Le rapport adiponectine sur leptine, un biomarqueur d'insulino-résistance et de risque cardiométabolique encore méconnu

The adiponectin to leptin ratio, a still unrecognized biomarker of insulin resistance and cardiometabolic risk

Camille Vatier^{1,2}

Barbara Antuna-Puente³

Soraya Fellahi^{1,4}

Corinne Vigouroux^{1,2,5}

Jacqueline Capeau¹

Jean-Philippe Bastard^{1,4,6}

Pour le groupe de travail

RIHN Adipokines^a

¹ Sorbonne Université, Inserm UMR_S 938, Centre de recherche Saint-Antoine, Institut hospitalo-universitaire de cardio-métabolisme et nutrition (ICAN), Paris, France

² Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Centre national de référence des pathologies rares de l'insulino-sécrétion et de l'insulino-sensibilité (PRISIS), Service d'endocrinologie, diabétologie et endocrinologie de la reproduction, Paris, France

³ Infection Disease Division, Department of Medicine, Queen's University, Kingston, ON, Canada

⁴ Hôpital Tenon, AP-HP, Service de biochimie et hormonologie, UF Bio-marqueurs inflammatoires et métaboliques, Paris, France

⁵ Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Laboratoire commun de biologie et génétique moléculaires, Paris, France

⁶ Hôpitaux universitaires Henri Mondor, AP-HP, Département de biochimie-pharmacologie-biologie moléculaire-génétique médicale, Créteil, France

^a Membres du groupe de travail RIHN Adipokines : Jean-Philippe Bastard, Jacqueline Capeau, Rim Charchour, Christine Collet, Charlotte Cuerg, Diane Dufour-Rainfray, Soraya Fellahi, Annelise Genoux, Jean Guibourdenche, Isabelle Jéru, Jean-Marc Lacorte, Gilles Morineau, Camille Vatier, Corinne Vigouroux

Résumé. La leptine et l'adiponectine sont deux adipokines dont les concentrations circulantes, élevées pour la leptine et basses pour l'adiponectine, sont prédictives d'une résistance à l'insuline et d'une évolution cardiométabolique défavorable chez les patients présentant une obésité, un syndrome métabolique ou un diabète de type 2. Dans ce contexte, le rapport adiponectine/leptine a été également proposé récemment comme index de dysfonction du tissu adipeux avec des valeurs seuils de risque cardiométabolique pour cet index. La pertinence et les applications potentielles des rapports adiponectine/leptine et leptine/adiponectine sont discutées en regard des articles récents de la littérature dans cette brève mise au point.

Mots clés : *adiponectine, leptine, insulino-résistance, obésité, rapport adiponectine/leptine*

Abstract. Leptin and adiponectin are two adipokines. Their circulating concentrations, high for leptin and low for adiponectin, are predictive of insulin resistance and of an unfavorable cardiometabolic evolution in patients with obesity, metabolic syndrome or type 2 diabetes. In addition, recently, the adiponectin/leptin ratio has been proposed as an index of adipose tissue dysfunction together with threshold values for cardiometabolic risk for this index. The relevance and potential applications of the adiponectin/leptin and leptin/adiponectin ratios are discussed in the light of recent literature in this brief update.

Key words: *adiponectin, leptin, insulin resistance, obesity, adiponectin/leptin ratio*

Correspondance : J.-P. Bastard
<jean-philippe.bastard@aphp.fr>

L'obésité s'accompagne d'une modification de la sécrétion des adipokines. Elle est caractérisée par une augmentation des concentrations circulantes de leptine (et d'un état de résistance à la leptine) associée à une réduction de celles d'adiponectine, deux adipokines majeures de l'homéostasie métabolique et énergétique, la leptine étant largement corrélée à la quantité de masse grasse sous-cutanée et l'adiponectine au niveau d'insulino-sensibilité [1-3]. De façon intéressante, plusieurs études ont montré que le rapport de ces deux adipokines pouvait être à la fois un marqueur d'insulino-résistance, du risque cardiométabolique et de dysfonctionnement du tissu adipeux [4-6].

Rapport adiponectine/leptine et insulino-résistance

Dès 2003, nous avons mis en évidence, et ce pour la première fois, que le rapport adiponectine/leptine permettait d'estimer la sensibilité à l'insuline chez les patients lipodystrophiques et dysmétaboliques infectés par le VIH. Le rapport adiponectine/leptine était particulièrement bas chez les patients présentant une lipodystrophie mixte associant une lipohypertrophie centrale et une lipoatrophie périphérique [7]. D'autres études réalisées dans d'autres contextes physiopathologiques ont confirmé l'association entre ces deux adipokines ou leur rapport (adiponectine/leptine ou leptine/adiponectine) et la sensibilité à l'insuline, qu'elle soit évaluée par le HOMA-IR ou par le clamp euglycémique hyperinsulinémique (coefficient de corrélation linéaire de l'ordre de 0,5) [4-6, 8-10]. Un des avantages de ce rapport est qu'il peut être réalisé sur des prélèvements non à jeun, car l'adiponectine et la leptine varient peu en fonction de l'état nutritionnel, à la différence du HOMA-IR [4]. Malgré cela, ces estimateurs de sensibilité à l'insuline ou d'insulino-résistance se sont peu développés, l'index HOMA-IR leur étant préféré car facilement calculable à partir des valeurs de glycémie et d'insulinémie à jeun [11].

Rapport adiponectine/leptine et risque cardiométabolique

Bien qu'il soit encore peu développé à ce jour, l'utilisation du couple adiponectine - leptine sous forme de rapport semble pertinente pour classer et prédire le risque de complications cardiométaboliques chez l'homme. En effet, le rapport adiponectine/leptine est corrélé aux facteurs de risques lipidiques (HDL-cholestérol, triglycérides) chez les

patients présentant une obésité, un syndrome métabolique, un diabète de type 2 ou chez les patients lipodystrophiques infectés par le VIH [5, 7-10]. Ces études ont également montré un lien étroit entre le rapport adiponectine/leptine et les biomarqueurs inflammatoires tels que la CRP ultra-sensible et la sérum amyloïde A (SAA) circulantes caractéristiques d'une inflammation de bas-grade dans ces différents groupes de patients, inflammation associée au risque cardiométabolique [5, 7, 10]. De façon intéressante, dans une étude récente portant sur 2 258 enfants âgés de 6 à 18 ans dont les 2/3 présentait un surpoids ou une obésité et 1/3 était de poids normal, les associations entre les adipokines (adiponectine et leptine) et le risque cardiométabolique ont été testées. Comme attendu, les enfants obèses ou en surpoids avaient des concentrations circulantes de leptine plus élevées et des concentrations d'adiponectine plus faibles ainsi qu'un rapport leptine/adiponectine plus élevé que les enfants de poids normal [12]. Ces résultats étaient comparables à ce que l'on retrouve dans les études réalisées chez l'adulte [6]. Après ajustement sur l'âge et le degré d'obésité, les filles obèses ou en surpoids du quartile supérieur pour le rapport leptine/adiponectine avaient un sur-risque de 7,8 d'avoir une résistance à l'insuline mais également des anomalies lipidiques et glucidiques par rapport aux filles du quartile inférieur [12]. Le même type de résultats était mis en évidence chez les garçons pour l'insulino-résistance avec un sur-risque de 4,4 [12]. Ainsi, indépendamment du degré d'obésité, le rapport leptine/adiponectine était associé à la résistance à l'insuline et à d'autres facteurs de risque cardiométaboliques chez les enfants obèses ou en surpoids et semblait être un indicateur plus informatif que les valeurs des adipokines circulantes (adiponectine et leptine) prises en compte individuellement [12]. Ces auteurs ont également réalisé une étude chez 983 enfants (583 filles et 400 garçons) âgés de 6 à 18 ans afin d'établir des valeurs de référence pédiatriques pour stratifier le risque métabolique en fonction du rapport leptine/adiponectine mesuré individuellement. Ils ont mis en évidence une corrélation entre le rapport adiponectine/leptine et l'âge, avec une augmentation progressive avec l'âge chez les filles et une relation parabolique négative, avec un pic dans la tranche d'âge 10-14 ans chez les garçons. Le rapport leptine/adiponectine était significativement et positivement corrélé à l'indice de masse corporelle (IMC) aussi bien chez les filles et les garçons [13]. Par ailleurs, le rapport inverse (adiponectine/leptine) était significativement différent selon le type de diabète en période pédiatrique, avec des valeurs basses chez les enfants diabétiques de type 2 et des valeurs proches de celles des sujets témoins chez les enfants atteints de diabète de type 1 (DT1) [14].

Rapport adiponectine/leptine : un estimateur de dysfonction du tissu adipeux

Très récemment, Frübeck *et al.* ont présenté le rapport adiponectine/leptine comme un biomarqueur de dysfonction du tissu adipeux [6]. En considérant les valeurs d'adiponectine exprimées en $\mu\text{g/mL}$ et celles de leptine en ng/mL , ces auteurs ont proposé qu'un rapport adiponectine/leptine supérieur à 1 soit considéré comme normal, associé à un risque cardiométabolique faible, tandis que des valeurs seuils comprises entre 0,5 et 1 et inférieures à 0,5 indiqueraient un risque cardiométabolique modéré ou élevé, respectivement [6]. Selon ces auteurs, ce rapport fortement et négativement corrélé au degré d'inflammation systémique de bas grade est un bon indicateur de risque cardiométabolique associé à l'obésité et au syndrome métabolique [6]. Dans une étude récente, Unamuno *et al.* ont mesuré le rapport adiponectine/leptine chez 25 patients ($\text{IMC} = 44,2 \pm 1,3 \text{ kg/m}^2$) présentant un diabète de type 2 (DT2) avant et après une chirurgie de l'obésité. Un an après chirurgie, les changements du rapport adiponectine/leptine étaient mieux corrélés aux modifications des données anthropométriques que les variations d'adiponectine et de leptine analysées isolément [15]. En régression multiple, la variation du rapport adiponectine/leptine était un prédicteur indépendant des changements d'IMC et du pourcentage de graisse corporelle. Cependant, le rapport n'était pas différent entre les individus avec ou sans rémission du diabète post chirurgie [15].

Limites des dosages d'adiponectine et de leptine

A ce jour, il est difficile d'établir des valeurs seuils applicables par tous les laboratoires pour ces rapports adiponectine/leptine ou leptine/adiponectine, de même que pour les adipokines individuellement compte tenu de l'hétérogénéité des kits et techniques de dosages (radio-immunologie, Elisa, turbidimétrie, chimiluminescence) et des anticorps actuellement disponibles [16]. De plus, même si la technique de dosage est comparable, les valeurs obtenues peuvent être différentes en fonction des kits commercialisés par les différentes firmes, comme cela a été montré pour l'adiponectine [17]. Ces disparités sont moins spectaculaires pour la leptine. Néanmoins, les techniques de dosage devront être standardisées avant que ces marqueurs puissent être utilisés en pratique courante comme biomarqueurs de classification, mais également du risque cardiométabolique chez l'adulte comme chez l'enfant. Leurs dosages pourront alors être pertinents dans

de nombreuses situations physiopathologiques comme évoqué plus haut, d'autant qu'ils présentent l'avantage de pouvoir être réalisés chez des patients non à jeun. Enfin, ils peuvent également être utiles chez des sujets diabétiques, DT1 et DT2, chez lesquels l'insulinémie ne reflète plus le degré d'insulino-résistance (car la sécrétion pancréatique est insuffisante) et chez tous les sujets diabétiques, DT1 et DT2, traités par insuline, le HOMA-IR n'étant plus utilisable.

Conclusion

La leptine et l'adiponectine sont des biomarqueurs phénotypiques majeurs dans l'obésité, le syndrome métabolique et le diabète qui orientent vers un risque cardiométabolique potentiel. Les rapports adiponectine/leptine ou leptine/adiponectine ont été récemment proposés pour estimer la résistance à l'insuline et la dysfonction du tissu adipeux, et des seuils de risque cardiométabolique ont été définis [6]. Leur utilisation est actuellement difficile en raison de la non-standardisation des techniques de dosage de la leptine et de l'adiponectine, ce qui oblige les laboratoires à établir leurs propres valeurs usuelles. Néanmoins, par analogie avec ce qui a été réalisé il y a une quarantaine d'années par l'équipe du Professeur Giraudet sur les profils protéiques sanguins [18], et dans l'attente d'une standardisation, un rendu de résultats en pourcentage des valeurs usuelles de chaque adipokine et du rapport de leurs pourcentages pourrait permettre de comparer les résultats inter-laboratoires. Des valeurs seuils communes de l'insulino-résistance et du risque cardiométabolique pourraient ainsi être établies à partir du dosage de ces deux adipokines majeures de l'homéostasie énergétique et métabolique.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

1. Antuna-Puente B, Fève B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab* 2008 ; 34 : 2-11.
2. Friedman J. 20 years of leptin: leptin at 20: an overview. *J Endocrinol* 2014 ; 223 : T1-8.
3. Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, the past two decades. *J Mol Cell Biol* 2016 ; 8 : 93-100.
4. Finucane FM, Luan J, Wareham NJ, Sharp SJ, O'Rahilly S, Balkau B, *et al.* Correlation of the leptin:adiponectin ratio with measures of insulin resistance in non-diabetic individuals. *Diabetologia* 2009 ; 52 : 2345-9.

5. Vega GL, Grundy SM. Metabolic risk susceptibility in men is partially related to adiponectin/leptin ratio. *J Obes* 2013 ; 2013 : 409679.
6. Frühbeck G, Catalán V, Rodríguez A, Gómez-Ambrosi J. Adiponectin-leptin ratio: a promising index to estimate adipose tissue dysfunction. Relation with obesity-associated cardiometabolic risk. *Adipocyte* 2018 ; 7 : 57-62.
7. Vigouroux C, Maachi M, Nguyễn TH, Coussieu C, Gharakhanian S, Funahashi T, *et al.* Serum adipocytokines are related to lipodystrophy and metabolic disorders in HIV-infected men under antiretroviral therapy. *AIDS* 2003 ; 17 : 1503-11.
8. Inoue M, Maehata E, Yano M, Taniyama M, Suzuki S. Correlation between the adiponectin-leptin ratio and parameters of insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2005 ; 54 : 281-6.
9. Inoue M, Yano M, Yamakado M, Maehata E, Suzuki S. Relationship between the adiponectin-leptin ratio and parameters of insulin resistance in subjects without hyperglycemia. *Metabolism* 2006 ; 55 : 1248-54.
10. Frühbeck G, Catalán V, Rodríguez A, Ramírez B, Becerril S, Salvador J, Colina I, *et al.* Adiponectin-leptin ratio is a functional biomarker of adipose tissue inflammation. *Nutrients* 2019 ; 11 : E454.
11. Antuna-Puente B, Disse E, Rabasa-Lhoret R, Laville M, Capeau J, Bastard JP. How can we measure insulin sensitivity/resistance? *Diabetes Metab* 2011 ; 37 : 179-88.
12. Frithioff-Bøjsøe C, Lund MAV, Lausten-Thomsen U, Hedley PL, Pedersen O, Christiansen M, *et al.* Leptin, adiponectin and their ratio as markers of insulin resistance and cardiometabolic risk in childhood obesity. *Pediatr Diabetes* 2020 ; 21 : 194-202.
13. Lausten-Thomsen U, Lund MAV, Frithioff-Bøjsøe C, Hedley PL, Pedersen O, Hansen T, *et al.* Reference values for leptin/adiponectin ratio in healthy children and adolescents. *Clin Chim Acta* 2019 ; 493 : 123-8.
14. Morales A, Wasserfall C, Brusko T, Carter C, Schatz D, Silverstein J, *et al.* Adiponectin and leptin concentrations may aid in discriminating disease forms in children and adolescents with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004 ; 27 : 2010-4.
15. Unamuno X, Izaguirre M, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Ramírez B, Becerril S, *et al.* Increase of the adiponectin/leptin ratio in patients with obesity and type 2 diabetes after Roux-en-Y gastric bypass. *Nutrients* 2019 ; 11 : E2069.
16. Fellahi S, Béraud L, Marlin G, Vigouroux C, Warszawski J, Capeau J, *et al.* Comparison of two techniques of adiponectin assay, ELISA and immunoturbidimetry: should we move towards standardization? *Diabetes Metab* 2017 ; 43 : 395-7.
17. Caselli C, Melaiu O, Maltinti M, Del Ry S, Cabiati M, Prescimone T, *et al.* A methodological reappraisal of total and high molecular weight adiponectin determination in human peripheral circulation: comparison of four immunometric assays. *Clin Chem Lab Med* 2010 ; 48 : 561-8.
18. Frot JC, Hofmann H, Muller F, Benazet MF, Giraudet P. The concept of protein profile. *Ann Biol Clin (Paris)* 1984 ; 42 : 1-8.