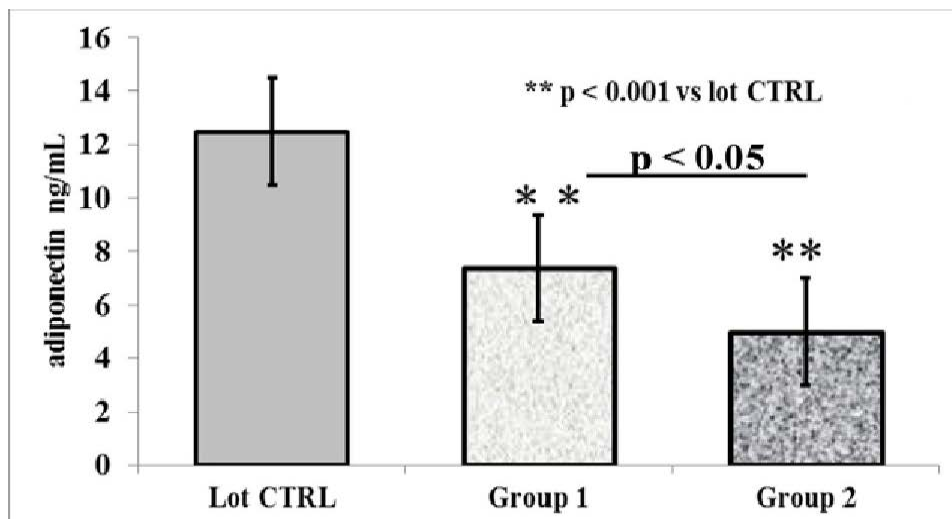


Figure 11. Concentration sérique moyenne en adiponectine

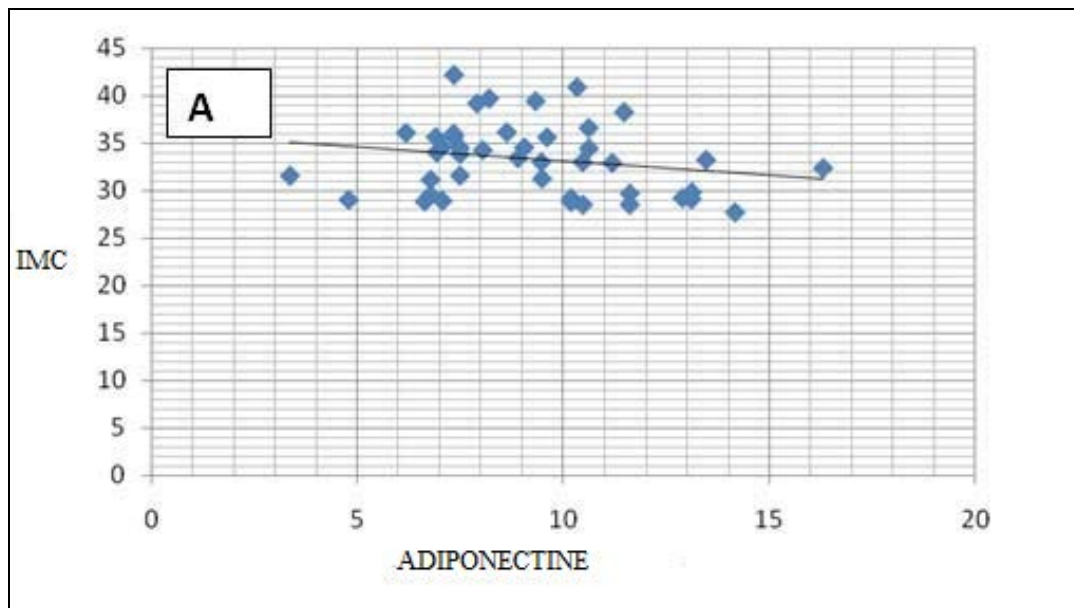


Figure 12. Corrélacion adiponectine sérique / IMC

IV. 4. Intensité du métabolisme oxydatif

Les résultats montrent un niveau d'intensité du métabolisme oxydatif significativement plus élevé chez les diabétiques par rapport aux témoins. Il est plus élevé chez les sujets obèses que chez les supra-pondéraux, sans signification statistique.

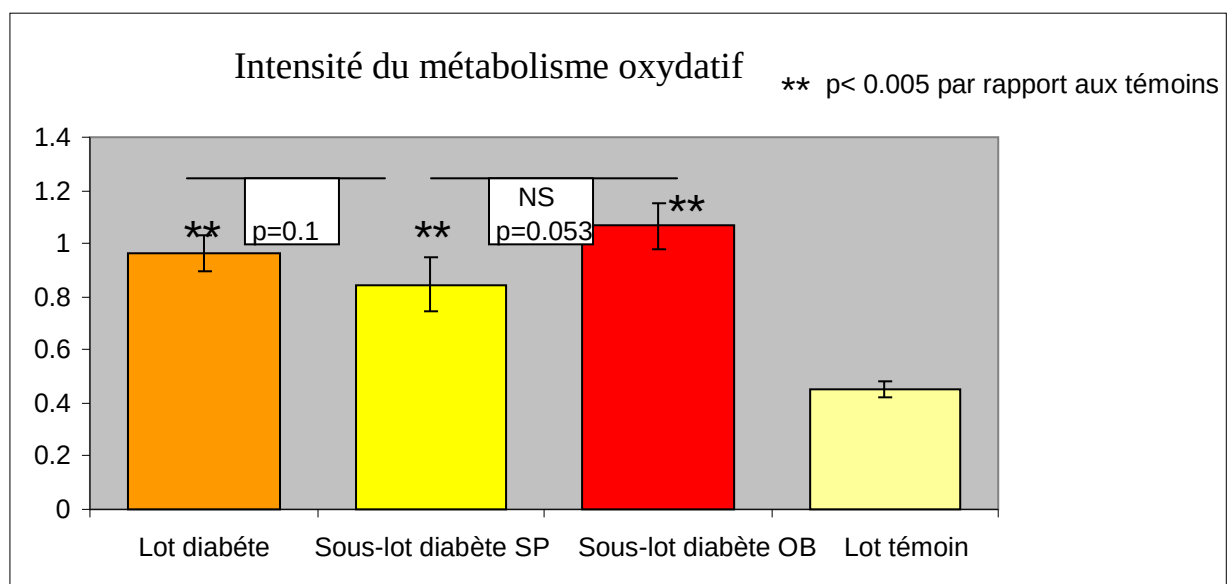


Figure 13. Valeurs moyennes de l'intensité du métabolisme oxydatif

La corrélation positive avec l'indice de masse corporelle est illustrée Figure 14.

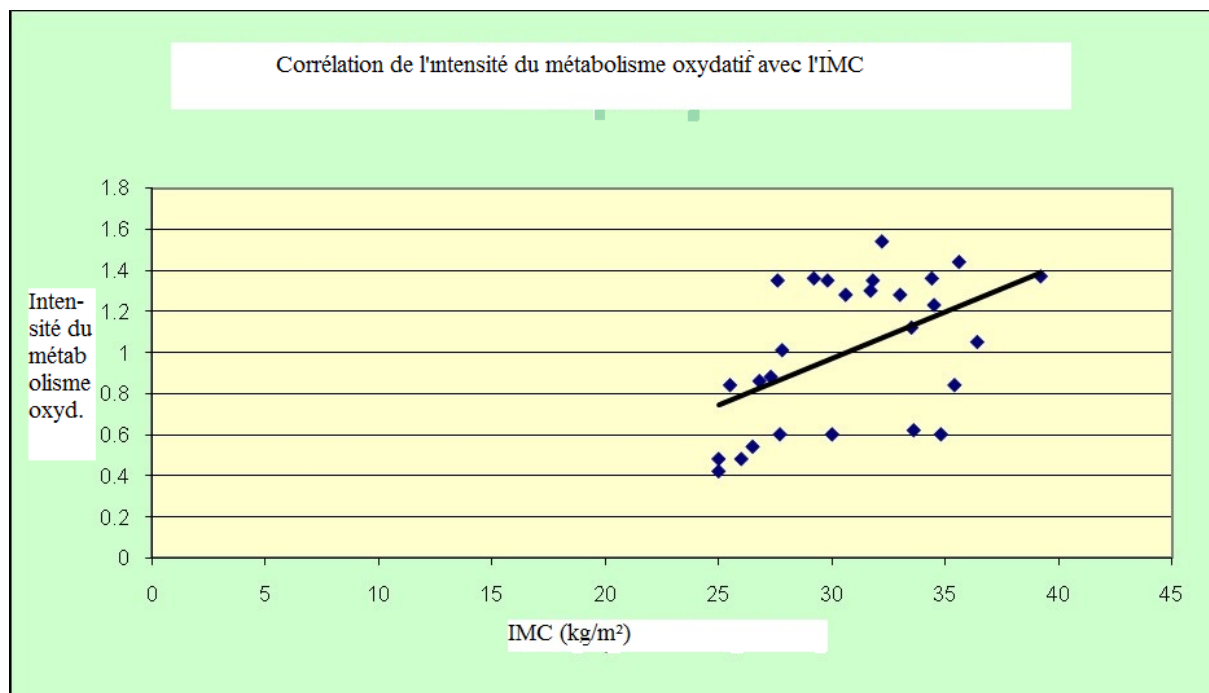


Figure 14. Corrélation de l'intensité du métabolisme oxydatif cellulaire et IMC. $r = 0,502$.

V. Discussion

L'insulinosécrétion et la sécrétion adipocytaire de leptine sont régulées au niveau hypothalamique afin de maintenir une homéostasie pondérale dans les paramètres physiologiques (Davies 2009). La cellule est le siège de l'intégration métabolique ayant un rôle important dans l'homéostasie énergétique. Il est supposé que la cellule adipeuse et cellule β -pancréatique ensemble jouent un rôle primordial dans le développement du diabète. L'augmentation du rapport proinsuline/insuline stimule l'adipogénèse et le gain pondéral. Dans ce contexte, le développement du diabète de type 2 constitue une étape tardive de l'adipogénèse associée à une destruction importante des cellules β -pancréatiques. (Sakuraba 2002, Butler 2003, Yoon 2003).

La condition hétérogène de l'obésité est actuellement acceptée. L'obésité gynoïde présente plus fréquemment chez la femme n'est pas associée aux complications de l'obésité androïde. Des études prospectives qui ont exploré le rapport circonférence taille/ circonférence des hanches confirment que l'obésité androïde est associée à des complications métaboliques avec dyslipidémie, hyperinsulinisme et un risque plus élevé de diabète et affections cardiovasculaires. (Tchernoff A., 2010).

Le degré d'obésité chez les diabétiques est associé à de nombreuses altérations métaboliques dont l'hypertriglycéridémie, une valeur basse de HDL cholestérol, une valeur élevée de LDL cholestérol et des valeurs élevées de la pression artérielle. Selon les données de littérature, les diabétiques présentent souvent une HTA ainsi qu'une dyslipidémie (Salazaar, 2011). L'étude actuelle retrouve une prévalence plus élevée d'HTA chez les diabétiques diagnostiqués les 6 derniers mois par rapport aux témoins non-diabétiques.

Les déterminations biochimiques sériques de l'étude actuelle mettent en évidence une dyslipidémie dans le groupe diabétique avec des moyennes du cholestérol total et triglycérides qui dépassent 200 mg/dl et celles de HDL cholestérol inférieures à 40 mg/dl.

Le rapport TG/HDL a été associé par des nombreux études au développement des maladies cardiovasculaires (Pinheiro, 2009). Dans l'étude actuelle une valeur moyenne de 2,09 a été obtenu chez les témoins, une valeur approximativement double chez les diabétiques avec une différence de haute signification statistique. En conséquence le rapport TG/ HDL est significativement plus important chez les diabétiques par rapport aux témoins. Il existe une corrélation avec le degré d'adiposité et avec l'IMC.

L'insuline joue un rôle majeur pour régler le métabolisme énergétique. Dans l'insulinorésistance, l'effet anabolique hyperglycémiant est diminué par rapport à celui attendu. Cet effet diminue la capacité de transport intra-cellulaire de glucose avec une augmentation immédiate de l'hyperglycémie sérique. La stimulation chronique du pancréas secondaire à l'hyperglycémie n'est pas physiologique, et stimule en conséquence une hypersécrétion de proinsuline, sans efficacité optimale hypoglycémiante. (C.I. Târgoviște 2007). L'hyperinsulinisme ainsi que l'hyper-pro-insulinisme s'installent afin de compenser l'insulinorésistance. La recherche de l'étude actuelle met en évidence une moyenne d'insulinémie de 12,16 ng/ml c'est à dire le double de la valeur retrouvée chez les témoins. Cela prouve le phénomène

d'insulinorésistance et hyperinsulinisme chez le sujet diabétique. Des valeurs de proinsuline élevées chez les diabétiques confirment l'hyper-pro-insulinisme, associé également à l'insulinorésistance. La pro-insulinémie a été corrélée directement à la circonférence de la taille marquant le lien du tissu adipeux au dérèglement de l'homéostasie endocrine.

L'insulinémie est corrélée à l'IMC des obèses comparés à celui des supra-pondéraux, suggérant que l'excédent pondéral est un facteur de risque qui aggrave l'insulinorésistance indépendamment du diabète. La valeur d'insulinémie est corrélée également aux valeurs de créatinine.

Un rôle essentiel du tissu gras dans le métabolisme énergétique est attribué à une adipokine connue sous le nom de leptine dont la sécrétion varie proportionnellement à la masse graisseuse. (Davies 2009). Elle transmet par des signaux à la région hypothalamique, le niveau des stocks énergétiques. Son rythme de sécrétion est similaire à l'insulinosécrétion, qui augmente avec le gain pondéral et diminue avec la perte de poids. L'étude des effets de la chirurgie bariatrique est éloquent : le niveau d'insulinémie diminue rapidement après l'intervention chirurgicale bariatrique de façon concomitante à la perte de poids. Ce phénomène est mis sur le compte de la diminution de l'insulinorésistance périphérique (Rubino 2009).

Dans l'étude actuelle des différences de haute signification statistique ont été retrouvées entre les diabétiques en surpoids et les diabétiques obèses avec la moyenne de 6,95 ng/ml leptine chez les témoins, 14,2 ng/ml chez les diabétiques en surpoids et 15,42 ng/ml chez les diabétiques obèses, suggérant que le phénomène de résistance à la leptine lié au degré d'adiposité.

En présent, la leptine est-elle considérée un potentiel agent thérapeutique anti-obésité ? La seule forme pharmaceutique couramment valable est la leptine « methionyl recombinante » ou metreleptine (Laboratoire Amilyn Pharmaceuticals, Astra Zeneca), produit composé de 146 AA. Son utilisation a été approuvé par Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement de lipodystrophie généralisé non lié à l'infestation HIV. Cette thérapie administrée sous forme injectable sous-cutanée détermine la perte du poids chez les patients avec des mutations génique, atteints de lipodystrophie généralisée et aménorrhée hypothalamique.

La thérapie de substitution léptinique a un rôle limité dans l'obésité commune liée à l'excès calorique, à cause au phénomène de leptino-résistance associé. (Leptin Treatment Facts and expectations Metabolism Clinical and Experimental 64 (2015) 146-156)

L'adiponectine stimule la sensibilité à l'insuline et a des actions antiinflammatoires et anti-apoptotiques cellulaire. L'administration d'adiponectine combinée fait augmenter la sensibilité à l'insuline, l'insulinosécrétion, diminue la masse corporelle et les valeurs glycémiques. En 2013 Okada Iwabu a synthétisé un agoniste du récepteur d'adiponectine AdipoRon qui améliore la sensibilité à l'insuline et la tolérance au glucose et augmente la durée de vie des souris obèses homozygotes db/db ayant une diète riche en graisses. L'adiponectine a un rôle potentiel de prolongation de la durée de vie chez les malades atteints d'obésité et d'insulino-résistance (Metabolism clinical and experimental 64 (2015) 31-145).

L'intensité du métabolisme oxydatif est la libération rapide des espèces réactives de l'oxygène (radical superoxyde et peroxyde d'hydrogène) provenant de différents types de cellules. Il joue un rôle important dans le système immunitaire. L'intensité du métabolisme oxydatif mesuré dans le travail actuel de recherche montre une différence statistiquement valable entre les deux groupes principaux avec des valeurs plus de deux fois plus importantes chez les diabétiques par rapport aux témoins. Les valeurs obtenues chez les diabétiques obèses sont de 20% plus élevées que celles obtenues chez les diabétiques en surpoids, différence statistiquement significative ($p=0,05$). Une corrélation positive forte a été retrouvée entre l'intensité du métabolisme oxydatif et l'IMC, suggérant que l'excès pondéral accentue l'intensité des phénomènes oxydatifs intracellulaires.

VI. Conclusion

L'objectif de cette étude a été de confronter les données actuelles de littérature sur le lien qui existe entre l'obésité et le développement du diabète. L'hypothèse de départ repose sur la question : le degré d'adiposité est-il un facteur de risque indépendant du mécanisme insulino-sécrétoire qui prédispose au développement du diabète de type 2 ?

Dans cette étude, les diabétiques ont des valeurs plus élevées de triglycérides et acide urique ($p < 0,005$) et un rapport TG/HDL plus élevé ($p < 0,001$) de 5,23 par rapport au groupe témoin de 2,09. Le sujet obèse comparé au sujet en surpoids dans le groupe diabétique a des valeurs significativement plus élevées de triglycérides sériques.

Le niveau plasmatique d'insuline est statistiquement plus élevé dans le groupe diabétique que dans le groupe contrôle. Il est corrélé positivement avec le degré d'adiposité avec des différences statistiquement significatives entre les supra pondéraux et les obèses diabétiques. Le surpoids est donc un facteur de risque lié au développement du diabète indépendant des mécanismes insulinosécrétoires.

Les niveaux plasmatiques d'insuline sont corrélés aux niveaux plasmatiques de la créatinine.

La pro-insulinémie est corrélée de façon positive à la circonférence de la taille, suggérant que l'excès adipeux augmente la production de proinsuline, favorise les phénomènes de résistance et accentue le dysfonctionnement β cellulaire pancréatique.

Une différence de haute signification statistique concernant le dosage sérique de leptine a été retrouvée entre les diabétiques et le groupe témoin. Une corrélation positive entre la valeur sérique de leptine et l'IMC est observée tandis que l'adiponectine présente une corrélation négative avec l'IMC.

Abréviations

α MSH= récepteur α mélanotrope

Acyl CoA = acetyl coenzyme A

ACTH= adrenocorticotrophic hormon

AGL = acide gras libre

Agm= peptide agouti-related

Agrp= protéine agouti-rélaté

AMP = adenosine monphosphate

ATP = adenosyne triphosphate

CART= cocaine et amphetamine regulated transcript

CH = circonférence des hanches

CT= circonférence de la taille

ELISA = dosage d'immunoabsorption par enzyme liée ou enzyme-linked immunosorbent assay

HDL = fraction HDL cholesterol (high density lipoprotein)

HbA1c= hémoglobine glyquée

IL-1, IL-6= interleukine 1, 6

IMC – indice de masse corporelle

JAK 2= Janus kinase 2

LCR= liquide céphalo-rachidien

LDL = fraction LDL cholestérol ou lipoprotéine à basse densité (low density lipoprotein)

MC3R= récepteur mélanotrope 3

MC4R= récepteur mélanotrope 4

NADPH= nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

NO = oxyde nitrique

NPY= neuropeptide Y

NS= sans signification statistique (non-signifiant)

obRb= récepteur leptinique

PBMC= cellules mononucléaires périphériques sanguines

POMC= proopiomélanocortine

RB= intensité de l'activité oxydative ou « respiratory burst »

RL = radicaux libres

STAT3=signal transducer and activator of transcription 3

TAD = tension artérielle diastolique

TAS = tension artérielle systolique

TNF α = tumor necrosis factor alfa

TG = triglycérides

VLDL = lipoprotéines à très basse densité (*very low density lipoprotein*)

Références

- Allen RC, Loose LD. Phagocytic activation of a luminol-dependent chemiluminescence in rabbit alveolar and peritoneal macrophages. *Biochemical and biophysical research communications*; 69(1): 245-252. 1976
- M. Bluher, Christos S. Mantzoros. From leptine to other adipokines in health and disease: Facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolisme clinical and experimental* 64 (2015) 31-145).
- Cao Y.L., Hu C.Z., Meng X., Wang D.F., Zhang J. . Expression of TNF- α protein in omental and subcutaneous adipose tissue in obesity, *Diabetes Res Clin Pract.*, 79(2): 214-9, 2008
- Cinti S, Plasticity of the Adipose Organ, in Leff T., Granneman J.G. (ed.), *Adipose Tissue in Health and Disease*, Wiley-Blackwell, 49-67, 2010
- Cinti S. The Adipose Organ, in Fantuzzi G., Mazzone T. (ed.), *Adipose Tissue and Adipokines in Health and Disease*, Humana Press, Totowa, New Jersey, 3-19. (2007).
- D. Hansen, P. Dendale, M. Beelen Plasma adipokine and inflammatory marker concentrations are altered in obese as opposed to non-obese type 2 diabetes patients *Eur J Appl Physiol* 109:397-404, *Diab Vasc Dis Res.* 2011 Apr;8(2):109-16. 2010
- Diabète et Métabolisme Paris*, 25, 72-83, 1999
- Eaton S.B. An evolutionary perspective on human physical activity: Implications for health, *Comp Biochem Physiol*, 136: 153-59, 2003
- Eaton S.B., Konner M., Shostak M. Stone Agers in the fast lane: Chronic degenerative diseases in evolutionary perspective, *Am J Med.*, 84: 739-491, 1988
- Enerbäck S. "The origins of brown adipose tissue". *N Engl J Med* 360 (19): 2021–2023. 2009
- Flier J.S. Obesity Wars: Molecular progress confronts an expanding epidemic , *Cell*, 116: 337-350. 2004
- Fried S.K., Bunkin D.A., Greenberg A.S. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid, *J Clin Endocrinol Metab*, 83(3): 847-50, 1998
- Good M., Newell F.M., Haupt L.M., Whitehead J.P., Huntley L.J., Prins J.B. TNF and TNF receptor expression and insulin sensitivity in human omental and subcutaneous adipose tissue influence of BMI and adipose distribution, *Diab Vasc Dis Res*, 3(1): 26-33.] (2006).
- Hanley A.J.G., Wagenknecht L.E. Abdominal Adiposity and Diabetes Risk: the importance of precise measures and longitudinal studies, *Diabetes*, 57(5): 1153-55]. (2008).
- Harvey J., Ashford, M.L.J. Leptin in the CNS: much more than a satiety signal, *Neuropharmacology*, 44, 845-854], 2003
- Harvey J., Ashford, M.L.J. Leptin in the CNS: much more than a satiety signal,

Neuropharmacology, 44, 845-854]. (2003).

Hayashi T., Boyko E.J., McNeely M.J., Leonetti D.L., Kahn S.E., Fujimoto W.Y. Visceral Adiposity, not Abdominal Subcutaneous Fat Area, is Associated with an Increase in Future Insulin Resistance in Japanese Americans, *Diabetes*, 57(5): 1269-75] (2008).

<https://www.senat.fr/rap/r05-008/r05-00815.html>

KGMM Alberti "Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its complications" Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO/NCD/NCS/99.2 p. 14-15, 1999

Linder K., Arner P., Flores-Morales A., Tollet-Egnell P., Norstedt G. Differentially expressed genes in visceral or subcutaneous adipose tissue of obese men and women, *J Lipid Res.*, 45(1): 148-54, 2004

A. Mihai, S. Carniciu, C. Iancu: Correlations between adipocytokines and anthropometric markers in newly diagnosed obese type 2 diabetes mellitus, *Proc. Rom. Acad. Sci. B*, 2014, 16 (1) p. 3-10

Nicholls DG, Bernson VS, Heaton GM : The identification of the component in the inner membrane of brown adipose tissue mitochondria responsible for regulating energy dissipation. *Experientia Suppl.* 32: 89–93. [PMID 348493](#), 1978

Paz-Filho G., Mastroradi C.: Leptin Treatment Facts and expectations *Metabolism Clinical and Experimental* 64 146-156 ,2015

Perez-Perez R., Ortega-Delgado F.J., Garcia-Santos E., Lopez J.A., Camafeita E. et al. Differential Proteomics of Omental and Subcutaneous Adipose Tissue Reflects Their Unlike Biochemical and Metabolic Properties, *J Proteome Res.*, 8(4): 1682-93.] 2009.

Pinheiro, Filho, Neto :Exercise and cardiometabolic risk, *Arg. Bras. Cardiol.* 2009: p.372-380, 2009

Reaven, Salzaar, Carbajal Relationship among insulin resistance, obesity, diagnosis of the metabolic syndrome and cardiometabolic risk. *Diab Vasc Dis Res*, apr., 8: 109-116, 2011

Rosmond R. Aetiology of obesity: A Striving after Wind?, *Obes Rev.*, 5(4): 177-81. (2004).

Schulz C., Paulus K., Lehnert H . Adipocyte-brain: crosstalk, *Results Probl Cell Differ*, 52: 189-201, 2010.

Shen L., Tso P., Woods S.C., Clegg D.J., Barber K.L. et al. Brain Apolipoprotein E: An Important Regulator of Food Intake in Rats, *Diabetes*, 57(8): 2092-98]. (2008).

<https://www.sciencedirect.com/journal/medecine-des-maladies-metaboliques>

Târgoviște C.I. Diabetul zaharat pentru medici de familie si rezidenți Capitolul 11 Sindromul metabolic, p 179, editura ILEX 2007

Târgoviște C.I. Diabetul zaharat pentru medici de familie si rezidenți Capitolul 3.3. Etiopatogenia diabetului zaharat tip 2, p 37 editura ILEX 2007

Târgoviște C.I., C. Guja, M. Vladica "Proinsulin levels are significantly increased both in type 1

and type 2 diabetes compared with normal subjects" Diabetes 55, Suppl.1, A573, 2006

Târgoviște C.I., Diabetul zaharat pentru medici de familie si rezidenți, , Capitolul 2. Epidemiologie pag 18, editura ILEX 2007

Târgoviște C.I., Screening și diagnostic al diabetului zaharat de tip 2, Jurnalul Român de Diabet. Nutriție și Boli Metabolice / Vol. 13 / nr. 4 / p 221, 2006

Târgoviște C.I. Tratat de diabetologie Paulescu, Capitolul Celula β pancreatică, 2004

Tchernof A., Despres J.P. Obesity and Dyslipidemia: Importance of Body Fat Distribution, in Kopelman G., Caterson I.D., Dietz W.H. (ed.), *Clinical Obesity in Adults and Children Third Edition*, Wiley-Blackwell, 167-186], 2010

Thomou T., Tchkonina T., Kirkland J.L. Cellular and Molecular Basis of Functional Differences among Fat Depots, in Leff T., Granneman J.G. (ed.), *Adipose Tissue in Health and Disease*, Wiley-Blackwell, 21-47, 2010

Veilleux A., Caron-Jobin M., Noel S., Laberge P.Y., Tchernof A. Visceral Adipocyte Hypertrophy is Associated With Dyslipidemia Independent of Body Composition and Fat Distribution in Women, *Diabetes*, 60(5): 1504-11], 2011

Weyer C., Foley J.E., Bogardus C., Tataranni P.A., Pratley R.E. Enlarged subcutaneous abdominal adipocyte size, but not obesity itself, predicts Type II diabetes independent of insulin resistance, *Diabetologia*, 43(12): 1498-506, 2000